

Suizidalität bei Frauen mit Major Depression

Bedeutsamkeit von Entzündungsmarkern, Lipiden, Alexithymie und psychopathologischer Belastung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Maike Albrecht

aus Köln

2019

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. med. Dipl.-Psych. Rupert Conrad, MBA
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Dietrich Klingmüller

Tag der Mündlichen Prüfung: 03.04.2019

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie

Direktorin: Prof. Dr. med. Dipl. Psych. Franziska Geiser

Meinen wichtigen Menschen

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	14
1. Einleitung.....	16
2. Theoretischer Hintergrund.....	17
2.1 Depression	17
2.1.1 Definition	17
2.1.2 Symptome, Klassifikation und Kriterien	17
2.1.2.1 ICD-10.....	17
2.1.3 Ätiologie	20
2.1.3.1 Genetik.....	20
2.1.3.2 Die Bedeutung der Monoamine	21
2.1.3.2.1 Serotonin.....	21
2.1.3.2.2 Noradrenalin	22
2.1.3.2.3 Dopamin.....	22
2.1.3.3 Die Bedeutung der Stressachse	24
2.1.3.4 Die Bedeutung bestimmter Hirnareale und neuronaler Schaltkreise	26
2.1.4 Epidemiologie	27
2.1.4.1 Komorbidität.....	28
2.2 Suizidalität.....	29
2.2.1 Definition	29
2.2.1.1 Suizidalität.....	30
2.2.1.2 Suizid	30
2.2.1.3 Suizidales Verhalten	31

2.2.2	Risiko- und protektive Faktoren	31
2.2.2.1	Risikofaktoren	31
2.2.2.1.1	Suizidversuche und psychische Erkrankungen	33
2.2.2.1.2	Suizidversuche und Depression	34
2.2.2.2	Protektive Faktoren	35
2.2.3	Ätiologie	35
2.2.3.1	Joiners Interpersonale Suizidtheorie.....	35
2.2.3.2	Genetik.....	38
2.2.3.3	Stresstheoretische Ansätze	39
2.2.3.3.1	Die Bedeutung von „life events“	39
2.2.3.3.2	Die Bedeutung der Stressachse	40
2.2.3.4	Neurobiologische Ansätze	40
2.2.3.4.1	Die Bedeutung des serotonergen Systems	40
2.2.3.4.2	Die Bedeutung noradrenerger und dopaminergere Veränderungen	42
2.2.3.4.3	Die Bedeutung des präfrontalen Cortex (PFC)	42
2.2.3.5	Integrative Modelle.....	43
2.2.3.5.1	Diathese-Stress-Modelle.....	43
2.2.3.5.2	Endophänotypen-Modell	45
2.2.4	Epidemiologie	46
2.3	Das Immunsystem	47
2.3.1	Grundlagen	47
2.3.2	Das zelluläre Immunsystem.....	48
2.3.2.1	Leukozyten.....	48
2.3.3	Das humorale Immunsystem	50
2.3.3.1	Akute-Phase-Proteine.....	50

2.3.3.1.1	C-reaktives Protein (CRP)	52
2.3.4	Akute Phase Reaktion	53
2.4	Lipide	56
2.4.1	Lipoproteine	56
2.4.1.1	Aufbau und Struktur	56
2.4.1.2	Lipoproteinstoffwechsel	58
2.4.2	Cholesterin	59
2.4.2.1	Aufbau und Struktur	59
2.4.2.2	Cholesterinstoffwechsel	60
2.4.2.3	Funktionen	60
2.4.3	Triglyceride	61
2.4.3.1	Aufbau und Struktur	61
2.4.3.2	Triglyceridstoffwechsel.....	61
2.4.3.3	Funktion	61
2.4.4	Klinische Relevanz der Lipide	62
2.4.4.1	Hyperlipidämien	62
2.4.4.2	„Schlechtes“ und „gutes“ Cholesterin.....	62
2.4.4.3	Bedeutung für Krankheitsentstehung und Psychopathologie	63
2.5	Alexithymie.....	65
2.5.1	Begriff und Konzeptualisierungen	65
2.5.1.1	Frühe Konzepte vor Beschreibung des Alexithymie-Begriffs.....	66
2.5.1.1.1	Konzept der „infantilen Persönlichkeiten“ nach Ruesch	66
2.5.1.1.2	Konzept des dreieinigen Gehirns nach MacLean	66
2.5.1.1.3	Konzept der „pensée opératoire“ nach Marty und M'Uzan	67
2.5.1.2	Konzepte nach Beschreibung des Alexithymie-Begriffs	67

2.5.1.2.1	Primäre und sekundäre Alexithymie	68
2.5.1.2.2	Typ 1- und Typ 2-Alexithymie	68
2.5.1.2.3	Die „blindfeel“-Hypothese	69
2.5.1.2.4	Die Alexithymie-Stress-Hypothese	69
2.5.2	Ätiologie	69
2.5.2.1	Neurobiologische Erklärungsmodelle	69
2.5.2.1.1	Transferdefizit- und Diskonnektionsmodelle	69
2.5.2.1.2	Die Bedeutung des anterioren cingulären Kortex (ACC)	71
2.5.2.2	Genetik.....	72
2.5.3	Epidemiologie	72
2.5.4	Alexithymie und Krankheit	74
2.5.4.1	Bedeutung für die Entstehung von Krankheiten	74
2.5.4.2	Alexithymie, Krankheit und die Bedeutung von Stress	74
2.5.4.3	Zusammenhang von Alexithymie und verschiedenen Erkrankungen	74
2.6	Psychopathologische Belastung	76
2.6.1	Begriffe und Definitionen.....	76
2.6.2	Stresstheorien	77
2.6.2.1	Physiologische Stresstheorien	78
2.6.2.2	Kognitive Stress-Theorien.....	79
2.6.2.3	Diathese-Stress-Modelle.....	81
2.7	Immunsystem und Lipidstoffwechsel im psychopathologischen Kontext..	83
2.7.1	Grundlagen der Psychoneuroimmunologie.....	83
2.7.2	Psychoneuroimmunologie der Suizidalität	87
2.7.2.1	Suizidalität und das humorale Immunsystem	87
2.7.2.2	Suizidalität und das zelluläre Immunsystem	87

2.7.3	Serumlipide und Suizidversuche.....	87
2.7.3.1	Historische Entwicklung des Forschungsfeldes	87
2.7.3.2	Empirische Befunde	88
2.7.3.3	Ätiologische Perspektiven	94
2.7.3.3.1	Ernährungsgewohnheiten und metabolische Prozesse	94
2.7.3.3.2	Die Bedeutung des serotonergen Systems	95
2.7.3.3.3	Die Bedeutung inflammatorischer Prozesse	97
2.7.4	Psychoneuroimmunologie der Alexithymie	97
2.7.4.1	Alexithymie und das humorale Immunsystem	98
2.7.4.2	Alexithymie und das zelluläre Immunsystems	99
3.	Hinführung zu den Hypothesen.....	100
4.	Fragestellung und Hypothesen	102
5.	Material und Methoden	104
5.1	Stichprobe	104
5.2	Methoden	105
5.2.1	Laborchemische Parameter.....	105
5.2.1.1	CRP	105
5.2.1.2	Leukozyten.....	106
5.2.1.3	Gesamtcholesterin	106
5.2.1.4	Triglyceride	107
5.2.2	Psychodiagnostische Fragebögen	108
5.2.2.1	TAS-20	108
5.2.2.2	SCL-90-R	110
5.2.2.3	Item 15 der SCL-90-R.....	114

5.2.3	Soziodemographischer Fragebogen	114
5.2.4	Klinisches Interview	114
5.2.5	Diagnose Major Depression.....	115
5.2.6	Erhebung weiterer psychischer Komorbiditäten	115
5.2.7	Erhebung von Suizidversuchen	115
5.3	Statistische Analyse	115
5.4	Limitationen und Stärken der Studie	116
6.	Ergebnisse.....	118
6.1	Deskriptive Statistik.....	118
6.1.1	Soziodemographische Daten.....	118
6.1.1.1	Alter.....	118
6.1.1.2	Familienstand.....	119
6.1.1.3	Bildungsabschluss	120
6.1.2	Klinische Charakteristika.....	121
6.1.2.1	Komorbidie psychische Störungen	121
6.1.2.2	Suizidalität.....	123
6.1.2.2.1	Suizidversuche.....	123
6.1.2.2.2	Suizidgedanken	124
6.1.3	Laborchemische Parameter.....	125
6.1.3.1	Lipide	125
6.1.3.1.1	Gesamtcholesterin	125
6.1.3.1.2	Triglyceride	126
6.1.3.2	Entzündungswerte	127
6.1.3.2.1	CRP	127

6.1.3.2.2	Leukozyten.....	128
6.1.4	Testpsychologische Untersuchungen	129
6.1.4.1	TAS-20.....	129
6.1.4.2	SCL-90R	130
6.2	Ergebnisse der Hypothesentestung	132
6.2.1	Ergebnisse zur Hypothese 1: Entzündungsparameter	132
6.2.1.1	Hypothese 1a: CRP	132
6.2.1.2	Hypothese 1b: Leukozyten	133
6.2.2	Ergebnisse zu Hypothese 2: Lipide	134
6.2.2.1	Hypothese 2a: Gesamtcholesterin.....	134
6.2.2.2	Hypothese 2b: Triglyceride	135
6.2.3	Ergebnisse zu Hypothese 3: Alexithymie.....	136
6.2.4	Ergebnisse zu Hypothese 4: Psychopathologische Belastung	137
6.3	Interkorrelationen der untersuchten Variablen.....	138
7.	Diskussion.....	140
7.1	Diskussion der Hypothese 1a und 1b	140
7.1.1	Inflammation und psychische Erkrankungen	140
7.1.2	Inflammation und Depression	141
7.1.3	Inflammation und Suizidalität.....	143
7.1.4	Klinische Implikationen	145
7.2	Diskussion Hypothesen 2a und 2b	149
7.2.1	Lipide und psychische Erkrankung	149
7.2.2	Lipide und Depression	149
7.2.3	Lipide und Suizidalität.....	150

7.2.4	Klinische Implikationen	152
7.3	Diskussion Hypothese 3	155
7.4	Diskussion Hypothese 4	158
7.5	Diskussion eines multifaktoriellen Verständnisses von Suizidalität	161
8.	Zusammenfassung	168
9.	Anhang.....	170
9.1	Gruppen verschiedener Zytokine und ihre Funktionen	170
9.2	Übersicht über ausgewählte Zytokine	171
9.3	Lipoproteine	173
9.4	Übersicht über endokrine Faktoren.....	174
9.5	Referenzbereiche Laborwerte Uniklinik Bonn	175
9.6	CRP, Leistungsverzeichnis Uniklinik Bonn (LV_CRP).....	180
9.7	Bestimmung der CRP-Konzentration, CRP-Methode (Siemens).....	183
9.8	Kleines Blutbild, Leistungsverzeichnis Uniklinik Bonn (LV_KBB)	186
9.9	Bestimmung der Leukozyten-Zahl, Fluorocell-WDF	193
9.10	Cholesterin, Leistungsverzeichnis Uniklinik Bonn (LV_CHOL).....	195
9.11	Bestimmung der Cholesterin-Konzentration, CHOL-Methode (Siemens).....	198
9.12	Triglyceride, Leistungsverzeichnis Uniklinik Bonn (LV_TGL)	201
9.13	Bestimmung der Triglycerid-Konzentration, TRIG-Methode (Siemens).....	205
9.14	Screeningfragebogen der Universitätsklinik und Poliklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Bonn	208
10.	Abbildungsverzeichnis.....	212
11.	Tabellenverzeichnis	215

12.	Literaturverzeichnis	216
13.	Danksagung	280
14.	Lebenslauf	281

Abkürzungsverzeichnis

ACC	Anteriorer cingulärer Cortex
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
APC	Antigen präsentierende Zelle
APP	Akute Phase Protein
BDI	Becks Depressions Inventar
BDNF	Brain derived neurotrophic growth factor
CBF	Cerebraler Blutfluss
CD	Cluster of Differentiation
CM	Chylomikronen
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CRH	Corticotropin Releasing Hormone
CRP	C-reaktives Protein
DIF	Difficulty in identifying feelings
DDF	Difficulty describing feelings
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5. Auflage
EOT	External oriented thinking
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie (Kernspintomographie)
GAD	Generalisierte Angststörung
GH	Growth Hormone/Wachstumshormon
GM-CSF	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
GSI	Global Severity Index
GSK3	Glycogen Synthase Kinase-3
HDL	High Density Lipoprotein
HHN-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse
5-HIAA	5-Hydroxyindolessigsäure
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
HSCL	Hopkins-Symptom-Checkliste
5-HT	Serotonin
ICD-10	International Classification of Diseases, 10. Auflage
IDL	Intermediate Density Lipoprotein
IFN	Interferon

Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
IPS	Interpersonale Suizidtheorie (nach Joiner)
LDAEP	Loudness dependence of auditory evoked potentials
LDL	Low Density Lipoprotein
MD	Major Depression
MHC	Major Histocompatibility Complex
NK-Zelle	Natürliche Killer-Zelle
OFC	orbitofrontaler Cortex
PET	Positronen Emissions Tomographie
PFC	präfrontaler Cortex
PRM	Pattern Recognition Molecule
PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung
PUFA	Polyunsaturated fatty acids
SCL-90-R	Symptomcheckliste-90 revidiert
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SSI	Scale for Suicide Ideation
SSRI	Selektiver Serotonin Reuptake Inhibitor
SSNRI	Selektiver Serotonin und Noradrenalin Reuptake Inhibitor
SV	Suizidversuch
TAS-20	Toronto Alexithymia Scale
TCR	T-Zell-Rezeptor
TG	Triglyceride
TPH	Tryptophan-Hydroxylase
TNF	Tumor Nekrose Faktor
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

Suizidale Patienten stellen Ärzte und medizinisches Personal aller Fachbereiche vor erhebliche Herausforderungen. Dabei geht es um die Bewältigung akuter suizidaler Krisen und die nachhaltige Stabilisierung der betroffenen Patienten, aber auch um die Früherkennung einer potentiellen suizidalen Dekompensation und mögliche präventive Maßnahmen. Insbesondere die präventiven Maßnahmen sowie die Entwicklung neuer Behandlungsoptionen setzen eine fundierte Kenntnis ätiologischer Faktoren und Konzepte sowie ihrer komplexen Wechselbeziehungen voraus.

Bei der Erforschung der Prädiktoren von Suizidalität gewinnen zunehmend (neuro-) biologische und psychologische Marker, die möglichst in der klinischen Diagnostik messbar sein sollten, an Bedeutung:

So konnten bereits Zusammenhänge von Suizidalität und Entzündungsmarkern einerseits (Brundin et al., 2015; Courtet et al., 2015; Kim et al., 2008; Postolache et al., 2015) sowie Markern des Lipidstoffwechsels andererseits (de Berardis, 2012; Brunner und Bronisch, 2002; Brunner et al., 2001 und 2002) identifiziert werden. Die nähere Erforschung dieser Zusammenhänge stellt ein Potential für neue therapeutische/medikamentöse Ansätze dar (Brundin et al., 2015; Janelidze und Brundin, 2013; Postolache et al., 2015). Des Weiteren ergeben sich Hinweise darauf, dass Persönlichkeitsfaktoren, die die emotionale Regulationsfähigkeit beeinträchtigen können, wie etwa die Alexithymie, einen bedeutsamen Faktor für das Ausmaß psychopathologischer Belastung im Allgemeinen und Suizidalität im Besonderen darstellen können (De Berardis, 2008, 2013a und b, 2014; Hintikka et al., 2004; Loas et al., 2016).

Die in den folgenden Kapiteln aufgeführten empirischen Befunde zu Zusammenhängen zwischen depressiver Erkrankung, Suizidalität, Alexithymie und Entzündungsmarkern legen nahe, dass für die Ätiologie von Suizidalität ein enges Zusammenwirken von Stressachse und Entzündungsaktivität von Bedeutung ist. Die hier vorliegende Studie versucht, durch die Untersuchung von laborchemischen Lipid- und Entzündungsparametern einerseits und testpsychologischen Maßen für Alexithymie und psychopathologische Belastung andererseits, weitere Erkenntnisse zur komplexen Ätiologie der Entwicklung von Suizidalität zu gewinnen.

2. Theoretischer Hintergrund

2.1 Depression

2.1.1 Definition

Der Begriff Depression leitet sich vom lateinischen Wort *deprimere* ab, welches so viel bedeutet wie „niederdrücken“. Im wörtlichen Sinne handelt es sich bei der Depression also um eine psychische Niedergedrücktheit bzw. Niedergeschlagenheit.

Die WHO definiert Depression als eine „weit verbreitete psychische Störung, die durch Traurigkeit, Interesselosigkeit und Verlust an Genussfähigkeit, Schuldgefühle und geringes Selbstwertgefühl, Schlafstörungen, Appetitlosigkeit, Müdigkeit und Konzentrationsschwächen gekennzeichnet sein kann.“ (WHO, 2015). Diese Störung kann von länger anhaltender Dauer sein oder episodenhaft auftreten und stellt für die betroffene Person Einschränkungen in diversen Lebensbereichen dar (WHO, 2015).

Die genannten Symptome beinhalten sämtlich den Verlust bestimmter Qualitäten, sodass Donath (2011) die Depression als eine Krankheit der „Losigkeit“ bezeichnet, die zum Suizid führen kann. 40 bis 70% der Suizide werden auf Depressionen zurückgeführt (Lonnqvist, 2000).

2.1.2 Symptome, Klassifikation und Kriterien

2.1.2.1 ICD-10

Der Diagnosestellung und Klassifikation dient in Deutschland – wie auch in der in dieser Arbeit zugrunde gelegten Stichprobe – die von der WHO herausgegebene International Classification of Diseases, kurz ICD-10. In Deutschland gilt aktuell die Version 2018 der German Modification (ICD-10-GM Version 2018). Depressive Erkrankungen sind in Kapitel V (Psychische und Verhaltensstörungen) der Gruppe der affektiven Störungen (ICD-Code F30 bis F39) zugeordnet (DIMDI, 2018).

Die ICD-10 definiert drei Haupt- und sieben Nebenkriterien (Hautzinger und Thies, 2009; Künzel, 2016; Rudolf et al., 2006):

- Hauptkriterien:
 - gedrückte depressive Stimmung
 - Interessenverlust/Freudlosigkeit
 - Antriebsminderung/-mangel
- Nebenkriterien:
 - verminderte Konzentrationsfähigkeit und Aufmerksamkeit
 - vermindertes Selbstwertgefühl/-vertrauen
 - Schuld- und Wertlosigkeitsgefühle
 - negative/pessimistische Zukunftsperspektiven
 - Suizidgedanken/-handlungen
 - Schlafstörungen
 - verminderter Appetit.

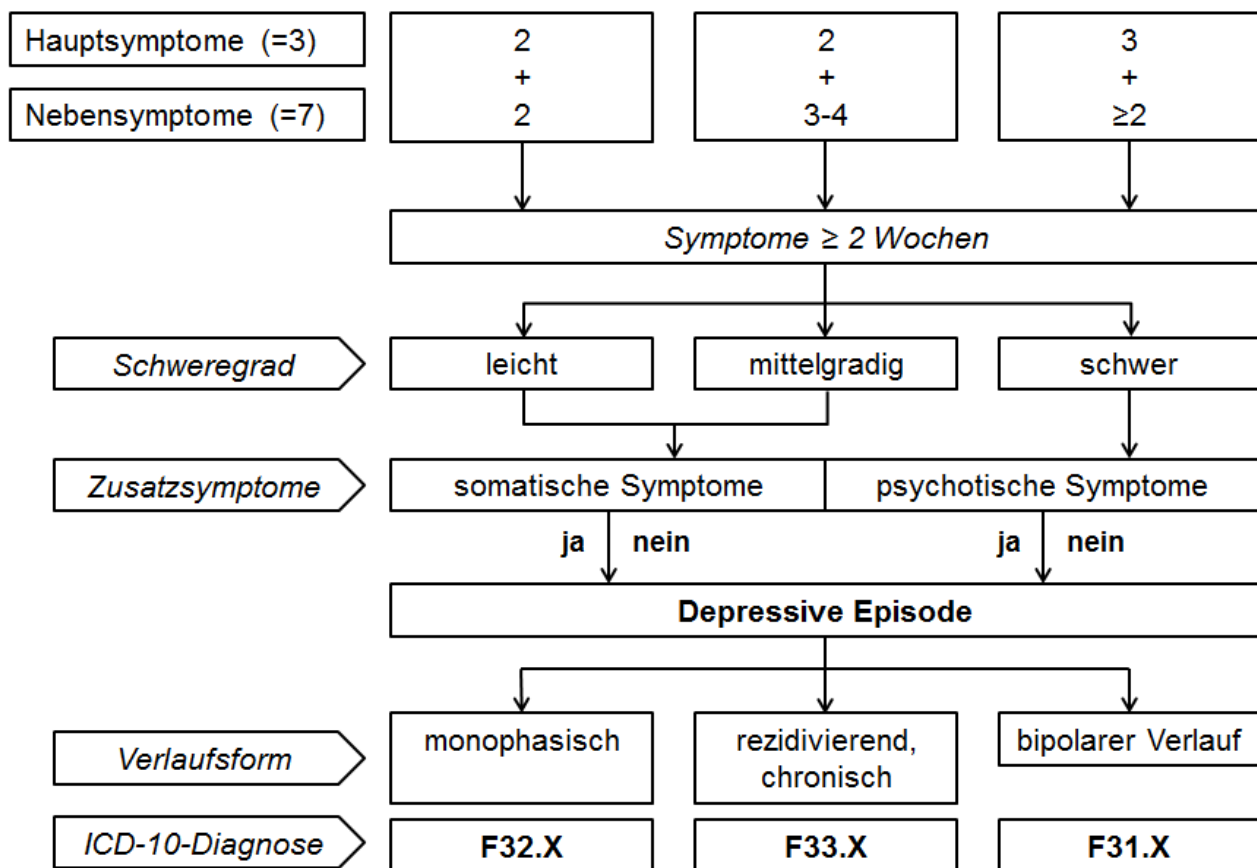


Abb. 1: Diagnosen depressiver Störungen nach ICD-10 (modifiziert nach Rudolf et al., 2006)

Bei einer Dauer von mindestens zwei Wochen ergibt sich je nach Anzahl der Haupt- und Nebensymptome die Diagnose einer leichten, mittelgradigen oder schweren Depression. Es können somatische und/oder psychotische Symptome hinzutreten. Unter Berücksichtigung der Verlaufsform, die monophasisch, rezidivierend oder bipolar sein kann, ergeben sich drei Diagnosegruppen (Rudolf et al., 2006).

Diese drei Diagnosegruppen mit den jeweiligen untergeordneten Diagnosen ergeben sich aus Schwere, Verlauf und Zusatzsymptomen. Des Weiteren findet sich im ICD-10 die Gruppe der anhaltenden affektiven Störungen sowie weitere verschiedenen Kapiteln zugeordnete affektive Störungen (DIMDI, 2018):

Tab. 1: Diagnosegruppen affektiver Störungen nach ICD-10, die für die vorliegende Studie relevant sind

Depressive Störungen nach ICD-10
<i>F32.X Depressive Episode</i>
F32.0 Leichte depressive Episode
F32.1 Mittelgradige depressive Episode
F32.2 Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome
F32.3 Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen
F32.8 Sonstige depressive Episode
F32.9 Depressive Episode, nicht näher bezeichnet
<i>F33.X Rezidivierende depressive Störung</i>
F33.0 Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig leichte Episode
F33.1 Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode
F33.2 Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome
F33.3 Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen
F33.4 Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig remittiert
F33.8 sonstige rezidivierende depressive Störung
F33.9 Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet

Neben dem ICD-10 ist das DSM-5 ein insbesondere im angloamerikanischen Raum verbreitetes Manual zur Klassifikation von psychischen Störungen (APA, 2013).

2.1.3 Ätiologie

Es wird eine Vielzahl möglicher Ursachen für das Krankheitsbild der Depression beschrieben, wobei sich im Wesentlichen biologische von psychosozialen Faktoren unterscheiden lassen. Zu nennen sind z.B. verschiedenste psychosoziale Stressoren, die akut oder chronisch auftreten können, frühe traumatische Kindheitserfahrungen, genetische Einflüsse, somatische Erkrankungen, Stresshormone bzw. eine Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HHN-Achse), endokrine Störungen, Neurotransmitterstörungen, Störungen neuronaler Schaltkreise, Neurotrophine und circadiane Rhythmen oder Medikamente (Claes, 2004; Härter und Baumeister, 2007; Hasler, 2010).

Dabei wird die Depression als Endresultat eines multifaktoriellen Geschehens angesehen. Dementsprechend werden Entstehung, Ausprägung und Verlauf einer depressiven Erkrankung als Ergebnis eines Zusammenwirkens biologischer und psychosozialer bzw. anlage- und umweltbedingter Faktoren verstanden (DGPPN et al., 2015; Klengel und Binder, 2013; Lopizzo et al., 2015; Sullivan et al., 2000). Im Folgenden wird der Fokus auf die Darstellung (neuro-)biologischer Ansätze gerichtet.

2.1.3.1 Genetik

Metaanalytischen Befunden aus Zwillings-, Familien- und Adoptionsstudien zufolge kann von einem genetischen Einfluss in einer Größenordnung von ca. 30 bis 40% ausgegangen werden. Umwelteinflüsse bzw. nicht genetische Faktoren machen ca. 60 bis 70% aus, wobei sich diese individuell auswirken („individual-specific environmental effects“) (Sullivan et al., 2000). Es zeigt sich ein zwei- bis vierfach erhöhtes Risiko erstgradiger Verwandter von an einer rezidivierenden depressiven Störung leidenden Personen, selbst an einer solchen zu erkranken (Weissman et al., 1993). Die genetische Depressionsforschung konnte bislang keine depressionsspezifischen Gene identifizieren, vielmehr erwiesen sich eine Vielzahl genetischer Variationen sowie auch epigenetische Phänomene als bedeutend (Goltser-Dubner et al., 2010; Hasler, 2010; Lohoff, 2010; Lopizzo et al., 2015).

2.1.3.2 Die Bedeutung der Monoamine

Nach der sogenannten Monoaminmangel-Hypothese werden Depressionen auf einen Mangel der Neurotransmitter Serotonin, Noradrenalin und Dopamin zurückgeführt (Delgado, 2000; Hasler, 2010). Die bisher erforschten und eingesetzten Wirkmechanismen von Antidepressiva, die die Konzentrationen der Neurotransmitter erhöhen, basieren auf diesem Ansatz (Belmaker und Agam, 2008; Delgado, 2000; Mann, 2005). Dies geschieht entweder durch Hemmung der Wiederaufnahme der Transmitter aus dem synaptischen Spalt in die Präsynapse (Serotonin- oder Noradrenalin-Reuptake Inhibitoren, SSRI/SNRI) oder durch Hemmung abbauender Enzyme (Monoaminoxidase-Inhibitoren, MAO-Hemmer).

2.1.3.2.1 Serotonin

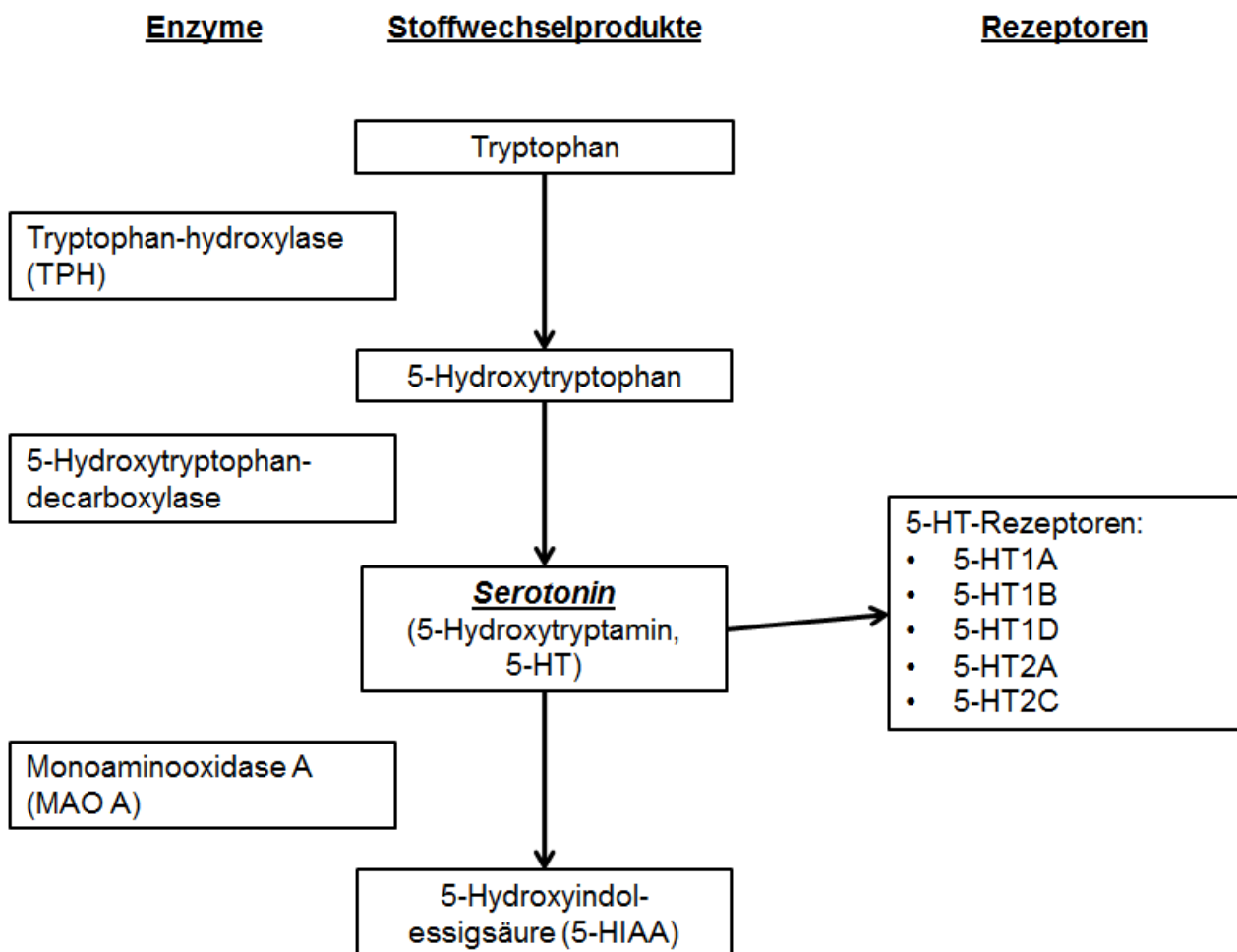


Abb. 2: Serotoninmetabolismus, Enzyme und Rezeptoren (modifiziert nach Souery et al., 2003)

Es konnte gezeigt werden, dass in verschiedenen Hirnregionen depressiver Personen eine verminderte Verfügbarkeit des Serotoninrezeptors (5-HT-Rezeptor), insbesondere des 5-HT-1A-Rezeptors, vorliegt (Drevets et al., 1999 und 2000). Zudem konnten Mutationen im Tryptophan-Hydroxylase-Gen (Tryptophan = Serotoninvorläufer) sowie eine erhöhte Verfügbarkeit der Monoaminoxidase (MAO = abbauendes Enzym) nachgewiesen werden (Meyer et al., 2006, Zhang et al., 2005). Hinsichtlich Veränderungen der Tryptophankonzentration ist die Befundlage nicht ganz einheitlich (Kerr, 2011). Eine Studie konnte zeigen, dass bei Depressiven keine Korrelation zwischen den Konzentrationen des Serotoninvorläufers und -abbauproduktes (Tryptophan- und 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA) besteht (Meltzer, 1990). Nach Kerr (2011) kann dies als Hinweis für einen bei Depressiven allgemein veränderten Serotoninstoffwechsel verstanden werden kann.

2.1.3.2.2 Noradrenalin

Veränderungen des Noradrenalingehaltes werden mit Veränderungen des Locus coeruleus, der größten Ansammlung noradrenerger Neurone im ZNS, in Zusammenhang gebracht: So konnte eine verminderte Dichte an Noradrenalintransportern und eine erhöhte Expression der Tyrosin-Hydroxylase (= Schlüsselenzym der Transmittersynthese), die als Kompensationsmechanismus des Noradrenalinmangels gedeutet werden kann, nachgewiesen werden (Klimek et al., 1997; Zhu et al., 1999).

2.1.3.2.3 Dopamin

Immer mehr wird auch die Bedeutung des Dopamins betont, sodass Ebert und Lammers (1997) von einer „Renaissance der Dopaminhypothese der Depression“ sprechen. Es wurde beobachtet, dass dopaminerg wirksame Pharmaka – insbesondere Dopaminagonisten – eine antidepressive Wirkung haben (Cassano et al., 2004; Goldberg et al., 2004; Lemke, 2007; Post et al., 1978; Wells und Marken, 1989). Dies legt die Idee eines Dopaminmangels bei Depressionen nahe.

Hinweis für einen reduzierten Dopaminumsatz liefern Befunde, die eine reduzierte Homovanillinmandelsäurekonzentration (= Abbauprodukt des Dopamins) im Liquor oder Jugularvenenblut depressiver Personen nachweisen konnten (Lambert et al., 2000; Sher et al., 2003).

Veränderungen der Dopamintransporterdichte und -verfügbarkeit fielen in verschiedenen Studien unterschiedlich aus (Brunswick et al., 2003; Camardese et al., 2014; Laasonen-Balk et al., 1999; Meyer et al., 2001), dennoch sprechen diese Befunde allgemein für Veränderungen der dopaminergen Neurotransmission bei einer Depression.

2.1.3.3 Die Bedeutung der Stressachse

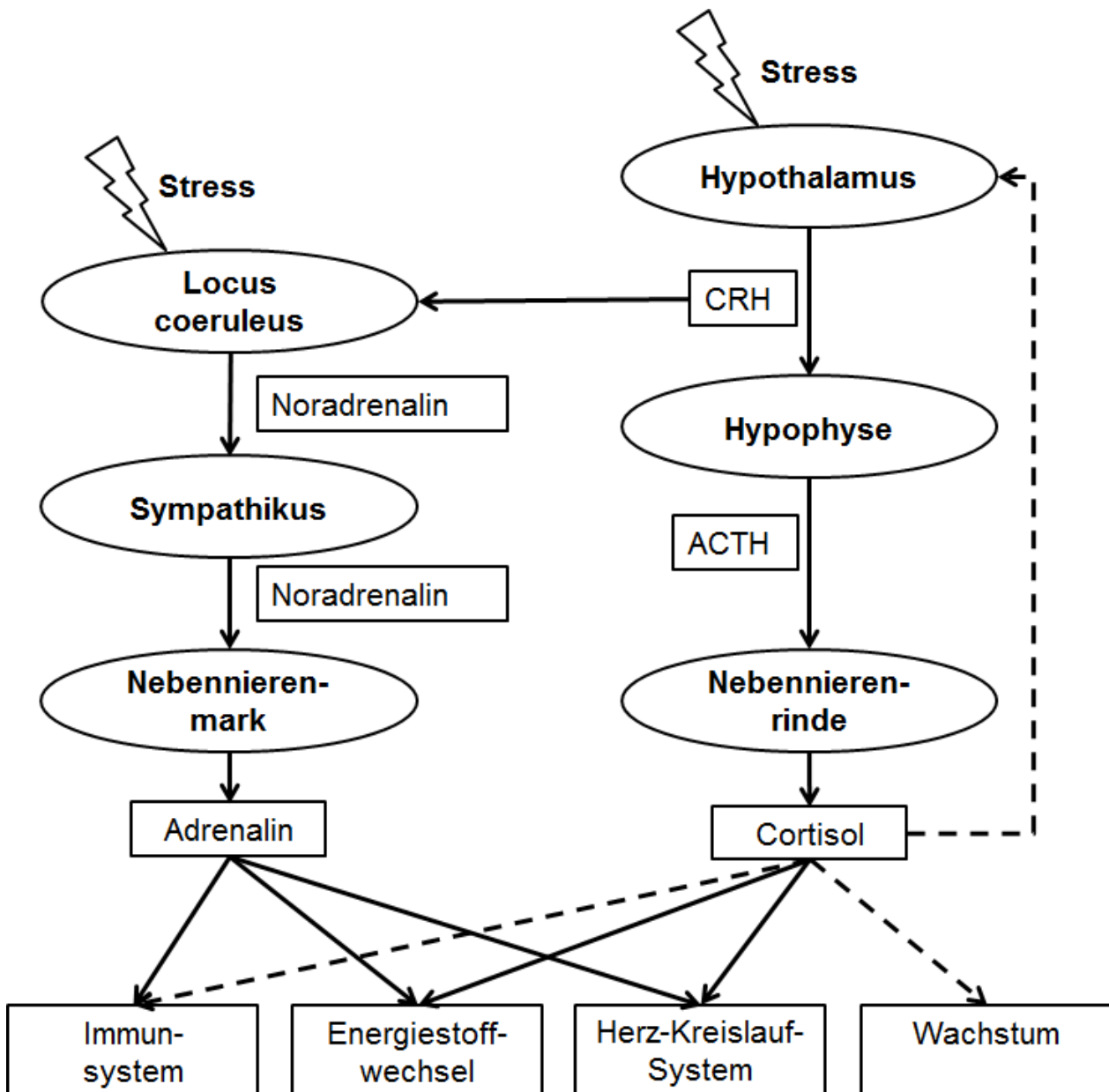


Abb. 3: Die Stressachse: HHN-Achse und Sympathikus

(Durchgehender Pfeil = stimulierende Wirkung; gestrichelter Pfeil = hemmende Wirkung)

Eine Hyperaktivität bzw. Dysfunktion der HHN-Achse (Stressachse) sowie auch des sympathischen Nervensystems werden als bedeutende ätiologische Faktoren angenommen (Hammen, 2005; Hasler, 2010; Pariante und Lightman, 2008).

Ein erhöhtes Stresslevel führt zu einer gesteigerten Freisetzung des Corticotropin Releasing Hormons (CRH) („CRH-hyperdrive“) aus dem Hypothalamus (Claes; 2004).

CRH stimuliert die ACTH-Sekretion in der Hypophyse, was wiederum zur Cortisol-Freisetzung aus der Nebenniere führt (Bao et al., 2008; Claes, 2004; Pariante und Lightman, 2008; Swaab et al., 2005).

CRH hat neben dem Hypophysen-stimulierenden Effekt Wirkungen auf andere nachgeschaltete Lokalisationen (z.B. Ncl. supraopticus, Ncl. suprachiasmaticus, Ncl. paraventricularis, Schilddrüsenachse), die weitere depressionstypische Symptome wie Appetitminderung, Schlafstörungen, Libidoverlust sowie Veränderungen des psychomotorischen Aktivitätsniveaus und des Schmerzempfindens erklären (Bao et al., 2008; Nemeroff, 1996; Swaab et al., 2005).

Cortisol, das sogenannte Stresshormon, hat einerseits diverse Effekte auf Stoffwechselprozesse und das Immunsystem. Andererseits beeinflusst es über eine Wirkung auf Neurogenese Größe, Funktion (z.B. Emotionsverarbeitungs- und Lernprozesse) und Kommunikation verschiedener Hirnstrukturen (insbesondere PFC, Hippocampus und Amygdala) untereinander und hat somit auch Bedeutung für die Bewertung (emotionaler) Stimuli oder das Lernen und die Konsolidierung neuer (emotionaler) Gedächtnisinhalte (Arnsten, 2009; Herbert et al. 2006).

In der Übersichtsarbeit von Bao et al. (2008) werden eine Reihe von Befunden genannt, die den Ansatz einer Dysregulation der Stressachse bei einer Depression stützen:

- erhöhte Plasma- und Speichelcortisolkonzentrationen
- erhöhte Cortisolausscheidung im Urin
- gestörte Reaktionen im Dexamethasonhemmttest, das heißt eine verminderte Suppression
- gestörte/reduzierte Cortikosteroidrezeptorfunktionen
- gesteigerte Reaktivität der Nebenniere auf ACTH
- vergrößerte Volumina von Hypophyse und Nebenniere
- Depression als Nebenwirkung einer Glukocortikoidtherapie
- Depression als Symptom beim Cushing-Syndrom (Hypercortisolismus)

Es konnte gezeigt werden, dass Veränderungen der Stressachse insbesondere bei Personen mit frühen traumatischen bzw. Missbrauchserfahrungen auftreten. Daher wird postuliert, dass bereits früh in der Entwicklung auftretende Ereignisse die Reaktivität der Stressachse verändern und prädisponierend für die Entwicklung einer depressiven

Störung sein können (Heim, 2004; Heim et al.; 2008; Herbert et al., 2006; McGowan et al., 2009; Tarullo und Gunnar, 2006).

Die Reaktivität der Stressachse scheint zudem Geschlechtsunterschiede aufzuweisen: Bei Frauen zeigten sich erhöhte Cortisol-Konzentrationen vor allem bei sozialen Interaktionsaufgaben („rejection condition“), bei Männern hingegen vor allem bei leistungsassoziierten Aufgaben („achievement condition“) (Stroud et al., 2002). Hinsichtlich der Auswirkung stressreicher Lebensereignisse auf die Entwicklung einer Depression waren bei Männern vornehmlich Ereignisse wie Trennung bzw. Scheidung und Probleme im beruflichen bzw. Arbeitskontext, bei Frauen hingegen Probleme in sozialen Beziehungen, Krankheit und Tod bedeutsam (Kendler et al., 2001).

2.1.3.4 Die Bedeutung bestimmter Hirnareale und neuronaler Schaltkreise

Mittels bildgebender Verfahren (Neuroimaging) gelingen zunehmend Funktions- bzw. Aktivitätsdarstellungen verschiedener Hirnareale, die bei einer Depression involviert sind. Dabei gibt es Hinweise, dass Veränderungen des anterioren cingulären Cortex (ACC) eine entscheidende Rolle spielen (Drevets et al., 2008; Hasler et al., 2010). So zeigten sich beispielsweise eine reduzierte Dichte von Gliazellen und eine verminderte Größe von Neuronen im ACC von Personen mit einer Major Depression sowie eine deutliche Volumenreduktion dieser Struktur (Cotter et al., 2001; Koolschijn et al., 2009).

Reduzierte Volumina konnten zudem im Bereich des orbitofrontalen Cortex (OFC) sowie des präfrontalen Kortex (PFC) festgestellt werden (Arnone et al., 2012; Bora et al., 2012; Koolshijn et al., 2009; Lai, 2013). Ferner ergaben sich Hinweise, dass der Hippocampus von Volumeneinbußen betroffen ist und dass diese mit Krankheitsdauer und Anzahl depressiver Episoden korrelieren (Arnone et al., 2012; Colla et al., 2007; Koolshijn et al., 2009; Sheline et al., 2003; Stockmeier et al., 2004; Videbech und Ravenkilde, 2004). Durch Volumenreduktion und Funktionseinbußen verändert sich der physiologische negative Feedback-Mechanismus von Hippocampus und PFC auf die HHN-Achse und es kommt zu einer Disinhibition dieser, die eine Aktivitätssteigerung der Stressachse und somit eine gesteigerte Cortisolfreisetzung zur Folge hat (Bao et al., 2008).

Störungen neuronaler Schaltkreise beziehen sich insbesondere auf cortical-subcortikale bzw. limbisch-paralimbische Verschaltungen:

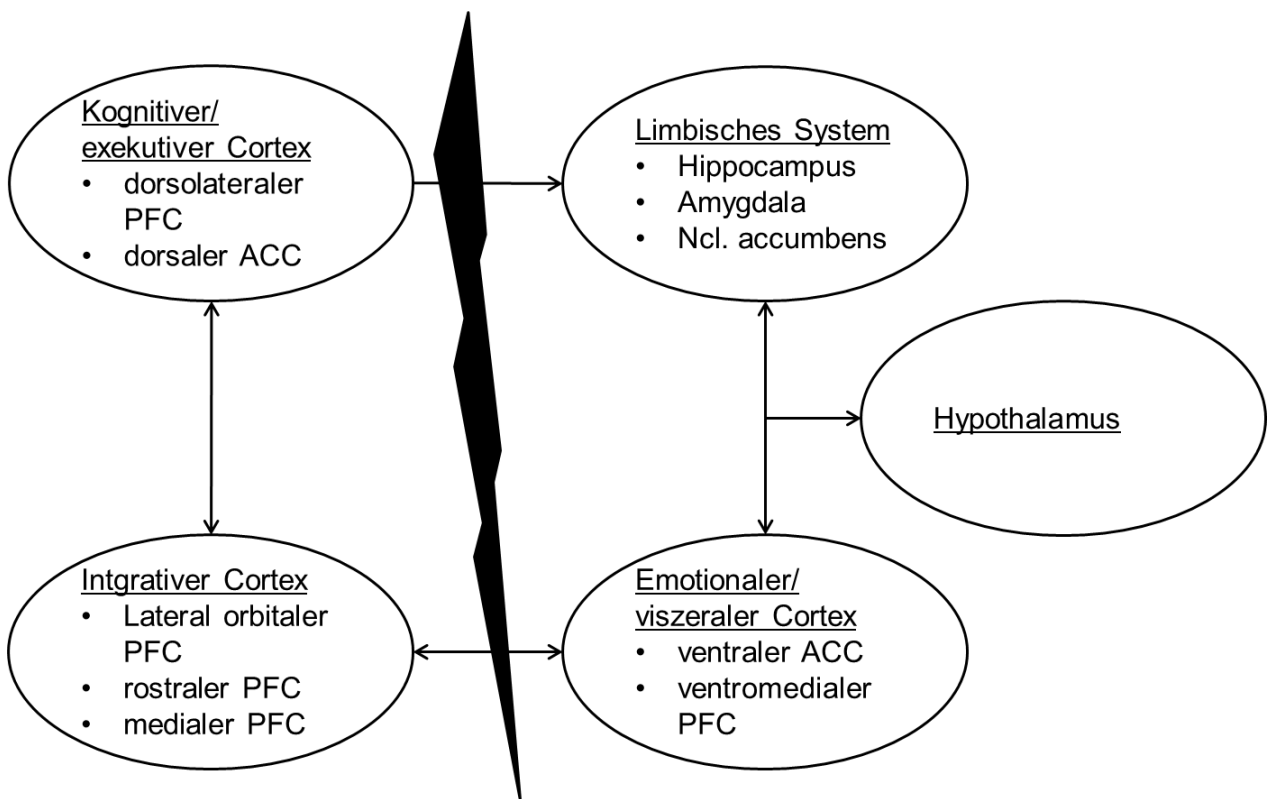


Abb. 4: Störung des limbisch-paralimbischen Schaltkreises bei einer Depression (nach Maletic et al., 2007)

2.1.4 Epidemiologie

Genaue epidemiologische Angaben zur Häufigkeit von Depressionen sind aufgrund hoher Dunkelziffern schwierig. Anhaltspunkte bieten Angaben der WHO sowie der aktuell gültigen nationalen S3-Leitlinie zur unipolaren Depression (DGPPN et al., 2015; WHO, 2018a).

Schätzungen zufolge leiden weltweit mehr als 300 Millionen Menschen an einer Depression (WHO, 2018a). Die zunehmende Häufigkeit psychischer Erkrankungen gilt insbesondere auch für dieses Störungsbild. So wird vermutet, dass die Gruppe der affektiven Störungen bzw. Depressionen bis zum Jahre 2020 die weltweit zweithäufigste Volkskrankheit nach der koronaren Herzerkrankung sein wird (Bundesgesundheitsministerium, 2016; Murray und Lopez, 1996a und b). Im Rahmen der Global Burden of Disease Studien rangierte die Depression 2010 bereits auf Rang zwei hinter Herz-Kreislauf-Erkrankungen als Ursache für mit Beeinträchtigung gelebter Lebensjahre (Ferrari et al., 2014).

Angaben für Deutschland basieren meist auf Befunden des Bundesgesundheits-Surveys und Zusatzsurveys für psychische Störungen aus dem Jahr 1998 (Jacobi et al., 2004). Danach stellt die Depression die dritthäufigste psychische Störung in der Allgemeinbevölkerung dar. Prävalenzen für verschiedene Zeiträume für die Gruppe 18- bis 65-Jähriger fallen wie folgt aus (Bijl et al., 1998; Ebmeier et al., 2006):

- Punktprävalenz (entspricht einer Vier-Wochen-Prävalenz): 5,6%
- 12-Monats-Prävalenz: 10,7%
- Lebenszeitprävalenz: 17,1%

Aktuellere nationale Daten liefert die „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS1-MH) mit dem Zusatzmodul „Psychische Gesundheit“ (Busch et al., 2013; Jacobi et al., 2014a), wonach die 12-Monatsprävalenz einer Major Depression für beide Geschlechter zusammen bei 6,0% liegt. In den Studien fielen die Prävalenzen für Frauen etwa doppelt so hoch aus wie für Männer (Jacobi et al., 2004; Jacobi et al., 2014a). Die nationale Versorgungsleitlinie gibt einen Überblick über mögliche Ursachen für die höhere Vulnerabilität und Betroffenheit des weiblichen Geschlechts: Eine höhere Anzahl von Risikofaktoren, ein früherer Krankheitsbeginn, eine längere Episodendauer und ein höheres Rückfallrisiko (DGPPN et al., 2015).

2.1.4.1 Komorbidität

Die Komorbidität einer Depression mit anderen psychischen Erkrankungen ist hoch: Das Deutsche Gesundheitssurvey ermittelte Raten von ca. 61% für eine und ca. 24% für drei psychische Komorbiditäten (Jacobi et al., 2014b). Das gleichzeitige Vorliegen mehrerer psychischer Störungen hat ein erhöhtes Suizid- und Chronifizierungsrisiko zur Folge und ist hinsichtlich des Krankheitsverlaufs prognostisch ungünstig (Davidson und Meltzer-Brody, 1999). Die Leitlinie führt Angst- und Panikstörungen, Abhängigkeits- und Suchterkrankungen (insbesondere Alkohol, Medikamente und Drogen), Essstörungen, somatoforme Störungen, Persönlichkeitsstörungen und Zwangsstörungen als häufigste komorbide Störungen auf (DGPPN et al., 2015).

2.2 Suizidalität

*„Immer enger wird mein Denken
immer blinder wird mein Blick,
mehr und mehr erfüllt sich täglich
mein entsetzliches Geschick.
Kraftlos schlepp ich mich durchs Leben
jeder Lebenslust beraubt,
habe keinen, der die Größe
meines Elends kennt und glaubt.
Doch mein Tod wird Euch beweisen,
daß ich jahre-, jahrelang
an des Grabes Rand gewandelt,
bis es jählings mich verschlang.“*

E. Ringel (1953)

Diese Worte veranschaulichen, welche Gedanken einen Menschen beschäftigen, der sein eigenes Leben für nicht mehr lebenswert hält und sich folglich mit der Idee des Todes – in diesem Fall des selbst beibrachten Todes – auseinandersetzt und insofern als suizidal bezeichnet werden kann.

2.2.1 Definition

Lindner (2006) formuliert aus psychotherapeutischer Perspektive die folgende Definition:

„Suizidalität (...) lässt sich verstehen als Ausdruck der Zuspitzung einer seelischen Entwicklung, in der die Menschen hoffnungslos und verzweifelt über sich selbst, das eigene Leben und seine Perspektiven sind und ihre Situation als ausweglos erleben.“

Anhand dieser Beschreibung wird deutlich, dass Suizidalität als etwas Prozesshaftes („Entwicklung“) verstanden werden kann, bei dem eine Perspektivlosigkeit im Leben („hoffnungslos“, „verzweifelt“, „ausweglos“) eine maßgebliche Rolle spielt.

Einige Begriffe sollen an dieser Stelle voneinander abgegrenzt werden, um dieses Phänomen des menschlichen Denkens, Verhaltens und Erlebens genauer zu definieren.

2.2.1.1 Suizidalität

- *„Unter Suizidalität verstehen wir das Potenzial aller seelischen Kräfte und Funktionen, das auf Selbst-Vernichtung tendiert.“ (Haenel und Pöldinger, 1986)*
- *„Suizidalität meint die Summe aller Denk-, Verhaltens- und Erlebensweisen von Menschen, die in Gedanken, durch aktives Handeln oder passives Unterlassen oder durch Handeln-Lassen den eigenen Tod anstreben bzw. als mögliches Ergebnis einer Handlung in Kauf nehmen.“ (Wolfersdorf, 2000)*
- *„Suizidale Handlungen sind alle begonnenen, vorbereiteten oder auch abgebrochenen bzw. durchgeführten Versuche, sich das Leben zu nehmen, sofern sie in dem Wissen, in der Erwartung, in dem Glauben, dass mit der erwählten Methode das Ziel tot zu sein erreichbar sei, durchgeführt werden. Wird die suizidale Handlung überlebt, handelt es sich um einen Suizidversuch.“ (Wolfersdorf, 2000).*

Diese Definitionen verdeutlichen, dass das Konzept der Suizidalität ein Phänomen ist, das das Denken, Fühlen und Handeln eines Menschen betrifft und von der rein gedanklichen Beschäftigung mit dem Suizid bis zur konkreten Suizidhandlung reicht.

2.2.1.2 Suizid

Beim Suizid handelt sich um eine willentlich durchgeführte Handlung mit dem Ziel der Beibringung des eigenen Todes. Die Begriffe Selbstmord, Selbsttötung oder Freitod werden häufig synonym verwendet, wenngleich sie unterschiedliche Wertungen in sich tragen. Der Begriff des Selbstmordes wird vom Soziologen Emile Durkheim (1973) folgendermaßen definiert:

„Man nennt Selbstmord jeden Todesfall, der direkt oder indirekt auf eine Handlung oder Unterlassung zurückzuführen ist, die vom Opfer selbst begangen wurde, wobei es das Ergebnis seines Verhaltens im Voraus kannte. Der Selbstmordversuch fällt unter dieselbe Definition, bricht die Handlung aber ab, ehe der Tod eintritt.“

2.2.1.3 Suizidales Verhalten

Dieses lässt sich nach Nock et al. (2008) unterteilen in:

- *Suizidgedanken*, d.h. Gedanken an ein bestimmtes Verhalten, das auf die Beendigung des eigenen Lebens abzielt
- *Suizidpläne*, d.h. intentionale Konkretisierung und Spezifizierung von Verhaltensweisen und anzuwendenden Methoden, die zum Tod führen
- *Suizidversuche*, d.h. alle potentiell selbstschädigenden/-verletzenden konkreten Handlungen. Nach der WHO-Begriffsdefinition ist ein Suizidversuch eine Handlung mit nichttödlichem Ausgang, bei der ein bestimmtes intendiertes und ungewöhnliches Verhalten ohne das Eingreifen Dritter den Tod herbeibringen würde, oder bei der eine Substanzeinnahme in nicht-therapeutischer Dosis oder anderer als der verordneten Dosis mit der Idee dadurch bewirkter physischer Konsequenzen erfolgt (Schmidtke et al., 2004).

2.2.2 Risiko- und protektive Faktoren

2.2.2.1 Risikofaktoren

Nachfolgend werden eine Vielzahl sowohl gesellschaftlicher bzw. überindividueller als auch individueller Faktoren aufgeführt, die das Risiko für Suizidversuche und vollendete Suizide erhöhen (Brezo et al., 2006; Deutsche Gesellschaft für Suizidprävention, 2015; Gunnell und Lewis, 2005; Hall et al., 1999; Hegerl, 2005; McLean et al., 2008; Mościcki, 2001; Nock et al., 2008; Qin et al., 2003; Suicide Prevention Resource Center und Rodgers, 2011; Turecki, 2005; WHO, 2014 und 2016):

- Vorangegangene eigene Suizidversuche und eine positive Familienanamnese für Suizide bzw. Suizidversuche. Es gibt überzeugende wissenschaftliche Evidenz dafür, dass ein Suizidversuch in der Vorgeschichte der bedeutendste Risikofaktor für das Auftreten weiterer Suizidversuche darstellt.
- genetische Prädisposition
- psychische Krankheiten, insbesondere Depression und Alkoholabhängigkeit
- körperliche Krankheiten und chronische Schmerzen mit der Folge einer erschwerten Alltagsbewältigung; Pflegebedürftigkeit; nahender Tod

- männliches Geschlecht
- höheres Alter
- lediger Familienstatus, fehlende Partnerschaft
- Persönlichkeitsfaktoren und -störungen (v.a. Aggressivität, Impulsivität, Hoffnungslosigkeit, Extraversion, Neurotizismus)
- Aspekte des Gesundheitssystems mit erschwertem Zugang zu medizinischer Versorgung und eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten
- Krieg und Katastrophen
- Migrationshintergrund, Diskriminierung, Verfolgung und Isolation aufgrund ethnischer Herkunft, religiöser, politischer und sexueller Orientierung
- Missbrauchserfahrungen
- Konflikthafte (familiäre) Beziehungen, Beziehungskrisen, fehlende soziale und familiäre Unterstützung, Verlust nahestehender Personen
- Finanzielle bzw. wirtschaftliche Schwierigkeiten, z.B. Arbeitslosigkeit, Arbeitsplatzverlust, niedriger sozioökonomischer Status, Armut
- Einschneidende Änderungen des Lebenswandels (beispielsweise durch Wechsel des Wohnortes, der Arbeitsstelle etc.)

Die genannten Risikofaktoren wirken sich dabei in Abhängigkeit vom Geschlecht unterschiedlich aus: Zum Beispiel bedeutet eine psychische Erkrankung in der Vorgeschichte ein höheres Suizidrisiko bei Frauen als bei Männern, wohingegen bei Männern ein Leben ohne Partnerschaft einen bedeutsameren Risikofaktor darstellt (Qin et al., 2003). Ein niedriger sozioökonomischer Status der Eltern wirkt sich beim männlichen Geschlecht stärker aus, psychotische oder affektive Erkrankungen der Eltern sowie das Aufwachsen in urbanen Gegenden beim weiblichen Geschlecht (von Borczyskowski et al., 2010).

Möller-Leimkühler (2009) erklärt solche Geschlechtsunterschiede wie folgt:

Frauen reagieren stärker auf soziale Stressoren und zeigen bei der Stressverarbeitung stärkere Aktivität in Hirnarealen, die bei der Emotionsregulation eine Rolle spielen. Sie wenden eher „emotionszentrierte Coping-Strategien“ an. Der weibliche Suizidversuch wird dabei gedeutet „als eine sozioemotionale und kommunikative Strategie“ bzw. als „Hilferuf“. Männer reagieren hingegen stärker auf leistungs- und statusbezogene

Stressoren und wenden eher nach außen gerichtete, potentiell aggressive Copingstrategien und Verhaltensweisen an. Der männliche Suizidversuch wird daher gewertet als „letztes Mittel, den Selbstwert zu retten und die Illusion von Selbstbestimmung und Handlungsautonomie aufrechtzuerhalten“.

Felber und Winiecki (2008) beschreiben modellhaft drei Ebenen von Risikofaktoren und nutzen zur Kategorisierbarkeit vor allem die Dimensionen der zeitlichen Stabilität bzw. Veränderbarkeit sowie der Beeinflussbarkeit und bieten damit indirekt Anhaltspunkte für klinische Implikationen.

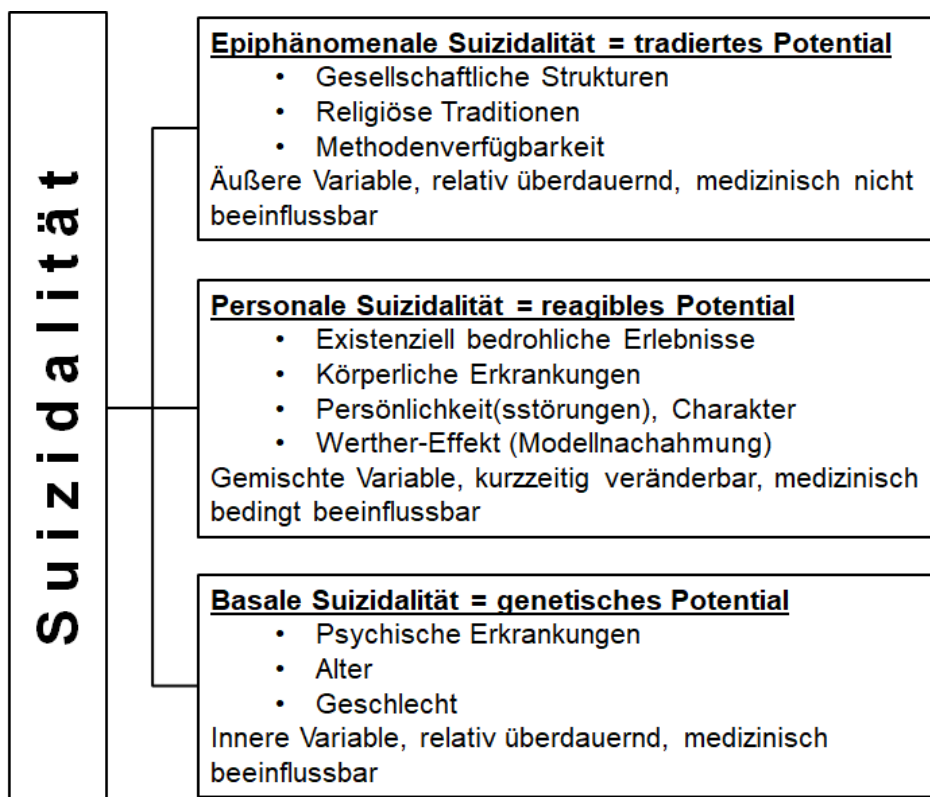


Abb. 5: Ebenen der Suizidalität (modifiziert nach Felber und Winiecki, 2008)

2.2.2.1.1 Suizidversuche und psychische Erkrankungen

Gegenüber der Allgemeinbevölkerung besteht bei Vorliegen einer psychischen Erkrankung ein fünf- bis 30-fach erhöhtes Suizidrisiko (Haltenhof et al., 2013). Metaanalysen zeigen, dass alle psychischen Störungen – Demenz, mentale Retardierung und Agoraphobie ausgenommen – mit einem erhöhten Suizidrisiko einhergehen und dass ca. 90% jener Personen mit vollendeten Suiziden oder Suizidversuchen die Diagnose

einer psychischen Erkrankung hatten (Arsenault-Lapierre et al., 2004; Beautrais et al., 1996; Bertolote, 2003; Cheng, 1995; Harris und Barraclough, 1997).

Komorbiditäten von psychischen und somatischen Erkrankungen sowie auch das gleichzeitige Auftreten mehrerer psychischer Störungen, insbesondere auch bei Vorliegen einer Persönlichkeitsstörung, erhöhen zusätzlich das Risiko für Suizidalität (Beautrais et al., 1996; Cheng, 1995; Hawton et al., 2003; Henriksson et al., 1993).

Insbesondere depressive Störungen und Abhängigkeitserkrankungen, vor allem Alkoholabhängigkeit, konnten neben Persönlichkeitsstörungen als Diagnosen mit dem höchsten Risiko für Suizidversuche identifiziert werden (Arsenault-Lapierre, 2004; Bertolote et al., 2003; Beautrais et al., 1996; Cheng, 1995; Chioqueta und Stiles, 2003; Fleischmann et al., 2005; Henriksson et al., 1993; Lonqvist, 2000; Miles, 1977). Bei Männern erwiesen sich Abhängigkeitserkrankungen, Persönlichkeitsstörungen und Störungen in der Kindheit, bei Frauen depressive bzw. affektive Störungen als besonders relevante Risikofaktoren (Arsenault-Lapierre, 2004).

2.2.2.1.2 Suizidversuche und Depression

Die auffällig hohe Mortalitätsrate bei depressiven Störungen erklärt sich vor allem durch Suizide, wobei depressive Personen gegenüber der Normalbevölkerung eine ca. 30-fach höhere Suizidrate aufweisen (Harris und Barraclough, 1997). In Deutschland resultieren ca. 70% der Suizide aus einer Depression (Kocalevent und Hegerl, 2010; Robert Koch-Institut, 2006). Als Ursache für diesen starken Zusammenhang von depressiven Erkrankungen und Suizidversuchen wird aus neurobiologischer Perspektive einerseits eine Dysfunktion des serotonergen Neurotransmittersystems gesehen, andererseits eine Dysregulation der Stressachse, die wiederum auch Auswirkungen auf das serotonerge System hat (Carballo et al., 2008; Mann, 1998; Mann et al., 2000; Pompili et al., 2010). Aus psychologischer Sicht wird Hoffnungslosigkeit als entscheidender Faktor diskutiert (Beck, 1963; Beck et al., 1993). Diese definiert Beck et al. (1974) als System kognitiver Schemata, deren Hauptmerkmal eine negative bzw. pessimistische Sicht auf die Zukunft ist.

2.2.2.2 Protektive Faktoren

Den Risikofaktoren lassen sich eine Reihe protektiver Faktoren gegenüberstellen (Au et al., 2009; McLean et al., 2008; Nock et al., 2008; Suicide Prevention Resource Center und Rodgers, 2011; U.S. Public Health Service, 1999):

- Psychische und physische Gesundheit sowie körperliche Aktivität
- Soziale Unterstützung, Gefühl der Verbundenheit, Partnerschaft, Heirat
- Individuelle Fähigkeiten und Einstellungen sowie Coping-Strategien wie beispielsweise Problemlösefähigkeit, Konfliktfähigkeit, Emotions- und Verhaltensregulation, Selbstwirksamkeitserleben, Zukunftsorientierung und Optimismus
- Aspekte des Gesundheitssystems mit niederschwelligem Zugang zu medizinischer Versorgung und vielfältigen Behandlungs-/Versorgungsmöglichkeiten
- Wirtschaftliche und finanzielle Sicherheit
- Kulturelle und religiöse Werte und Bezugspunkte, Spiritualität

2.2.3 Ätiologie

Bei der Untersuchung der Ursachen für Suizidalität werden neben psychologischen, psychodynamischen und sozialen verstärkt biologische Faktoren beschrieben. Es rücken also zunehmend neurobiologische und genetische Erklärungen ins Zentrum wissenschaftlichen Interesses, auf welche im Folgenden genauer eingegangen wird (Brunner und Bronisch, 2002; Carballo et al., 2008, Van Heeringen und Mann, 2014).

2.2.3.1 Joiners Interpersonale Suizidtheorie

Vertretend für die Vielzahl teils relativ alter psychologischer bzw. soziologischer Theorien wird an dieser Stelle die sehr aktuelle Theorie nach Joiner vorgestellt. Joiner geht in seiner Interpersonalen Suizidtheorie von einem suizidprotektiven Effekt durch Befriedigung des Zugehörigkeitsbedürfnisses des Menschen aus. Die Theorie besagt, dass suizidales Verhalten aus dem gemeinsamen Auftreten eines Todes- bzw. Suizidwunsches und einer erworbenen Fähigkeit, sich selbst das Leben zu nehmen, resultiert („...people die because they can and because they want to.“).

Der Todeswunsch entsteht dabei insbesondere durch die subjektive Wahrnehmung der eigenen Person im Kontext bedeutsamer Bezugspersonen und -gruppen (Joiner, 2002 und 2005; Van Orden et al., 2010).

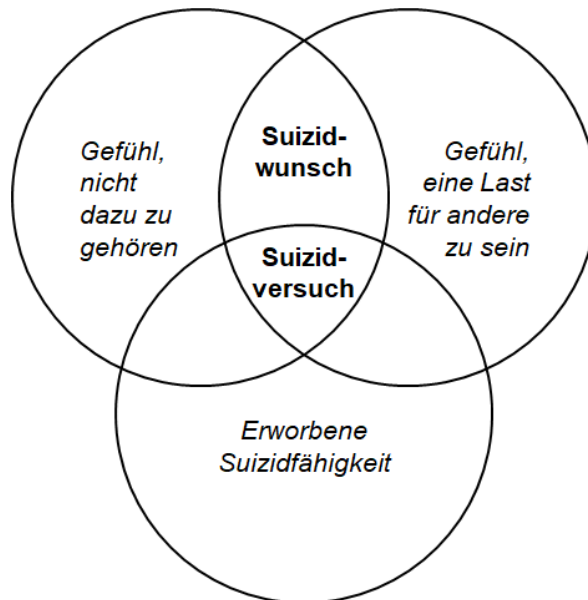


Abb. 6: Elemente der interpersonalen Suizidtheorie (modifiziert nach van Orden et al., 2010)

1. *Das Gefühl, nicht dazuzugehören („thwarted belongingness“):*
 - Gefühl der Entfremdung von bzw. Nichtzugehörigkeit zu einer wertgeschätzten Gruppe
 - Einsamkeitserleben, Mangel an reziproker Fürsorge
2. *Das Gefühl, eine Last für andere zu sein („perceived burdensomeness“):*
 - Empfinden, dass der eigene Tod und damit die eigene Abwesenheit eine Erleichterung für andere darstellt.
 - Selbsthass, Schuld-/Verantwortlichkeitserleben
3. *Erworbene Suizidfähigkeit („acquired capability“):*
 - Erhöhte physische Schmerztoleranz
 - Verminderte Angst vor dem Tod

Die erworbene Suizidfähigkeit ergibt sich durch wiederholte Erfahrungen schmerzhafter oder angstbehafteter Erlebnisse wie beispielsweise wiederholte suizidale Verhaltensweisen, Suizidversuche, Probehandlungen und mentale Beschäftigung mit dem Suizid, Durchführung eines Suizids, selbstverletzende Verhaltensweisen,

Missbrauchs- und Kriegserfahrungen. Smith und Cukrowicz (2010) beschreiben einen geringen Serotoninspiegel, eine beschleunigte neurobiologische Habituationsreaktion sowie genetische Einflüsse und eine positive Familienanamnese für Suizide und Suizidversuche als Vulnerabilitätsfaktoren, die die Entstehung der erworbenen Suizidfähigkeit begünstigen.

Durch das jeweilige Zusammenwirken der drei zentralen Komponenten ergibt sich die jeweilige Ausprägung der Suizidalität, die von passiven Suizidvorstellungen bis hin zum Suizidversuch reichen kann. Van Orden et al. (2010) beschreiben vier Hypothesen (H1 bis H4), die die Bedingungen für die Entwicklung bis hin zum Suizidversuch spezifizieren:

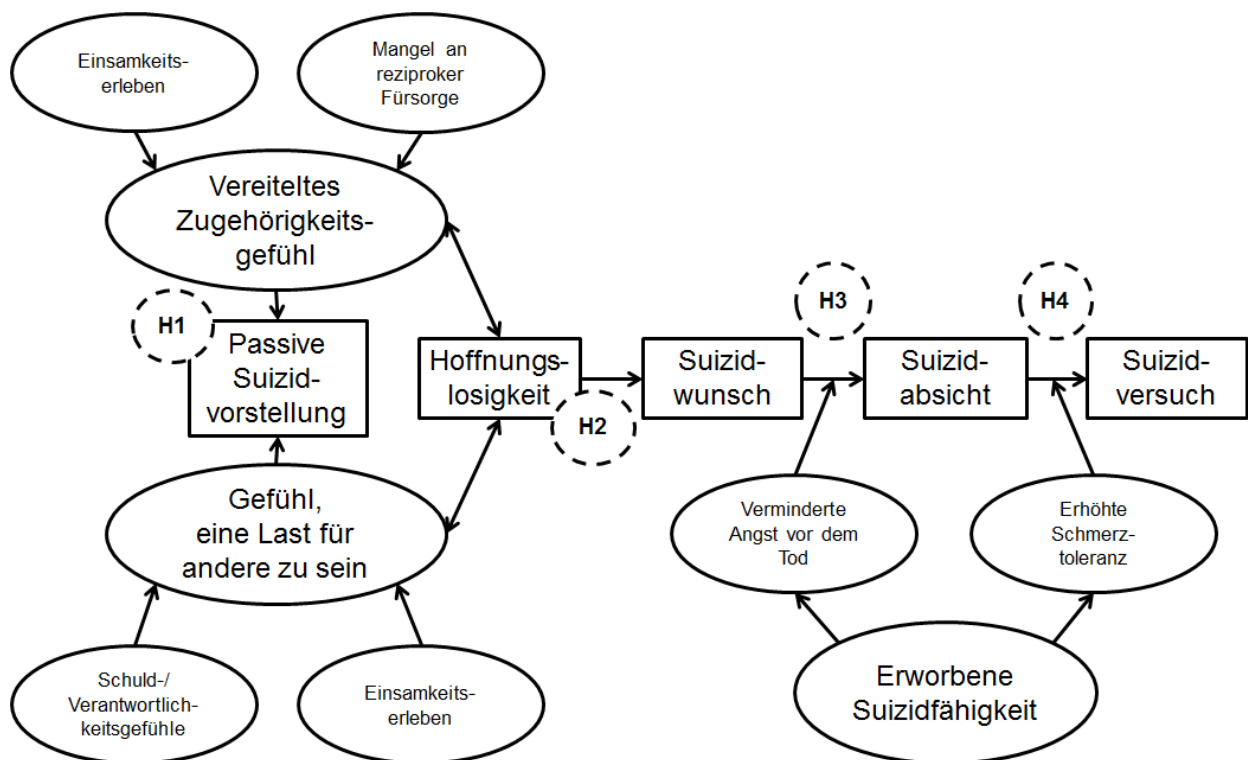


Abb. 7: Von der passiven Suizidvorstellung zum Suizidversuch (modifiziert nach van Orden et al., 2010)

- *H1:* Passive Suizidvorstellungen/-ideen ergeben sich durch ein Zusammenwirken des vereitelten Zugehörigkeitsgefühls und des Gefühls, eine Last für andere zu sein.
- *H2:* Ein aktiver Suizidwunsch ergibt sich durch ein Erleben der beiden in H1 genannten Bedingungen als dauerhafte und unveränderliche Zustände sowie einer darauf bezogenen Hoffnungslosigkeit.

- *H3*: Eine *Suizidabsicht* ergibt sich bei gleichzeitigem Auftreten von einem Suizidwunsch und verminderter Angst vor dem Tod.
- *H4*: *Ernsthaftes suizidales Verhalten* (d.h. Suizidversuche mit tödlichem oder nahezu tödlichem Ausgang) ergibt sich durch Hinzutreten einer erhöhten Toleranz gegenüber physischem Schmerz zu den in H1 bis H3 genannten Bedingungen.

2.2.3.2 Genetik

Ergebnisse aus Zwillings- und Familienstudien legen nahe, dass es eine genetische Komponente der Suizidalität gibt (Brent und Mann, 2005; Voracek und Loibl, 2007).

So zeigten sich signifikant höhere Konkordanzraten für mono- im Vergleich zu dizygoten Zwillingspaaren (Glowinsky et al., 2001; Roy, 1992; Roy und Segal, 2001; Statham et al., 1998). Dabei wird häufig ein über das Vorliegen einer psychischen Erkrankung vermittelter Zusammenhang diskutiert. In einigen Untersuchungen blieben jedoch auch nach Kontrolle der psychischen Erkrankung signifikante Unterschiede der Konkordanzraten bestehen, sodass von einer vom Vorliegen einer psychischen Erkrankung unabhängigen genetischen Komponente für Suizidalität ausgegangen werden kann (Statham et al., 1998; Fu et al, 2002). Dies konnte auch in Familien- und Adoptionsstudien gezeigt werden (Brent und Mann, 2005).

In Familienstudien zeigten sich Suizidhäufungen und ein doppelt so hohes Suizidrisiko auch nach Kontrolle psychischer Erkrankungen (Qin et al., 2003; Runeson und Asberg, 2003).

Brunner und Bronisch (2002) nennen drei Gruppen von Genen, die an der Entstehung von Suizidalität beteiligt sein können:

1. Gene, die für eine psychische Grunderkrankung prädisponieren, „auf deren Boden suizidales Verhalten auftritt“.
2. Persönlichkeitsdeterminierende Gene, die „Impulsivität, affektive Labilität und Aggressivität“ bedingen und somit für suizidale Verhaltensweisen prädisponieren.
3. „Suizidspezifische Gene“, die spezifisch für das Auftreten von suizidalem Verhalten prädisponieren.

Eine Vielzahl von Genen wurde bislang in ihrer Bedeutsamkeit für Suizidalität untersucht: So zeigten sich Polymorphismen verschiedener Gene:

- Tryptophanhydroxylase (TPH)-Gen (Nielsen et al., 1994; Pooley et al., 2003; Rujescu et al., 2003; González-Castro et al., 2014)
- Serotonintransporter (5-HTT)-Gen (Bondy et al., 2000; Courtet et al., 2004; Du et al., 1999; Joiner et al., 2002; Mann et al., 2000)
- Monoaminoxidase A (MAO-A)-Gen (Ho et al., 2000)
- verschiedene Serotonin-Rezeptor-Gene (5-HT-1B, 5-HT-2A, 5-HT-2C) (Du et al., 2000; Gurevich et al., 2002; New et al., 2001; Niswender et al., 2001; Pandey et al., 2002; Videtic et al., 2009; Zhang et al., 1997).

Furczyk et al. (2013) listen in ihrer Übersichtsarbeit über 100 verschiedene Gene auf, die möglicherweise für Suizidalität bedeutsam sein können. Inwieweit diese Gene spezifisch für Suizidalität sind oder ob sie das Suizidrisiko über ein genetisch bedingtes erhöhtes Risiko für psychische Erkrankungen oder eine genetisch bedingte erhöhte Aggressionsbereitschaft beeinflussen, ist bislang nicht eindeutig geklärt.

2.2.3.3 Stresstheoretische Ansätze

2.2.3.3.1 Die Bedeutung von „life events“

In Anlehnung an die Stresstheorie nach Lazarus kann suizidales Verhalten als Resultat eines frustrierten bzw. fehlgeschlagenen Stressbewältigungsversuchs verstanden werden (Lazarus, 1966 und 1981). Stehen einem Individuum seiner subjektiven Einschätzung nach in einer belastenden Situation nicht ausreichend Ressourcen zur Verfügung (externe Ressourcen wie beispielsweise Unterstützung durch andere Personen und interne Ressourcen wie beispielsweise Erfahrungen im Umgang mit belastenden Situationen und bewährten Copingstrategien), wird die Situation als überfordernd und als nicht zu bewältigen bewertet, wodurch Stress entsteht. Lässt sich kein Ausweg aus der Überforderungssituation erkennen, so erscheint die Beendigung des eigenen Lebens als einzige Lösung.

Als Stress erlebte Situationen werden meist als sogenannte „life events“ bezeichnet und stellen belastende Lebensereignisse dar, die im Zusammenwirken mit weiteren Faktoren, zu denen soziale Bedingungen (z.B. Herkunft, Lebensumfeld, Mobilität etc.), soziale Unterstützung und individuelle Bewältigungsstrategien zählen, die Entstehung von

Suizidalität einerseits und psychischer und körperlicher Erkrankungen andererseits bedingen (Katschnig, 1980; Welz, 1988).

2.2.3.3.2 Die Bedeutung der Stressachse

Braquehais et al. (2012) sehen in einer Störung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse einen Marker für gestörte Emotionsregulation, die wiederum als Vulnerabilitätsfaktor für die Entstehung psychischer Erkrankungen und suizidalen Verhaltens verstanden wird. In Untersuchungen zum Zusammenhang von Stressachse und Suizidalität ist der Dexamethasonhemmtest eine häufig angewendete Methode. Suizidale Personen erweisen sich dabei gegenüber nichtsuizidalen Personen signifikant häufiger als sogenannte „non-suppressors“ (Coryell und Schlessler, 1981 und 2001; Carroll et al., 2013; Lester, 1992; Pfennig et al., 2005). Das bedeutet, dass die endogene Cortisolproduktion nicht durch exogene Glucokortikoidgabe unterdrückbar ist – so wie es aufgrund des physiologischen negativen Feedbacks zu erwarten wäre. Unterschiede zeigten sich auch zwischen Personen mit Suizidversuch und mit vollendetem Suizid: Letztere waren signifikant häufiger „non-suppressors“ (Norman et al., 1990; Lester, 1992). Zunehmend werden auch Erkenntnisse über den Zusammenhang der Stressachse mit dem serotonergen Transmittersystem gewonnen, wobei CRH eine entscheidende Rolle spielt (Austin et al., 2003; Braquehais et al., 2012; Ruggiero et al., 1999). Dieses entfaltet eine inhibitorische Wirkung auf die Raphekerne, die den Hauptsyntheseort des Serotonins im zentralen Nervensystem darstellen (Braquehais et al., 2012; Linthorst et al., 1997; Price et al., 1998). Durch eine gesteigerte Aktivität der Stressachse kommt es zu Veränderungen im serotonergen System. Sowohl bei depressiven Personen als auch bei Personen mit suizidalem Verhalten zeigte sich eine Assoziation von stressinduzierter Veränderung der Aktivität der HHN-Achse und einer Dysregulation des serotonergen Systems (Pompili et al., 2010).

2.2.3.4 Neurobiologische Ansätze

2.2.3.4.1 Die Bedeutung des serotonergen Systems

Neben der vorangehend beschriebenen Dysregulation der Stressachse wird vor allem eine Störung der serotonergen Neurotransmission als ätiologischer Faktor diskutiert (Brunner und Bronisch, 1999; van Heeringen, 2003).

Bereits in den 1960er Jahren wurde die sogenannte Monoamin- bzw. Serotoninmangelhypothese der Depression postuliert (Coppen, 1967; Lapin und Oxenkrug, 1969). Die Hypothese eines serotonergen Defizits bei Suizidalität wurde später mit dem Konzept des sogenannten „low serotonin syndrome“ formuliert (Virkkunen und Linnoila, 1992). Aggressivität und Impulsivität werden dabei als Resultat eines Serotoninmangels verstanden und begünstigen ihrerseits das Auftreten von Suizidalität (Brown et al., 1979; Coccaro, 1989; Virkkunen und Linnoila, 1992). Es kann also davon ausgegangen werden, dass Störungen im serotonergen System Störungen der Impuls- bzw. Aggressionskontrolle begünstigen, die wiederum zu Suizidalität führen können.

Durch post-mortem-Untersuchungen zur Konzentration von Serotonin, dessen Vorläufer- und Abbauprodukten, metabolisierenden Enzymen sowie prä- und postsynaptischer Rezeptordichte und -aktivität konnten eine verminderte präsynaptische Aktivität serotonerger Neurone und eine kompensatorische Hochregulation und Überempfindlichkeit postsynaptischer Serotoninrezeptoren als wesentliche Mechanismen identifiziert werden (Brunner und Bronisch, 1999; Mann et al., 2001). Ferner gibt es Hinweise dafür, dass die Serotonin- und Tryptophan-Konzentrationen im Serum von Personen nach einem Suizidversuch niedriger sind als bei Personen ohne Suizidversuch (Almeida-Montes et al., 2000).

Die Tryptophanhydroxylase (TPH) ist das Schlüsselenzym der Serotoninsynthese und katalysiert den ersten Stoffwechselschritt. Die TPH2, eine der beiden Isoformen, bestimmt die Menge des im Gehirn synthetisierten Serotonins (Zhang et al., 2004). Eine verminderte Aktivität oder eine reduzierte Menge an TPH, die in Hirnarealen wie Amygdala, Hippocampus und PFC nachgewiesen wurde, kann somit zu einem Mangel an Serotonin führen (Zill et al., 2007). Eine Hochregulation von Serotonin-Rezeptoren bzw. eine erhöhte Rezeptorbindung vor allem im PFC konnte als kompensatorischer Mechanismus beobachtet werden (Arango et al., 1997; Turecki et al., 1999; Pandey et al., 2002). Die meisten Befunde beziehen sich dabei auf den 5-HT-2A-Rezeptor (Hrdina, 1993; Pandey et al., 2002; Stanley und Mann, 1983; Turecki et al., 1999). Aber auch für 5-HT-1A-, -1B-, -1D- und -2C-Rezeptoren ließen sich entsprechende Ergebnisse finden (Arango et al., 1995; Arranz et al., 1994; Gingrich und Hen, 2001; Matsubara et al., 1991; Pandey et al., 2006; Stockmeier et al., 1998). Ferner fanden sich verminderte Konzentrationen des Serotonin-Abbauproduktes 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA) im

Liquor cerebrospinalis von Personen nach vollendetem Suizidversuch (Jokinen et al., 1952; Ringo et al., 1994; Hibbeln et al., 2000; Asberg, 1997; Lester, 1995). Dies ließ sich auch bei Personen mit Suizidversuch sowie bei solchen, die einen Suizidversuch mit aggressiven Methoden planten, nachweisen (Asberg, 1997; Lester, 1995; Mann et al., 1996; Mann und Malone, 1997).

2.2.3.4.2 Die Bedeutung noradrenerger und dopaminerger Veränderungen

Es sei erwähnt, dass zunehmend den beiden weiteren Monoaminen Noradrenalin und Dopamin Bedeutung für die Entstehung von Suizidalität beigemessen wird.

Empirische Befunde zu Noradrenalin sind dabei inkonsistent: Einerseits zeigten sich erhöhte Noradrenalinkonzentrationen im PFC von Suizidenten sowie eine unter Stress gesteigerte und folglich CRH-stimulierte Noradrenalinfreisetzung aus dem Locus coeruleus (Arango et al., 1993; Pavcovich et al., 1993; Von Bockstaele et al., 1998). Diese Befunde untermauern stresstheoretische Konzepte von Suizidalität und sprechen für einen Noradrenalin-Überschuss. Dem entgegen stehen Befunde von Arango et al. (1996), die eine verminderte Neuronenanzahl und -dichte im Locus coeruleus von Suizidenten nachweisen konnten, was für ein noradrenerges Defizit spricht. Eine erhöhte Konzentration der Tyrosinhydroxylase im Locus coeruleus einerseits sowie eine erhöhte postsynaptische Rezeptordichte andererseits werden dabei als mögliche Kompensationsmechanismen eines noradrenergen Defizits diskutiert (Brunner und Bronisch, 1999; Escriba et al., 2004; Mann et al., 1986; Ordway et al., 1994 und 1997).

Annahmen zu Veränderungen im dopaminergen System sind ebenfalls inkonsistent: Basierend auf einer Reihe von Forschungsergebnissen insbesondere zu Homovanillinmandelsäure (= Dopamin-Abbauprodukt) wird einerseits ein mit Suizidversuchen assoziiertes Dopamindefizit postuliert (Pitchot et al., 2001). Andererseits führen Carballo et al. (2008) den Zusammenhang einer erhöhten Dopaminkonzentration mit Aggressivität und Impulsivität an, der möglicherweise suizidales Verhalten begünstigen könnte.

2.2.3.4.3 Die Bedeutung des präfrontalen Cortex (PFC)

Als führendes neuroanatomisches Korrelat der serotonergen Veränderungen wird der präfrontale Cortex (PFC) diskutiert (Arango et al., 1995; Mann et al., 2000; Raust et al., 2007). Auch aus der von Furczyk et al. (2013) erstellten Übersicht über zahlreiche an

Suizidalität beteiligte Gene wird der PFC als am stärksten vertretener Expressionsort ersichtlich. Der PFC integriert, verarbeitet und bewertet Sinneseindrücke und ermöglicht diverse kognitive und exekutive Prozesse, was seine Bedeutung für Verhaltensregulation und -kontrolle deutlich macht (Fuster, 1988; Miller und Cohen, 2001; Koechlin et al., 2003; Siddiqui et al., 2008). Träskman-Bendz und Mann (2000) sprechen daher auch von einer Art Kontrollsystem. Die unter physiologischen Bedingungen bestehende Hemmung von Impulsivität und (Auto-) Aggressivität bricht bei Störungen (z.B. einer Störung der serotonergen Neurotransmission) oder Verletzungen des PFC zusammen, was zu psychischen und Verhaltensstörungen führen kann (Fuster, 1988). Dabei handelt es sich insbesondere um impulsive und aggressive Störungen sowie erhöhte Gewaltbereitschaft (Brower und Price, 2001; Giancola, 1995; Träskman-Bendz und Mann, 2000).

2.2.3.5 Integrative Modelle

2.2.3.5.1 Diathese-Stress-Modelle

Diathese wird als Prädisposition im Sinne einer Vulnerabilität verstanden, die die Anfälligkeit für bzw. Toleranz gegenüber Stress bedingt (Ingram und Luxton, 2005). Diathese-Stress-Modelle für Suizidalität setzen dabei unterschiedliche Schwerpunkte, z.B. soziobiologisch, biokulturell oder kognitiv. Der neurobiologische Trend der Suizidforschung wird in einem Modell aufgegriffen, das neurobiologische und psychopathologische Aspekte integriert (Mann und Arango, 1992; Mann, 2003):

Als Stressoren werden in diesem Modell psychosoziale Krisen, psychische Erkrankungen und eine gesteigerte HHN-Achsen-Aktivität verstanden. Die Vulnerabilität bzw. Diathese ergibt sich durch verschiedene Einflussfaktoren und manifestiert sich aufgrund von Veränderungen im Noradrenalin- und Serotonin-System als Hoffnungslosigkeit bzw. Pessimismus und Impulsivität. Durch die Interaktion von Stressoren und Diathese mündet eine suizidale Absicht in einem suizidalen Akt.

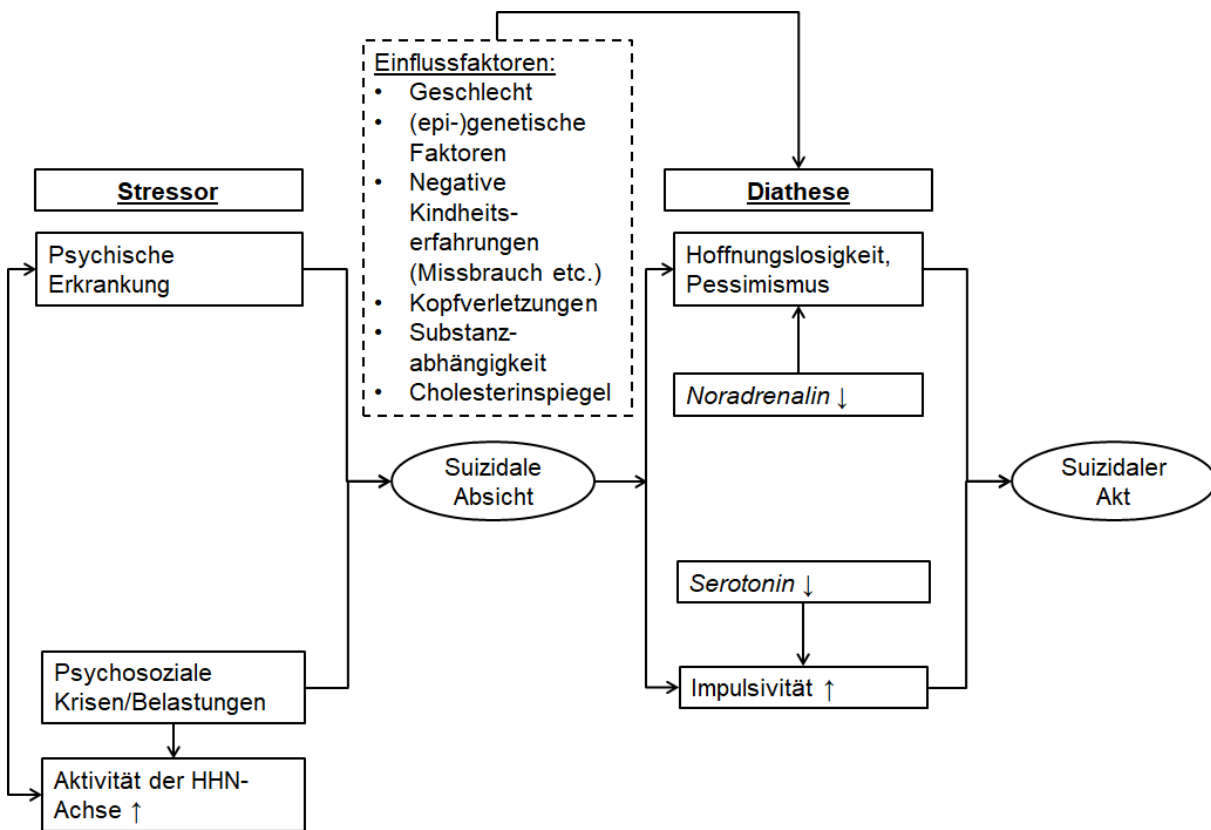


Abb. 8: Diathese-Stress-Modell für suizidales Verhalten (modifiziert nach Mann et al., 1999 und Mann, 2003)

2.2.3.5.2 Endophänotypen-Modell

Die ätiologische Zuordnung spezifischer Gene zu psychiatrischen Erkrankungen ist aufgrund der hohen Komplexität dieser Krankheitsbilder eine Herausforderung der psychiatrischen Genforschung. Ein aktueller Ansatz geht weg von dem Bestreben, bestimmte Gene einer Krankheit zuzuordnen, vielmehr werden „neurobiologische Krankheitskorrelate, die stabil über die Zeit sind und genetisch beeinflusst sind, (...) als erfolgversprechendere Zielphänotypen betrachtet, da sie von den unmittelbaren Geneffekten direkter beeinflusst sind und vermutlich einer weniger komplexen genetischen Determination unterliegen als der Krankheitsphänotyp“ (Zobel und Maier, 2004). Diese Krankheitskorrelate werden als sogenannte Endophänotypen bezeichnet, „deren Beschreibung einfache, quantitative Messgrößen neuropsychiatrischer Funktionen zugrunde liegen“ (Rujescu, 2007). Sie liegen nach Gottesmann und Gould (2003) zwischen Krankheit und Genotyp. Carballo et al. (2008) entwickelten ein solches Endophänotypenmodell für Suizidalität, in dem drei Gruppen von Endophänotypen, nämlich neuroendokrine, neurochemische und klinische, beschrieben werden. Die folgende Abbildung veranschaulicht das Zusammenwirken dieser Endophänotypen und ihre Relevanz für die Entstehung suizidalen Verhaltens:

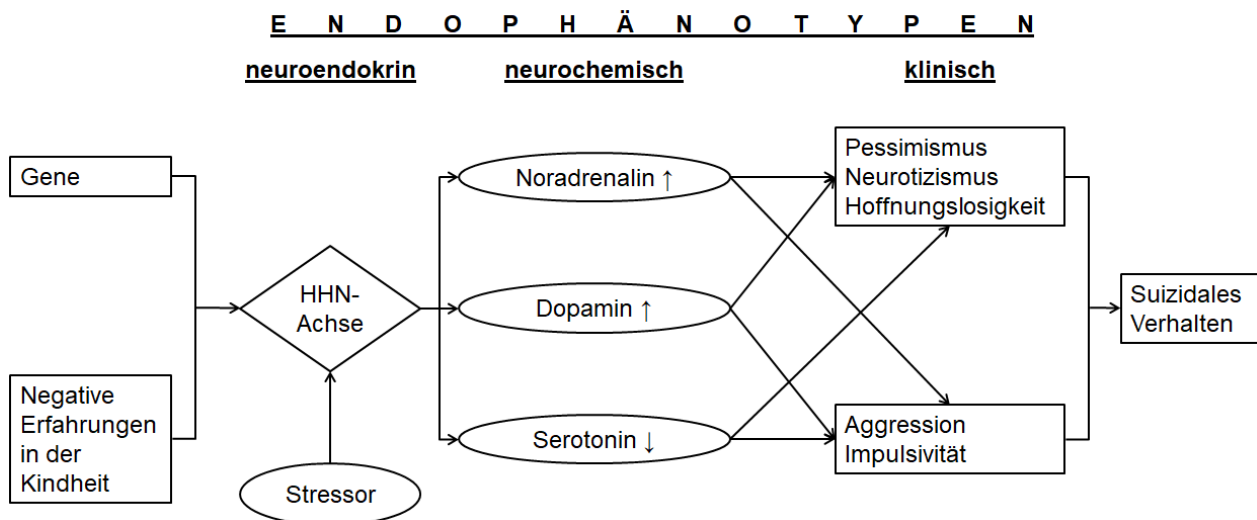


Abb. 9: Endophänotypen-Modell suizidalen Verhaltens (modifiziert nach Carballo et al., 2008)

2.2.4 Epidemiologie

Nach WHO-Angaben sterben weltweit ca. 800.000 Menschen durch Suizid, wobei die Anzahl an Suizidversuchen um ein Vielfaches höher ist (WHO, 2018b). Es kann davon ausgegangen werden, dass die tatsächliche Anzahl sowohl vollendeter Suizide als von Suizidversuchen aufgrund einer hohen Dunkelziffer deutlich höher ausfällt. Insbesondere die Anzahl von Suizidversuchen kann letztlich nur anhand von Schätzungen ermittelt werden. So wird davon ausgegangen, dass Suizidversuche zehn Mal häufiger sind als vollendete Suizide (Döring et al., 2009).

Die Zahlen variieren zwischen Geschlecht, verschiedenen Altersgruppen und ethnischer Herkunft. In der Altersgruppe der 15- bis 29-Jährigen stellt der Suizid die zweithäufigste Todesursache weltweit dar (WHO, 2018b).

In Deutschland sterben jährlich ca. 10.000 Menschen durch einen Suizid. Im Jahr 2014 waren es insgesamt 10.209 Menschen, was einem Anteil von 1,2% an der Gesamtzahl der Todesfälle entspricht. Seit den 1980er Jahren, in denen die Suizidzahl bei über 18.000 Fällen pro Jahr lag, verhielt sich Anzahl der Suizide in Deutschland rückläufig mit einer seit 2008 wieder leicht steigenden Tendenz (Nationales Suizidpräventionsprogramm, 2015).

Der Anteil der Männer liegt in den letzten Jahren mit ca. 75% dreimal höher als der Frauenanteil (Statistisches Bundesamt, 2015 und 2016a und b). Das sogenannte „gender paradox“ beschreibt die Tatsache, dass die Anzahl vollendeter Suizide für das männliche Geschlecht deutlich höher ausfällt als für das weibliche, wohingegen Frauen wesentlich häufiger Suizidabsichten haben und -handlungen vollziehen (Canetto und Sakinofsky, 1998). Hinsichtlich der Altersverteilung war im Jahr 2014 die Altersgruppe der 50- bis 55-Jährigen mit 1.154 Fällen am stärksten betroffen. Hinsichtlich der Altersverteilung ergeben sich insgesamt höhere Raten der über gegenüber unter 50-Jährigen (Statistisches Bundesamt, 2015 und 2016a und b).

2.3 Das Immunsystem

2.3.1 Grundlagen

Das menschliche Immunsystem ist ein hochkomplexes System, das dazu dient, den Organismus vor äußeren und inneren Schädigungen zu schützen. Dazu müssen Stimuli einerseits als zum eigenen Körper gehörig oder fremd, andererseits als gefährlich oder harmlos identifiziert werden (Chaplin, 2010; Cohn, 1992; Matzinger, 2002; Mayer, 2006; Langmann und Cohn, 2000). Stimuli, die als fremd und gefährlich identifiziert werden, werden vom Immunsystem bekämpft (Beck und Habitat, 1996). Bei diesen Stimuli handelt es sich um Fremdkörper bzw. Pathogene (z.B. Bakterien, Viren, Pilze, Fremdmaterial, Transplantate), die im Folgenden als Antigene bezeichnet werden.

Das Immunsystem lässt sich unterteilen in ein angeborenes und ein erworbenes bzw. adaptives Subsystem, die beide jeweils sowohl zelluläre als auch humorale Komponenten beinhalten. Beim angeborenen Immunsystem spielen zudem mechanische bzw. anatomische Barrieren eine Rolle, die sich durch die epithelialen Eigenschaften von Haut und Schleimhäuten ergeben (Behrends et al., 2012; Chaplin, 2010; Janeway et al., 2001; Mayer, 2006).

Das schnell und unmittelbar nach Stimulus-Exposition aktivierte angeborene System reagiert unspezifisch auf jegliches Antigen, womit sich sein breites Wirkspektrum erklärt. Das adaptive System dagegen wird zeitlich nachgeschaltet aktiviert und reagiert Antigen-spezifisch (Chaplin, 2010). Adaptivität und Spezifität sind also die wesentlichen Eigenschaften des erworbenen Immunsystems.

Das sogenannte immunologische Gedächtnis ermöglicht es, dass spätere Immunantworten auf ein bestimmtes Antigen durch Bildung von Gedächtniszellen unmittelbar und spezifisch ablaufen können (Alberts et al., 2002; Janeway et al., 2001; University of California, Irvine College of Medicine, 2011).

Für den Ablauf einer Immunantwort ist eine enge Interaktion des angeborenen mit dem erworbenen Immunsystems erforderlich, die durch ein Zusammenwirken der zellulären und humoralen Komponenten gewährleistet wird:

Tab. 2: Systematik des Immunsystems und seiner Komponenten

	Angeboren/unspezifisch	Erworben/spezifisch
Zellulär	Granulozyten Makrophagen Natürliche Killerzellen	B- und T-Lymphozyten
Humoral	Komplementsystem Zytokine Akute Phase Proteine Pattern Recognition Molecules	Immunglobuline B- und T-Zell-Rezeptoren

2.3.2 Das zelluläre Immunsystem

2.3.2.1 Leukozyten

Leukozyten, die sogenannten weißen Blutkörperchen, sind kernhaltige, farblose Zellen und bilden neben den kernlosen Erythrozyten, den sogenannten roten Blutkörperchen, und den Thrombozyten eine der drei Zellpopulationen des Blutes.

Blutzellen entstehen über verschieden Differenzierungsschritte aus hämatopoetischen pluripotenten Stammzellen des Knochenmarks (Chaplin, 2010; Janeway et al., 2001). Die Entwicklung der Blutzellen wird allgemein als Hämatopoese bezeichnet, im Falle der Leukozyten entsprechend als Leukopoese. Vom Knochenmark gelangen die reifen Zellen in die Blutbahn und bei Ablauf einer Immunreaktion an ihren jeweiligen Bestimmungsort. Es handelt sich bei den Leukozyten um eine morphologisch und hinsichtlich ihrer Funktion heterogene Zellpopulation: Die drei Hauptgruppen bilden Granulozyten, Lymphozyten (B- und T-Zellen) und Monozyten.

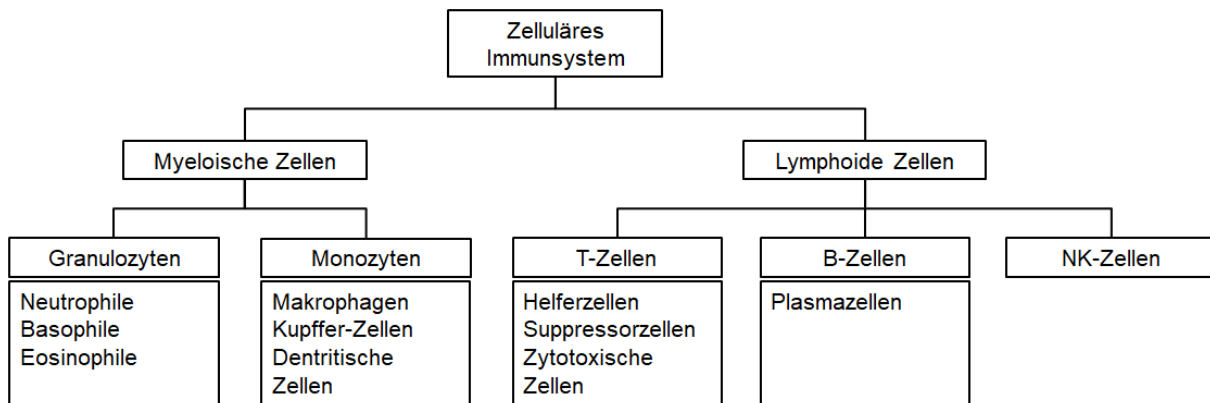


Abb. 10: Das zelluläre Immunsystem (modifiziert nach Mayer, 2006)

Morphologisch bestehen Unterschiede der verschiedenen Zellen vor allem hinsichtlich der Beschaffenheit der Zellmembran, in die bestimmte Oberflächenmoleküle, sogenannte CD- (Cluster of Differentiation)-Moleküle, integriert sind. Diese spielen bei der Antigenerkennung eine Rolle und besitzen Rezeptor- oder Enzymfunktion, was für die Interaktion von Zellen von Bedeutung ist. Aktuell sind ca. 350 bis 400 verschiedene CD-Moleküle bekannt (Chaplin, 2010; Engel et al., 2015; Human Cell Differentiation Molecules, HCDM, 2016). Weiterhin unterscheiden sich Leukozyten hinsichtlich Zellgröße bzw. -durchmesser, Kernmorphologie, Beschaffenheit des Plasmas und Kern-Plasma-Relation. Die Unterschiede hinsichtlich der Funktion ergeben sich aus den jeweiligen Teilaufgaben während einer Immunantwort (Chaplin, 2010; Delves, 2017):

- Erkennung und Unterscheidung von körpereigenen und -fremden Strukturen
- Antigenpräsentation
- Zytokinbildung
- Antikörperbildung
- Phagozytose

2.3.3 Das humorale Immunsystem

Eine Reihe im Blutplasma gebundener Proteine mit zahlreichen Funktionen und Eigenschaften bilden die humoralen Komponenten des Immunsystems. Auf Seiten des angeborenen Immunsystems zählen insbesondere das Komplementsystem, Zytokine und Akute Phase Proteine, auf Seiten des erworbenen adaptiven Immunsystems die Immunglobuline bzw. Antikörper dazu (Delves und Roitt, 2000; Janeway, 2001). Da in dieser Arbeit das CRP als Variable berücksichtigt wird, wird im Folgenden der Fokus auf Akute Phase Proteine im Allgemeinen sowie CRP im Besonderen gerichtet.

2.3.3.1 Akute-Phase-Proteine

In der Leber findet die Synthese der sogenannten Akute Phase Proteine (APP) statt (Delves, 2017). Die Synthese ist zytokinabhängig, wobei insbesondere Zytokine vom Typ Interleukin-1 (IL-1) und Interleukin-6 (IL-6) neben Wachstumsfaktoren und Glucokortikoiden eine entscheidende Rolle spielen (Baumann und Gauldie, 1994). Bedeutend für die Aktivierung der Genexpression ist vor allem IL-6 (Agrawal et al., 2009; Cecilian et al., 2002; Gabay und Kushner, 1999; Jain et al., 2011). Die Wirkung der Wachstumsfaktoren und Glucokortikoide ist eher modulatorischer Art (Baumann und Gauldie, 1994). Übersichten zu Zytokinen finden sich im Anhang (9.1 und 9.2).

Es sind ca. 40 verschiedene APP bekannt (Black et al., 2004). Diese lassen sich einerseits nach ihren Funktionen, andererseits nach der Konzentrationsänderung während einer Akute Phase Reaktion klassifizieren:

Hinsichtlich ihrer Funktionen lassen sich im Wesentlichen Protease-Inhibitoren, Gerinnungsfaktoren, Komplementfaktoren und Transportproteine unterscheiden (Jain et al., 2011). Die Vielzahl an Funktionen erklärt die Mannigfaltigkeit der Vorgänge und Veränderungen im Körper, die im Rahmen einer Akute Phase Reaktion ablaufen.

Die Klassifikation nach der Konzentrationsänderung unterscheidet positive von negativen APP: Die Konzentration der positiven APP steigt während einer Akute Phase Reaktion an, die der negativen APP fällt ab (Delves, 2017).

Tab. 3: Positive und negative Akute Phase Proteine (Gabay und Kushner, 1999; Jain et al., 2011; Kushner und Rzewnicki, 1994).

Positive APP	Negative APP
C-reaktives Protein (CRP)	Albumin
Komplementfaktoren	Transferrin
Serum Amyloid A	Transthyretin
Ferritin	Thyroxin bindendes Globulin
Angiotensinogen	Alpha-Fetoprotein
alpha-2-Makroglobulin	Insulin-like growth factor I
Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF)	Retinol-binding protein
IL-1-Rezeptor-Antagonist	Faktor VII
Gerinnungs-/Fibrinolyse-Faktoren:	
Fibrinogen	
Plasminogen	
Urokinase	
Protein S	
Prothrombin	
Faktor VIII	
Von-Willebrand Faktor	
Transportproteine:	
Coeruloplasmin	
Haptoglobin	
Haemopexin	
Antiproteasen:	
α 1-Proteaseinhibitor	
α 1-Antichymotrypsin	

2.3.3.1.1 C-reaktives Protein (CRP)

Das C-reaktive Protein wurde erstmals 1930 durch William S. Tillot und Thomas Francis Jr. im Serum mit Pneumokokken infizierter Personen nachgewiesen und war damit das erste entdeckte APP (Gitlin und Colton, 1987; Tillot und Francis, 1930). Es besteht aus 206 Aminosäuren, die auf Chromosom 1 kodiert werden (Gitlin und Colton, 1987). Aufgrund seiner molekularen Struktur, die sich aus fünf identischen sogenannten Protomeren konstituiert, gehört es zur Gruppe der Pentraxine (Agrawal et al., 2009; Du Clos, 2000; Volanakis, 2001).

Als positives APP steigt seine Konzentration während einer Akute Phase Reaktion schnell und stark, teils bis um 1000-fache Werte, an und fällt ebenso schnell und deutlich wieder ab (Black et al., 2004; Du Clos, 2000; Pepys und Hirschfield, 2003; Volanakis 2001). Ein Anstieg des CRP spiegelt eine allgemeine und unspezifische Reaktion des Organismus wider, für die es hoch sensitiv und spezifisch ist (Herold, 2012). Eine Organ- bzw. Krankheitsspezifität weist das CRP jedoch nicht auf (Laborlexikon, 2016).

Seine Bildung erfolgt zum größten Teil in der Leber durch Hepatozyten und wird durch Zytokine, vor allem IL-6, induziert (Agrawal et al., 2009; Black et al., 2004; Du Clos, 2000; Pepys und Hirschfield, 2003; Volanakis, 2001). Ein geringerer Anteil wird in extrahepatischen Geweben synthetisiert, beispielsweise in glatten Muskelzellen, Neuronen, Adipozyten, arteriosklerotischen Plaques, Lympho- und Monozyten (Calabro et al., 2003, 2005; Jialal et al., 2004).

Als sogenanntes Pattern Recognition Molecule (Agrawal et al., 2009; Black et al., 2004) dient es einerseits der Erkennung und Opsonierung von Antigenen bzw. defekten und apoptotischen Zellen. Andererseits vermittelt es die Eliminierung dieser Strukturen über die Aktivierung des Komplementsystems und phagozytosefähiger Zellen sowie über die Induktion der Zytokinsynthese. (Du Clos, 2000, Jain et al., 2011; Volanakis, 2001).

Der im Serum gemessene CRP-Wert dient neben anderen Parametern wie z.B. Leukozytenzahl, Differentialblutbild, Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) oder Procalcitonin als Labormarker zur Diagnostik (Screening-Parameter) und Verlaufskontrolle (Aktivitätsmarker) immunologischer und inflammatorischer Prozesse (Clyne und Olshaker, 1999). Aufgrund der Kinetik und der Tatsache, dass es nicht durch Faktoren wie Alter, Geschlecht, Gesamteiweiß und Zustände wie Anämie, Polyzytämie

etc. beeinflusst wird, wird von seiner Überlegenheit als Marker für immunologische bzw. entzündliche Prozesse gegenüber der Blutsenkungsgeschwindigkeit ausgegangen (Clyne and Olshaker, 1999). Der Referenzbereich liegt bei 3mg/l entsprechend der in dieser Arbeit zugrunde gelegten Referenzwerte des Zentrallabors des UKB (2015, siehe 9.5). Unter physiologischen Bedingungen ist CRP im Plasma also nur in minimaler Konzentrationen nachweisbar.

2.3.4 Akute Phase Reaktion

Eine Akute Phase Reaktion (APR) ist eine Anpassungs- bzw. Abwehrreaktion des Körpers gegenüber Stimuli, die die Integrität und das Gleichgewicht des Organismus gefährden. Diese Stimuli können Infektionen, Traumata, Operationen, Verbrennungen, Gewebsuntergang im Rahmen von Infarktgeschehen, immunologische und maligne Prozesse, aber auch schwere körperliche Anstrengung, Hitze und Schwangerschaft sein (Kushner und Rzewnicki, 1994).

In der Frühphase handelt es sich meist zunächst um lokal begrenzte, im Verlauf zunehmend um systemische Reaktionen, die der Aktivierung von Reparaturprozessen bzw. Bekämpfung schädigender Einflüsse und der Wiederherstellung der Homöostase und Integrität des Organismus dienen (Baumann und Gauldie, 1994; Gruys et al., 2005; Kushner und Rzewnicki, 1994).

Gabay und Kushner (1999) geben eine Übersicht über Prozesse, die im Rahmen einer APR auftreten können:

- Neuroendokrine Prozesse führen zu einem Anstieg der Körpertemperatur bzw. Fieber, Somnolenz, Anorexie und einer gesteigerten Aktivität der HHN-Achse mit gesteigerter Sekretion von Cortisol und Katecholaminen im Sinne einer Stressreaktion.
- Hämatopoetische Veränderungen münden in Anämie, Leukozytose und Thrombozytose.
- Metabolische Prozesse sind vor allem kataboler Art, wobei es zu einer gesteigerten Gluconeogenese und Lipolyse, zu Knochenabbau bzw. Osteoporose, zu Muskelabbau und Kachexie kommt.

- Immunologische Prozesse bestehen in einer Aktivierung der unspezifischen und spezifischen Abwehr mit Freisetzung von Zytokinen.
- In der Leber erfolgt eine Zunahme der Durchblutung und der Synthese von APP.

All diese Effekte sind auf die Wirkung einer Reihe von Botenstoffen bzw. Zytokinen, insbesondere IL-1 und IL-6 sowie TNF- α , zurückzuführen (Gruys et al., 2005; Jain et al., 2011). Folgende Abbildung veranschaulicht die verschiedenen Prozesse, die bei einer APR auftreten:

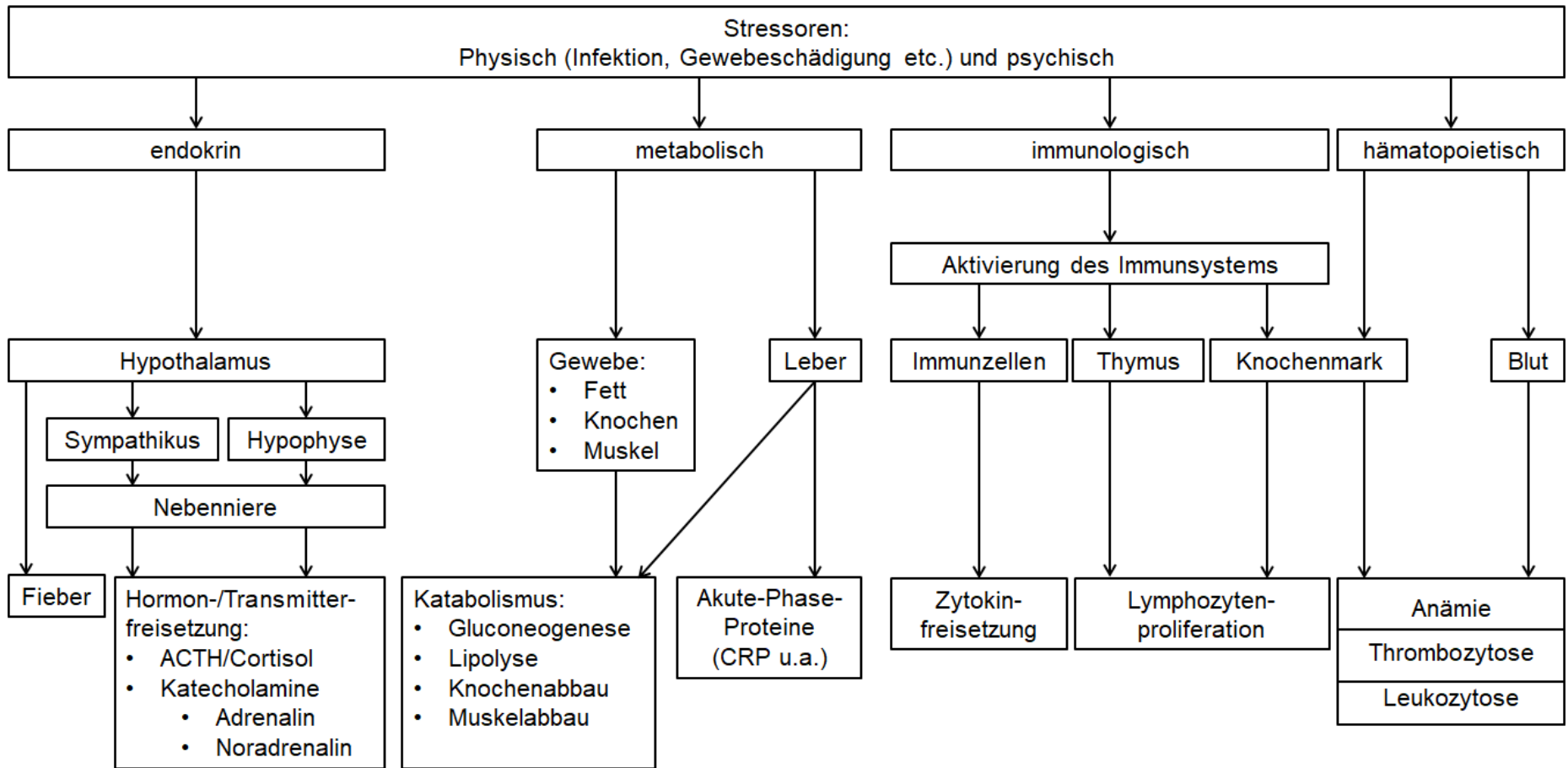


Abb. 11: Übersicht der Prozesse bei einer Akute Phase Reaktion (modifiziert nach Ruhr-Universität Bochum, 2001)

2.4 Lipide

Lipide (Fette) stellen neben Kohlenhydraten und Proteinen einen der drei wichtigen Nährstoffe für den menschlichen Organismus dar. Sie dienen als Energielieferanten, Strukturbestandteile zellulärer Membranen, Bausteine für die Synthese verschiedener Botenstoffe (z.B. Steroidhormone und Prostaglandine) und sind wichtige Akteure bei neuronalen Prozessen wie z.B. Neurotransmission und Regulation von Abläufen an Synapsen (Berg et al., 2002; Caballero, 2006; Castellani, 2002; Mandal, 2012a; Rohrbough und Broadie, 2005; Van Meer et al., 2008). Die drei Hauptgruppen sind Triglyceride, Cholesterin und Fettsäuren, daneben gibt es die fettlöslichen Vitamine sowie die Phospholipide (Caballero, 2006; Goldberg, 2015).

Über Nahrungsaufnahme (exogen) und über Synthese in der Leber (endogen) werden dem Organismus Lipide zur Verfügung gestellt (Feingold und Grunfeld, 2000; Goldberg, 2015).

2.4.1 Lipoproteine

2.4.1.1 Aufbau und Struktur

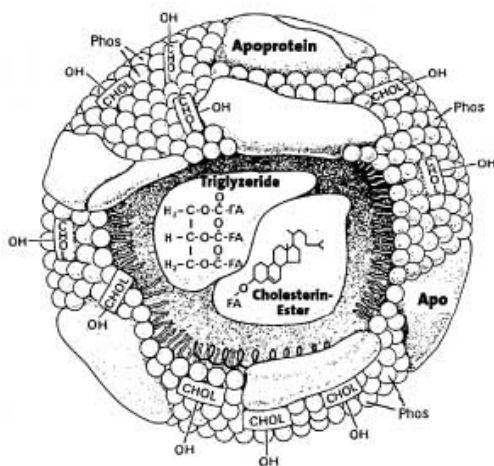


Abb. 12: Aufbau eines Lipoproteins (nach Spinass und Heitz, 2004)

Da Lipide hydrophob und lipophil sind, erfordert ihr Transport zwischen den Geweben in Blut bzw. Lymphe eine Bindung an sogenannte Apolipoproteine (Apo). Es entstehen Lipoproteinkomplexe, die aus einem unpolaren Kern aus Cholesterinestern und Triglyceriden und einer polaren Hülle aus Apolipoproteinen, Phospholipiden und den

Hydroxygruppen von unverestertem Cholesterin bestehen (Burnett und Hooper, 2008; Goldberg, 2015; Spinass und Heitz, 2004).

Die Apolipoproteine der Hülle spielen als aktivierende oder inhibierende Cofaktoren enzymatischer Prozesse und als rezeptorbindende Enzymliganden eine bedeutende Rolle für die Regulation des Lipidstoffwechsels. Zudem sind sie strukturgebend für den molekularen Aufbau und für einen gerichteten Transport der Lipoproteine zwischen verschiedenen Geweben von Bedeutung (Feingold und Grunfeld, 2000; Goldberg, 2015, Mahley et al., 1984).

Die Lipoproteine unterscheiden sich in ihrer Zusammensetzung aus Cholesterin, Triglyceriden und Apolipoproteinen und dadurch in Größe, Dichte und Ladung bzw. Polarität und Funktion (Daniels et al., 2009; Feingold und Grunfeld, 2000). Mit steigendem Proteingehalt nimmt die Dichte zu, wohingegen die Größe abnimmt.

In Abhängigkeit dieser Charakteristika lassen sich verschiedene Lipoproteine voneinander unterscheiden (Caballero, 2006; Feingold und Grunfeld, 2000; Malashetty, 2014; Spinass und Heitz, 2004): Chylomikronen (CM), Very low density Lipoproteine (VLDL), Intermediate density Lipoproteine (IDL), Low density Lipoproteine (LDL), High density Lipoproteine (HDL) (siehe 9.3).

2.4.1.2 Lipoproteinstoffwechsel

Der Lipoproteinstoffwechsel umfasst im Wesentlichen drei Prozesse (Beisiegel, 1998; Caballero, 2006; Daniels et al., 2009; Feingold und Grunfeld, 2000; Goldberg, 2015; Mandal, 2016; Smith, 2015; Spinass und Heitz, 2004):

1. Exogener Metabolismus:

- Spaltung der mit der Nahrung aufgenommenen Triglyceride durch Lipasen
- Emulsion; enterale Resorption und Resynthese zu Triglyceriden
- Bildung von Chylomikronen aus resynthetisierten Triglyceriden und Cholesterin; Abgabe in Blut und Lymphe
- Abspaltung von Fettsäuren und Glycerin durch das Enzym Lipoproteinlipase
 - Aufnahme der Fettsäuren in Muskelzellen als Energielieferant
 - Aufnahme der Fettsäuren in Adipozyten als Speicherfett
- Entstehung von Chylomikronenremnants
- Transport zur und Aufnahme über die Leber

2. Endogener Metabolismus:

- Synthese von VLDL in der Leber und Abgabe in die Blutbahn
- Abspaltung von Fettsäuren und Glycerin durch das Enzym Lipoproteinlipase
 - Aufnahme der Fettsäuren in Muskelzellen als Energielieferant
 - Aufnahme der Fettsäuren in Adipozyten als Speicherfett
- Entstehung von VLDL-Remnants bzw. IDL
- Umwandlung in cholesterinreiches LDL
- Transport zu extrahepatischen Geweben und Aufnahme über den LDL-Rezeptor bzw. Aufnahme in Makrophagen über sogenannte Scavenger-Rezeptoren (wichtiger Mechanismus in der Entstehung der Arteriosklerose)

3. Reverser Cholesterintransport mittels HDL von extrahepatischen Geweben in die Leber; Katabolisierung und Ausscheidung über Galle und/oder Fäzes.

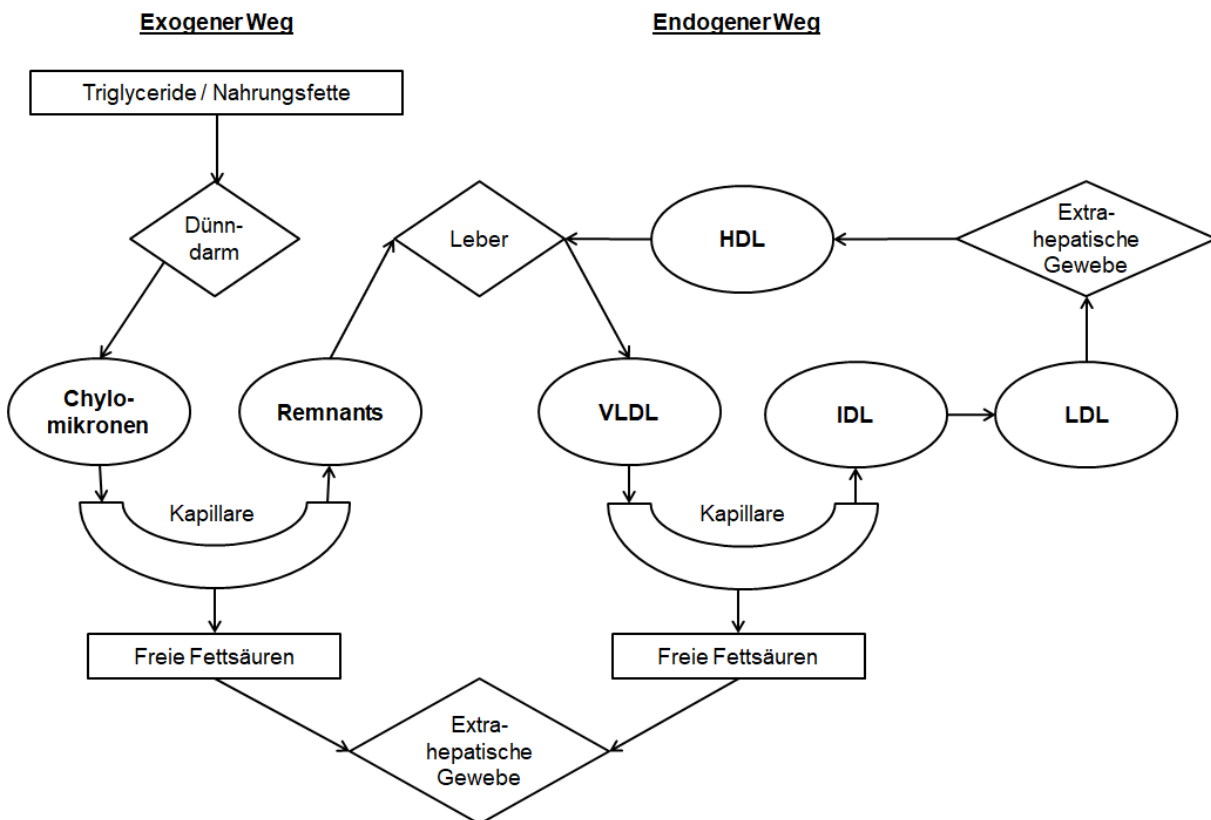


Abb. 13: Übersicht über den Lipoprotein-Stoffwechsel

2.4.2 Cholesterin

2.4.2.1 Aufbau und Struktur

Cholesterin ist ein Sterol bzw. ein polyzyklischer Alkohol (Castellani, 2002).

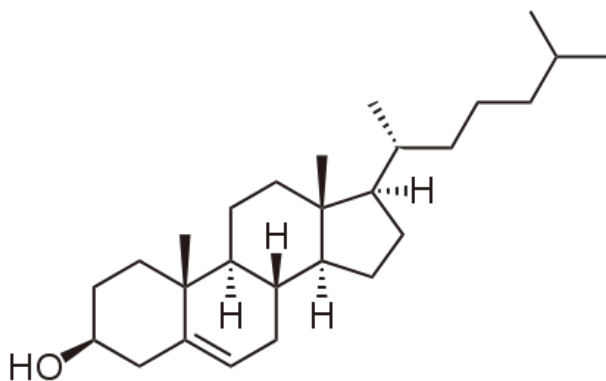


Abb. 14: Molekulare Struktur von Cholesterin

2.4.2.2 Cholesterinstoffwechsel

In der Leber erfolgt über zahlreiche Stoffwechselschritte und Zwischenprodukte die endogene Cholesterinsynthese. Schlüsselenzym dieses Synthesewegs ist die HMG-CoA-Reductase (Daniels et al., 2009). Diese stellt den Hauptangriffsort der medikamentösen Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen, vor allem der Hypercholesterinämie, dar (AHA, 2014b; Spinass und Heitz, 2004).

2.4.2.3 Funktionen

Cholesterin hat bedeutende Funktionen im menschlichen Körper. Als essentieller und strukturgebender Bestandteil von Zellmembranen trägt es zu zellulärer Stabilität und Fluidität bei (Cooper, 2000; Mandal, 2012a und b; Masterjohn, 2005). Cholesterin stellt weiterhin die Ausgangssubstanz für die Synthese von Hormonen dar, bei denen es sich insbesondere um die Hormone der Nebennierenrinde, d.h. Glucokortikoide (Cortisol), Mineralcorticoide (Aldosteron) sowie Geschlechtshormone (Testosteron, Östrogen, Progesteron), handelt (Daniels et al., 2009; Mandal, 2012b; Miller, 1988).

Es dient darüber hinaus als Ausgangssubstanz für die Synthese von primären und sekundären Gallensäuren sowie von Vitamin D (Masterjohn, 2006; Mandal, 2012a und b; Orth und Bellosta, 2012; Zhu und Okamura, 1995).

Der Cholesteringehalt im zentralen Nervensystem ist höher als in jedem anderen Gewebe, wobei sich ca. 20% des im menschlichen Körper vorhandenen Cholesterins im Gehirn befinden (Dietschy und Turley, 2004; Parekh et al., 2017). Dabei ist es unter anderem auch wichtiger Bestandteil der Myelinscheiden von Nervenzellen (Mandal, 2012b; Orth und Bellosta, 2012; Saher et al., 2005). Es übt modulatorische Effekte an Transmitterzeptoren aus, womit es eine Rolle für Neurotransmission und Signalübertragung zwischen Nervenzellen spielt (Borroni et al. 2016; Fantini und Barrantes, 2009; Parekh et al. 2017). Seine Wirkung auf Kognition, Emotion und Verhalten und damit assoziierte Psychopathologien bzw. psychische Erkrankungen wird dabei immer mehr diskutiert (Dietschy und Turley, 2004; Parekh et al., 2017; Pereira, 2017).

2.4.3 Triglyceride

2.4.3.1 Aufbau und Struktur

Triglyceride (TG) sind Esterverbindungen aus dem dreiwertigen Alkohol Glycerin und drei Fettsäuren und dienen dem Organismus insbesondere als Energielieferanten (Castellani, 2002; Mandal, 2012a).

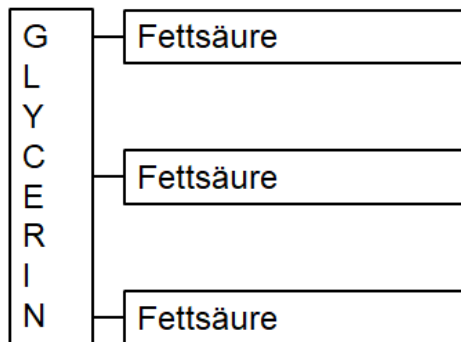


Abb. 15: Schematischer Aufbau eines Triglycerids

2.4.3.2 Triglyceridstoffwechsel

Damit dem menschlichen Organismus die in den Triglyceriden gespeicherte Energie zur Verfügung gestellt werden kann, bedarf es einiger Stoffwechselschritte: Zunächst erfolgt die enzymatische Spaltung der Esterverbindungen, dann die Emulgierung mit Gallensäuren zu sogenannten Mizellen, die wiederum über duodenale Mucosazellen resorbiert werden und so das Darmendothel passieren können. Nach der Synthese zu Chylomikronen erfolgt die Sekretion in die Lymphe und darüber schließlich ins Blut, um zu den entsprechenden Zielorganen transportiert zu werden (Feingold und Grunfeld, 2000; Goldberg, 2015; Mandal, 2016; Spinas und Heitz, 2004).

2.4.3.3 Funktion

Triglyceride sind die wichtigsten Energielieferanten und -speicher für den Organismus. Das sogenannte Depotfett ist Ort der Energiespeicherung (Castellani, 2002; Mandal, 2012a; Sauermost und Freudig, 2017).

Hinsichtlich der Bedeutung im ZNS und somit für Psychopathologien findet sich zunehmend empirische, wenn auch teils inkonsistente Evidenz: So zeigten sich in

verschiedenen Arbeiten unterschiedliche Effekte der Triglycerid-Konzentration auf die kognitive Leitungsfähigkeit (Parthasarathy et al., 2017; Perlmutter et al., 1988; Yin et al., 2012). Für diese Arbeit ist insbesondere die Bedeutung von Lipiden und insofern auch von Triglyceriden in Bezug auf Suizidalität von Relevanz und wird in einem gesonderten Kapitel beleuchtet.

2.4.4 Klinische Relevanz der Lipide

2.4.4.1 Hyperlipidämien

Als Hyperlipidämien werden Erkrankungen mit oberhalb festgelegter Referenzbereiche liegender Serumkonzentration des entsprechenden Lipids bezeichnet.

Man unterscheidet die primären Hyperlipidämien, denen angeborene bzw. genetisch bedingte Störungen des Lipidstoffwechsels zugrunde liegen, von den sekundären Hyperlipidämien, die durch eine andere Erkrankung (z.B. Diabetes mellitus, Hypothyreose, nephrotisches Syndrom, Cholestase, Alkoholabusus, Adipositas), medikamentös (z. B. östrogenhaltige Kontrazeptiva, Thiaziddiuretika, Betablocker, Glucokortikoide) oder auch durch Schwangerschaft und Menopause bedingt sein können (Chait und Brunzel, 1990; Spinass und Heitz, 2004; Stone, 1994; Teramoto et al., 2008; Thompson, 1990). In Abhängigkeit davon, welche Lipide betroffen sind, handelt es sich um Hypercholesterinämien oder Hypertriglyceridämien. Bei Erhöhungen beider Lipide spricht man von gemischten Hyperlipidämien.

2.4.4.2 „Schlechtes“ und „gutes“ Cholesterin

Die jeweiligen Lipoprotein-Konzentrationen sind insbesondere von Bedeutung für die Evaluation des kardiovaskulären Risikoprofils (Langsted et al., 2008). So konnten in großen namhaften, wenngleich bereits älteren Studien (PROCAM und Framingham) erhöhte Triglycerid- und LDL-Werte sowie ein erniedrigter HDL-Wert als Risikofaktoren detektiert werden (Assmann und Schulte, 1992; Assmann et al., 1996; Wilson et al., 1987).

LDL spielt insofern eine bedeutende Rolle als kardiovaskulärer Risikofaktor, als es an der Entstehung arteriosklerotischer Gefäßwandveränderungen beteiligt ist (AHA, 2014a und

b; Assmann und Schulte, 1992; Assmann et al., 1996; Castelli et al., 1992; NCEP-ATPIII, 2002; Wilson et al., 1987). Daher wird es als schlechtes Cholesterin bezeichnet (AHA, 2014a und b; Daniels et al., 2009). Die Aufnahme ins Gewebe erfolgt über den LDL-Rezeptor bzw. über den sogenannten Scavenger-Rezeptor in Makrophagen (Moore und Freeman, 2006). Vermittelt wird die Rezeptorbindung über das Apolipoprotein B-100 (Schumaker et al., 1994). Die Cholesterinaufnahme in Makrophagen, d.h. in Zellen des Immunsystems, ist zentral für die Entstehung der Arteriosklerose, die deswegen immer mehr als inflammatorischer Prozess verstanden wird (Libby et al., 2002; Ross, 1999). Zunehmend wird dabei auch die Rolle desCRP diskutiert (Nordestgaard und Zacho, 2009).

HDL wird als gutes Cholesterin bezeichnet, da es dem reversen Cholesterintransport aus der Peripherie zur Leber dient (AHA, 2014a und b; Caballero, 2006; Daniels et al., 2009; Lewis und Rader, 2005). Je mehr Cholesterin aus der Peripherie abtransportiert wird, desto weniger steht für eine Ansammlung im Fettgewebe oder für die Bildung arteriosklerotischer Veränderungen zur Verfügung. Die Menge an HDL korreliert negativ mit dem kardiovaskulären bzw. Arterioskleroserisiko und gilt insofern als protektiver Faktor (AHA, 2014a und b; Assmann und Gotto, 2004; Assmann und Schulte, 1992; Assmann et al., 1996; NCEP-ATP III, 2002; Wilson et al., 1987).

2.4.4.3 Bedeutung für Krankheitsentstehung und Psychopathologie

Hyperlipidämien treten oftmals gemeinsam mit weiteren pathologischen Veränderungen auf, die zusammengenommen das sogenannte metabolische Syndrom bilden und als kardiovaskuläre Risikofaktoren bezeichnet werden: Stammbetonte Adipositas, gestörte Glucosetoleranz/Insulinresistenz/Diabetes mellitus, Hypertriglyceridämie, Verminderung des HDL-Cholesterins und arterielle Hypertonie (NCEP-ATP III, 2002; Herold, 2012).

Folge der Hyperlipidämien, wenn sie gemeinsam mit weiteren Charakteristika des metabolischen Syndroms auftreten, können arteriosklerotische Gefäßwandveränderungen sein, über die das Risiko für Erkrankungen wie koronare Herzkrankheit, Herzinfarkte und ischämische Schlaganfälle ansteigt (Assmann und Schulte, 1992; Assmann et al., 1996; Djelilovi-Vranic et al., 2013; Heart and Stroke Foundation, 2014; Stroke Rehab, 2016; Wilson et al., 1987). Die periphere arterielle

Verschlusskrankheit tritt bei arteriosklerotischen Veränderungen der die Extremitäten versorgenden Gefäße auf. Auch in anderen Geweben können sich Lipide ablagern, z.B. in der Leber (Fettleber) oder in der Haut (Xanthome) (LADR, 2017).

Wie oben beschrieben ist insbesondere Cholesterin jedoch auch von Bedeutung für das Nerven- und das endokrine System, da es wesentliche Bausteine zellulärer, d.h. auch neuronaler Membranen, sowie zahlreicher Hormone, u.a. auch des Stresshormons Cortisol, darstellt. Auch in Anbetracht der regulierenden und modulatorischen Wirkung auf Prozesse der Neurotransmission wird immer mehr von einem Zusammenhang von Lipiden mit psychopathologischen Mechanismen bzw. psychischen Erkrankungen ausgegangen (De Berardis et al., 2012; Parekh et al., 2017; Pereira, 2017).

2.5 Alexithymie

2.5.1 Begriff und Konzeptualisierungen

Der Begriff Alexithymie ist ein Kunstwort griechischen Ursprungs und bedeutet so viel wie „Unfähigkeit, Gefühle zu benennen“ bzw. „keine Worte für Gefühle“ (a = kein, lexis = Wort, thymos = Gefühl). Geprägt wurde der Begriff in den 1970er Jahren durch die beiden US-amerikanischen Psychiatrie-Professoren Peter Sifneos und John Nemiah, die damit folgende an psychosomatischen Patienten beobachtete Eigenschaft beschrieben: Die Schwierigkeit, eigene Emotionen zu erkennen und diese zu benennen (Nemiah und Sifneos, 1970; Sifneos, 1972 und 1996; Taylor, 1984).

Neben dieser Kerneigenschaft umfasst das Konzept der Alexithymie nach seiner ursprünglichen Definition folgende weitere Charakteristika (Nemiah et al., 1976; Taylor et al., 1991 und 1997; Tordeur und Janne, 2000):

1. Die Schwierigkeit, Gefühle zu identifizieren und zwischen diesen und körperlichen Korrelaten emotionaler Erregung zu unterscheiden, was mit einer Fokussierung auf körperliche Symptome einhergeht
2. Die Schwierigkeit, Gefühle zu benennen und zu beschreiben
3. Ein faktengebundener, external orientierter kognitiver Stil
4. Eine reduzierte Vorstellungskraft und Introspektionsfähigkeit sowie Phantasiearmut

Ergänzend werden weitere Merkmale beschrieben, die bei alexithymen Personen beobachtet werden können (Taylor et al., 1997):

- Neigung zu sozialer Konformität
- Tendenz, durch Handeln und Agieren Emotionen auszudrücken und Konflikte zu vermeiden
- Seltene Erinnerungen an Traum inhalte
- Hölzern anmutende Körperhaltung
- Mangel an mimischem Ausdruck von Emotionen

Lesser (1981) charakterisiert die alexithyme Persönlichkeit wie folgt:

„The alexithymic individual describes endless symptoms, has an absence of fantasy production, has difficulty finding appropriate words to describe feelings, has speech

characterized by repetitive details, rarely dreams, has interpersonal relationships characterized by dependency or aloofness. In treatment situations, therapists find such patients dull and boring.“

2.5.1.1 Frühe Konzepte vor Beschreibung des Alexithymie-Begriffs

Bereits vor der Konzeptualisierung des Alexithymie-Begriffs finden sich Beschreibungen ähnlicher Phänomene und Konzepte im klinischen Kontext:

2.5.1.1.1 Konzept der „infantilen Persönlichkeiten“ nach Ruesch

Der Schweizer Psychiater Jürgen Ruesch (1948) prägte den Begriff der sogenannten „infantilen Persönlichkeiten“.

Er skizzierte ein dreistufiges Modell der Entwicklung einer reifen Persönlichkeit:

- Stufe 1: „Organ responses“: Ausdruck auf rein körperlicher Ebene.
- Stufe 2: Komplexere Handlungen zum Ausdruck von Emotionen und konflikthaften inneren Zuständen.
- Stufe 3: Symbolischer Ausdruck durch Sprache und Gesten.

Bei gestörtem Entwicklungsfortschritt bleibt nach Ruesch die Verbindung von Sprache, Gesten und anderen Symbolisierungen mit Gefühlen und Emotionen aus („verbal, gestural or other symbols are not connected with affects and feelings“). Somatische Organmanifestationen, Somatisierung und/oder Ersatzhandlungen (z.B. Sucht, delinquentes Verhalten etc.) können als Folgen dieser gestörten Entwicklung auftreten.

2.5.1.1.2 Konzept des dreieinigen Gehirns nach MacLean

Der US-amerikanische Gehirnforscher Paul D. MacLean (1949 und 1973) beschrieb das sogenannte dreieinige Gehirn („triune brain“), indem er das menschliche Gehirn nach phylogenetischen, strukturell-funktionellen und anatomischen Gesichtspunkten in drei Teile gliederte:

- „reptilian brain“
- „paleomammalian brain“
- „neomammalian brain“

Mac Lean widmete sich in seinen Arbeiten neuro- und psychophysiologischen sowie anatomischen Zusammenhängen zwischen psychosomatischen Krankheiten und der

Funktionsweise des sogenannten „visceral brain“, das er später als limbisches System bezeichnete, und somit diesen Begriff prägte. Charakteristisch für den psychosomatischen Patienten ist nach diesem Konzept eine Unfähigkeit, Gefühle und Emotionen zu verbalisieren, was aus einer fehlenden intellektuellen Verarbeitung und Bewertung von Emotionen resultiert. Anstelle der Verbalisierung erfolgt ein Ausdruck mittels der sogenannten Organsprache („organ language“):

„In the psychosomatic patient it would almost seem there was little direct exchange between the visceral brain and the word brain, and that emotional feelings built up in the hippocampal formation, instead of being relayed to the intellect for evaluation, found immediate expression through autonomic centers. In other words, emotional feelings, instead of finding expression and discharge in the symbolic use of words and appropriate behavior, might be conceived as being translated into a kind of “organ language”.” (MacLean, 1949).

2.5.1.1.3 Konzept der „pensée opératoire“ nach Marty und M'Uzan

Die französischen Psychoanalytiker Marty und M'Uzan (1963) beschrieben mit dem Begriff der „pensée opératoire“ einen an psychosomatischen Patienten beobachteten kognitiven Stil, der von Emotionen, Phantasien und Vorstellungen losgelöst ist. Aus einer fehlenden Mentalisierung bzw. Symbolisierung resultiert ein konkretistischer, phantasieärmer Denkstil.

2.5.1.2 Konzepte nach Beschreibung des Alexithymie-Begriffs

Bereits die frühen Konzepte legen nahe, dass neben emotionalen auch kognitive Prozesse eine entscheidende Rollen spielen. So lenken neuere Ansätze ihren Blick auf Informationsverarbeitungsprozesse und beziehen somit kognitive Prozesse stärker ein: Alexithymie ist nach diesem neueren Verständnis auf Störungen von Informationsverarbeitungsprozessen zurückzuführen und kann insofern als gestörte Emotionsverarbeitung und -regulation verstanden werden (Darrow und Follette, 2014). In diesem Zusammenhang werden zunehmend auch Störungen neuronaler Schaltkreise diskutiert.

2.5.1.2.1 Primäre und sekundäre Alexithymie

Eine viel diskutierte Frage ist die, ob es sich bei Alexithymie um einen vorübergehenden Gefühlszustand („state“) oder eine Persönlichkeitseigenschaft („trait“) handelt (Salminen et al., 1994; Taylor et al., 1993). In diesem Kontext ist die von Freyberger (1977) vorgenommene Differenzierung von primärer und sekundärer Alexithymie bedeutsam:

Bei der primären Form werden alexithyme Eigenschaften als stabile Persönlichkeitsmerkmale verstanden, die nach Lesser (1981) lebenslang bestehende Vulnerabilitätsfaktoren für die Entstehung psychosomatischer Erkrankungen darstellen. Es werden sowohl belastende bzw. traumatische Kindheitserfahrungen als auch genetische Faktoren als ätiologisch bedeutsam angenommen.

Die sekundäre Form dagegen ist zu verstehen als vorübergehende Reaktion („state dependent reaction“) auf belastende Ereignisse wie z.B. Traumatisierungen, Krankheiten oder direkte Verletzungen bzw. Erkrankungen des Gehirns (Freyberger, 1977; Fukunishi, 1992; Messina, 2014; Taylor et al., 1997; Yehuda et al., 1997).

Messina (2014) grenzt als dritte Form die sogenannte organische Alexithymie („organic alexithymia“) ab, die durch Erkrankungen oder Läsionen bestimmter Gehirnstrukturen zustande kommt, und führt Befunde an, die insbesondere für eine Beteiligung des anterioren cingulären Kortex (ACC), des Corpus callosum, der Basalganglien sowie der rechten Hemisphäre sprechen.

2.5.1.2.2 Typ 1- und Typ 2-Alexithymie

Bermond (1997) nahm eine Unterscheidung einer Typ 1- von einer Typ 2-Alexithymie vor: Beide Typen sind gekennzeichnet durch eine reduzierte kognitive Verarbeitung von Emotionen, unterscheiden sich jedoch in der bewussten Wahrnehmung und Erfahrung emotionaler Erregung: Typ 1 zeichnet sich durch ein niedriges Level sowohl bewusster Emotionswahrnehmung als auch emotionsbegleitender Kognitionen aus. Bei Typ 2 ist der Grad der Emotionswahrnehmung normal oder sogar hoch, der Grad der begleitenden Kognitionen hingegen reduziert. Beide Typen teilen also die reduzierte Ausprägung der kognitiven Komponente des Emotionsverarbeitungsprozesses, die Unterscheidung besteht in der Wahrnehmung emotionaler Erregung. Vorst und Bermond (2001) beschreiben diesen Wahrnehmungsprozess als „emotionalizing“ und definierten ihn als zusätzliche Dimension des Alexithymie-Konzeptes.

2.5.1.2.3 Die „blindfeel“-Hypothese

Lane et al. (1997) definieren Alexithymie im wörtlichen Sinne als Gefühlsblindheit. Emotionale Erregung manifestiert sich zwar in autonomen Reaktionen, allerdings kommt es aufgrund mangelhafter Interozeptionsfähigkeit bzw. gestörter bewusster Emotionswahrnehmung („deficit in conscious awareness“, „limited, and in extreme cases nonexistent, ability to consciously experience emotion“) zu dem Eindruck, nichts zu empfinden bzw. nicht zu wissen, was empfunden wird.

2.5.1.2.4 Die Alexithymie-Stress-Hypothese

Martin und Pihl (1985 und 1986) beschreiben eine verstärkte physiologische Reaktivität („exacerbated physiological response“) bei alexithymen Personen, die durch eine gestörte Emotionsregulation in Stress mündet und das Risiko für Stress-assoziierte sowie auch somatische Erkrankungen erhöht.

Guilbaud et al. (2003) werten unbewussten chronischen Stress als Ursache für physiologische, endokrine und immunologische Veränderungen bei alexithymen Personen, die die Anfälligkeit für Stress-assoziierte Erkrankungen erhöhen.

2.5.2 Ätiologie

2.5.2.1 Neurobiologische Erklärungsmodelle

2.5.2.1.1 Transferdefizit- und Diskonnektionsmodelle

Bereits gegen Ende des 20. Jahrhunderts wurden Ansätze und Modellannahmen entwickelt, die einerseits eine hemisphärenspezifische Zuordnung bestimmter cerebraler Funktionen, andererseits eine der Emotionsverarbeitung zugrunde liegende interhemisphärische bzw. frontal-/cortical-subcortikale Verschaltung beschreiben (Alexander et al., 1986 und 1990; Buchanan et al., 1980; Gazzaniga und LeDoux, 1978; Hoppe, 1977; Hoppe und Bogen, 1977; Jessimer und Markham, 1997; Kischka et al., 1997; Miller, 1987; Parker et al., 1999; Romei et al., 2008; TenHouten et al., 1985; Zeitlin et al., 1989).

Tab. 4: Schaltkreise und deren Störungen bei Alexithymie

Schaltkreis	Annahme
interhemisphärisch	Störung rechts-links-hemisphärischer Verschaltungen: <ul style="list-style-type: none"> • Direkter Weg über das Corpus callosum • Indirekter Weg über das limbische System und anteriore Kommissurenbahnen (Gazzaniga und LeDoux, 1978)
	Splitbrain-Forschung: Alexithymie durch „isolierte Gehirnhälftentätigkeit“, sogenannte „functional commissurotomy“ (Hoppe, 1977 und 1978)
	Aussage über Grad an Alexithymie durch Ausmaß der gestörten interhemisphärischen Verschaltung (Zeitlin et al., 1989)
Frontal-subcortikal	Spezifizierung verschiedener miteinander interagierender frontal-subcortikaler Schaltkreise zwischen Anteilen des frontalen Cortex, des Thalamus und der Basalganglien (Alexander, 1986 und 1990; Austin, 1995; Gündel, 2000): <ul style="list-style-type: none"> - Motorischer Schaltkreis → Motorik - dorsolateraler präfrontaler Schaltkreis → Kognition - lateraler orbitofrontaler Schaltkreis → Affektsteuerung - mediofrontaler limbischer Schaltkreis → Antrieb und Motivation
	Gestörte Verschaltung zwischen limbischen und cortikalen Strukturen (Lesser, 1981; MacLean, 1949; Nemiah, 1977)

Den interhemisphärischen Konzepten liegt die Annahme zugrunde, dass perzeptive und intuitive Prozesse bei der Verarbeitung emotionaler Reize rechtshemisphärisch verortet sind, Informationsverarbeitungs- und Verbalisierungsprozesse dagegen linkshemisphärisch (Gazzaniga, 1989; Johnson und Hugdahl, 1993; Miller, 1987; Roschmann und Wittling, 1992; Tucker, 1981). Folglich kommt es bei einem gestörten Transfer zu einer gestörten kognitiven Verarbeitung und Verbalisierung emotional gefärbter Wahrnehmungsinhalte.

Hoppe (1977) bediente sich Befunden aus der Splitbrain-Forschung und sprach aufgrund vergleichbarer Charakteristika im Denken bei commissurotomierten und

psychosomatischen Patienten von einer funktionellen Kommissurotomie („functional commissurotomy“).

Die Störung frontal-subcortikaler Verschaltungen beschreibt Lesser (1981) als mangelhafte Verbindung phylogenetisch älterer (subcortikaler) mit neueren (cortikalen) Gehirnarealen, wobei davon ausgegangen wird, dass Teile des limbischen Systems nicht ausreichend mit cortikalen Bereichen vernetzt sind. Dadurch kommt es zu einer mangelhaften kognitiven Verarbeitung und Mentalisierung, wodurch ein symbolhafter Ausdruck von Emotionen z.B. durch Sprache ausbleibt und stattdessen auf somatischer Ebene erfolgt.

Auch in neueren Untersuchungen konnte beispielsweise mittels transkranieller Magnetstimulation oder EEG-Ableitungen gezeigt werden, dass bei Alexithymen eine gestörte rechts-links-hemisphärische bzw. frontal-subcortikale Kommunikation vorliegt (Grabe et al., 2004; Matsumoto et al., 2006; Romei et al., 2008).

2.5.2.1.2 Die Bedeutung des anterioren cingulären Kortex (ACC)

Dem ACC wird eine Bedeutung für Emotionsverarbeitungs- und -kontrollprozesse zugeschrieben (Ochsner und Gross, 2005). In frühen neuroanatomischen Ansätzen wurden Störungen der Kommunikation verschiedener Gehirnareale beschrieben. Insbesondere die für emotionale und motivationale Prozesse spezifizierten Schaltkreise beinhalten beide den ACC, der somit bereits in den älteren neurobiologischen Konzepten der Alexithymie als ätiologisch relevant identifiziert wurde.

Der ACC lässt sich unter neuroanatomischen und funktionellen Gesichtspunkten in einen hinteren bzw. dorsalen kognitiven Anteil („dorsal cognitive division“) und einen vorderen rostral-ventralen affektiven Anteil („rostral-ventral affective division“) unterteilen (Bush et al., 2000; Vogt et al., 1992). Verbindungen bestehen sowohl zu limbischen als auch zu präfrontalen Strukturen (Bush et al., 2000; Stevens et al., 2011).

Neuere Annahmen zur Relevanz bestimmter Hirnareale bei Alexithymie basieren vor allem auf Befunden aus Bildgebungsstudien (insbesondere PET und fMRT). Hiermit konnte u.a. eine veränderte Aktivität im ACC von alexithymen Personen gegenüber nicht alexithymen Personen nachgewiesen werden (Berthoz et al., 2002; Heinz et al., 2010; Huber et al., 2002; Kano et al., 2003; Karlsson et al., 2008). Es konnte gezeigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen bewusster Emotionswahrnehmung (gemessen mit

der Levels of Emotional Awareness Scale (LEAS)) und Veränderungen des cerebralen Blutflusses (CBF) des ACC während der Darbietung emotional gefärbter Stimuli („film- and recall induced emotion“) besteht (Lane et al., 1998). Eine Metaanalyse über 64 fMRT-Studien zeigte gegenläufige Aktivität der beiden ACC-Anteile während kognitiver Aufgaben (z.B. Stroop-Paradigma) und emotionsbezogenen Aufgaben bzw. Darbietung emotionaler Stimuli (Bush et al., 2000). Ferner zeigten sich morphologische Veränderungen des hinteren Anteils des ACC: Alexithymie (gemessen mit der TAS-20) korrelierte positiv mit der Dicke dieses ACC-Abschnittes (Demers et al., 2015).

Weitere Aktivitätsunterschiede in Gehirnabschnitten alexithymer gegenüber nicht alexithymer Probanden betreffen insbesondere die Amygdala, die Insula, den medialen präfrontalen und orbitofrontalen Cortex und somatosensorische sowie sensomotorische Cortexareale und das Corpus callosum (Gündel et al., 2000; Kano und Fukuda, 2013; Moriguchi und Komaki, 2013; Romei et al. 2008; van der Velde et al., 2013; Wingbermühle et al., 2012).

2.5.2.2 Genetik

Befunde aus Zwillingsstudien sprechen für eine genetische Veranlagung, die neben Umwelteinflüssen Alexithymie bedingt (Heiberg und Heiberg, 1978; Jørgensen et al., 2007; Picardi et al., 2011). Für den Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF) und den Dopamin (D2)-Rezeptor kodierende Genabschnitte sowie Polymorphismen der Gene für die Catechol O-Methyltransferase (COMT) und den Serotonin-Transporter scheinen dabei eine Rolle zu spielen (Ham et al., 2005; Kano et al., 2012; Walter et al., 2011). Somit ergibt sich die Bedeutung einer Störung des Monoamin-Stoffwechsels, die auch bei einer Depression als ätiologischer Faktor beschrieben wird. An dieser Stelle ergeben sich somit Anhaltspunkte für einen genetischen Zusammenhang zwischen Alexithymie und Depression, der auf Veränderungen im Serotoninstoffwechsel im Sinne einer verminderten synaptischen Verfügbarkeit zurückgeführt werden könnte (Kano et al., 2012; Picardi et al., 2011).

2.5.3 Epidemiologie

Neuere Daten zur Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung basieren vorrangig auf skandinavischen Stichproben. Daten für Deutschland lieferten Franz et al. (2008): Sie

gehen aufgrund der an ca. 1800 deutschen Frauen und Männern gewonnenen Daten von einer Normalverteilung von Alexithymie aus. 10% waren entsprechend des jedoch von den Autoren als zu restriktiv kritisierten Cutoff-Wertes von ≥ 61 alexithym. Die Autoren schlagen geschlechtsspezifische Cutoff-Werte der 66. Perzentile vor (Frauen: 52, Männer: 53).

Tab. 5: Alexithymie-Prävalenzen in der Allgemeinbevölkerung

Autoren	Prävalenz	Erhebungsinstrument	Cutoff-Wert	Weitere Befunde
Franz et al. (2008)	10%	TAS-20	≥ 61	
Honkalampi et al. (2000)	4,3%	TAS-20	≥ 61	Signifikante Zusammenhänge mit Alter, Geschlecht, Bildungsstand, sozioökonomischem Status, Work-Life-Balance, Familienstand
Kokkonen et al. (2001)	9,4% (♂) 5,2% (♀)	TAS-20	>60	
Maes und Sabbe (2014)	6-8%	TAS-20 TAS-26	>60 >74	
Parker et al. (1989)	18,8%	TAS-26	≥ 74	Kein Zusammenhang mit Alter, Geschlecht, sozioökonomischem Status, Bildungsstand und Intelligenz
Salminen et al. (1999)	13%	TAS-20	≥ 61	

2.5.4 Alexithymie und Krankheit

2.5.4.1 Bedeutung für die Entstehung von Krankheiten

Das Konzept der Alexithymie ist nicht als Krankheitsphänomen definiert, vielmehr ist die (primäre) Alexithymie ein Persönlichkeitsmerkmal, das als Risikofaktor für die Genese und Aufrechterhaltung psychischer, somatischer und psychosomatischer Erkrankungen verstanden werden kann (Sifneos et al., 1977; Taylor et al., 1991 und 1997). Durch die mangelhafte Fähigkeit, körperliche Empfindungen und vegetative Symptome kognitiv zu verarbeiten, werden diese oftmals als Zeichen einer Krankheit und nicht als Korrelat einer Emotion gedeutet. Durch die Fokussierung auf somatische Symptome verarbeiten alexithyme Personen Emotionen und intrapsychisches Erleben über Somatisierung, wodurch sich (psycho-)somatische Beschwerden manifestieren können.

2.5.4.2 Alexithymie, Krankheit und die Bedeutung von Stress

Das Stressmodell von Lazarus et al. (1966, 1981, 1991a-c, 1993 und 1999), das im folgenden Kapitel genauer dargestellt wird, bietet eine weitere Möglichkeit, den Zusammenhang von Alexithymie und Krankheit zu beleuchten: Durch die für alexithyme Personen charakteristischen Schwierigkeiten bzw. Störungen einer bewussten und kognitiven Verarbeitung von Reizen bzw. Stressoren ist der zweite Bewertungsschritt gestört, womit eine erfolgreiche Bewältigung verhindert wird. Man kann davon ausgehen, dass es dadurch zu einer erhöhten bzw. anhaltenden Aktivierung des sympathischen Nervensystems sowie der HHN-Achse kommt, in deren Folge Veränderungen immunologischer Prozesse auftreten können. Ein ähnlicher Ansatz fand sich bereits bei Martin und Piehl (1985 und 1986), die die Alexithymie-Stress-Hypothese beschrieben.

2.5.4.3 Zusammenhang von Alexithymie und verschiedenen Erkrankungen

Zahlreiche Arbeiten konnten gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöhte Prävalenzraten für Alexithymie bei verschiedenen psychischen und somatischen Krankheiten zeigen. Im Bereich der psychischen Erkrankungen ließ sich für die Depression eine Prävalenz von 26,9% finden (Leweke et al., 2011). Höhere Werte mit Prävalenzen zwischen 50% und 77,1% ergaben sich für Essstörungen, d.h. Anorexia und Bulimia nervosa (Bourke et al., 1992; Carano et al., 2006; Corcos et al., 2000;

Montebarocci et al., 2006; Schmidt et al., 1993). Im Bereich der somatischen Erkrankungen fanden sich mit 55,3% und 65% relativ hohe Prävalenzen für arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus (Todarello et al., 1995; Topsever et al., 2006). Für immunologische Erkrankungen wie rheumatoide Arthritis, Psoriasis oder chronisch entzündliche Darmerkrankungen ergaben sich Prävalenzen zwischen 25% und 40% (Fernandez et al., 1989; Hopkins und Moulton, 2016; Jones et al., 2006; Kojima et al., 2014; Korkoliakou et al., 2014; Porcelli et al., 1995).

2.6 Psychopathologische Belastung

2.6.1 Begriffe und Definitionen

Eine Annäherung an den Begriff der psychopathologischen Belastung bietet die Betrachtung des arbeitswissenschaftlichen Belastungs-Beanspruchungs-Konzepts (Rohmert und Rutenfranz, 1975 und 1983). Die Begriffe der Belastung und Beanspruchung stammen ursprünglich aus der Materialwissenschaft: Dabei werden unter Belastung alle von außen auf ein Objekt einwirkenden Reize bzw. Kräfte verstanden, Beanspruchung ist definiert als Auswirkung der oder Reaktion auf die Belastung.

Für den menschlichen Organismus können Belastungen unterschiedlicher Art sein, z.B. physikalisch, physisch/körperlich, kognitiv/mental, emotional oder (psycho-) sozial. Die Wirkung der Belastung ergibt sich aus der Wechselwirkung mit personengebundenen Faktoren, zu denen insbesondere individuelle Ressourcen und Bewältigungsstrategien zu zählen sind, und resultiert in einer Beanspruchung. Diese Beanspruchung ihrerseits kann wiederum positiv, d.h. entwicklungs-, wachstums- und gesundheitsfördernd, oder negativ, d.h. entwicklungs- und gesundheitshemmend oder krankmachend sein.

Arbeitspsychologische Definitionen finden sich in der Norm DIN EN ISO 10075-1 (Joiko et al., 2010):

- Belastung beschreibt die „Gesamtheit aller erfassbaren Einflüsse, die von außen auf den Menschen zukommen und psychisch auf ihn einwirken.“
- Beanspruchung wird verstanden als „die unmittelbare (nicht langfristige) Auswirkung der psychischen Belastung im Individuum in Abhängigkeit von seinen jeweiligen überdauernden und augenblicklichen Voraussetzungen, einschließlich der individuellen Bewältigungsstrategien“.

Der Stress-Begriff lässt sich in diesem Kontext synonym verwenden, sodass sich die Konzepte der Belastung und Beanspruchung hiernach wie folgt verstehen lassen:

- Belastungen stellen auf eine Person einwirkende Kräfte dar, welche auch als Stressoren verstanden werden können.
- Beanspruchung ist definiert als Folge einer Belastung. Es handelt sich also um eine Auswirkung auf die Person, die einerseits von individuellen Merkmalen, Eigenschaften und Ressourcen, andererseits von der Bewertung der Belastung

bzw. des Stressors abhängig ist. Nach dem dynamischen und kognitiven Stresskonzept kann Beanspruchung also als Stress verstanden werden (Butler, 1993).

In Abhängigkeit von der Bewertung resultiert „Eustress“ oder „Distress“ (Selye, 1956 und 1976):

- Eustress bezeichnet positiven Stress, kann also verstanden werden als eine als positiv bewertete Beanspruchung, die wachstums- und gesundheitsfördernde Wirkung hat.
- Distress ist definiert als negativer Stress und kann schädliche oder krankmachende Wirkung haben.

Psychopathologische Belastung kann also als Distress bzw. Beanspruchung verstanden werden, die mit schädlicher, krankmachender oder entwicklungshemmender Wirkung einhergeht.

2.6.2 Stresstheorien

Der Stressbegriff hat eine umfassende Geschichte in Wissenschaft und Forschung und ist zunehmend in den alltäglichen Sprachgebrauch eingegangen, wo er für eine Vielzahl von Zuständen, die durch Belastung bzw. Überlastung bedingt sind, verwendet wird. Betrachtet man das aktuelle Verständnis des Begriffs, so lässt sich von „Stress“ als Modewort sprechen, da es heutzutage nahezu zum guten Ton gehört, „Stress“ zu haben. Der Politikwissenschaftler Karl-Peter Fritzsche spricht von einer „Stressgesellschaft“ und widmet sich dieser in seinem gleichnamigen Buch (Fritzsche, 1998). Hieran wird deutlich, dass sich Stress – neben den (neuro-)physiologischen und psychologischen Ansätzen – auch aus gesellschaftlicher Perspektive betrachten lässt.

Neben der Abgrenzung von auf ein Individuum bezogenen und gesellschaftlichen Konzeptualisierungen können nach Butler (1993) die im Laufe der langen Begriffsgeschichte entstandenen unterschiedlichen Konzepte stimulus- („stimulus based definition“), reaktionsbezogenen („response based definition“) sowie dynamischen und kognitiven („dynamic, cognitive“) Ansätzen zugeordnet werden.

2.6.2.1 Physiologische Stresstheorien

Der US-amerikanische Physiologe Walter Cannon war einer der ersten, der sich der Erforschung körperlicher und psychischer Anpassungsprozesse auf Gefahren bzw. Belastungen widmete. Als Stressoren sind nach dieser Theorie jene Einflüsse zu verstehen, die das Gleichgewicht eines Organismus stören und Reaktionen zu dessen Wiedererlangung auslösen. Cannon prägte das „fight-or-flight“-Konzept und beschrieb als wesentliche neurobiologische Prozesse die Sympathikusaktivierung und die Ausschüttung der Transmitter Adrenalin und Noradrenalin (Cannon, 1914, 1915 und 1932).

Der Mediziner Hans Selye beschrieb basierend auf Beobachtungen an Ratten das sogenannte „allgemeine Adaptationssyndrom“, das eine stereotyp ablaufende und unspezifische dreiphasige Reaktion des Organismus auf Stressoren beschreibt (Selye, 1936, 1950, 1973; Selye und Fortier, 1950):

1. Alarmreaktion: Aktivierung des Sympathikus und der HHN-Achse mit Freisetzung von Stresshormonen zur Energiemobilisierung.
2. Widerstandsphase: Adaptive Phase mit dem Ziel der Reduktion des Stressniveaus bzw. der Toleranz gegenüber dem Stressor durch Energiemobilisierung und Stoffwechselsteigerung mittels Freisetzung von ACTH und Cortisol sowie Adrenalin und Noradrenalin.
3. Erschöpfungsphase: Physische und psychische Beeinträchtigungen durch dauerhafte Aktivierung bzw. ein nicht reduzierbares Stressniveau mit Organschäden, psychosomatischen Erkrankungen, Störungen des Immunsystems etc. als mögliche Folgen.

Henry (1986 und 1992) postuliert in seinem psychoendokrinen Stressmodell einen Zusammenhang zwischen psychologischen und physiologischen Reaktionen: Bestimmte Stimuli bzw. Stressoren sind dabei mit bestimmten Emotionen (psychologische Komponente) assoziiert, die mit spezifischen neuroendokrinen Antworten (physiologische Komponente) einhergehen. Die jeweils ausgelöste Emotion hängt dabei insbesondere von der Bewertung des Reizes hinsichtlich seiner Kontrollierbarkeit ab. Ärger und Furcht führen eher zu aktiven Verhaltensweisen, Depression mündet in passivem Verhalten. Die

Theorie beinhaltet zudem eine Zuordnung zu bestimmten neuroanatomischen Strukturen: Kampf und Flucht sowie Ärger und Furcht sind der Amygdala und dem Sympathikus zugeordnet, Depression sowie Kontrollverlust dem Hippocampus und der HHN-Achse.

Tab. 6: Stressmodell nach Henry (Henry, 1986 und 1992)

Emotion	Neuroendokrine Antwort	Verhalten	Neuro-anatomische Strukturen
Ärger	Noradrenalin ↑ Testosteron ↑	Kampf	Amygdala Sympathikus
Furcht	Adrenalin ↑	Flucht	
Depression	Cortisol ↑ Testosteron ↓	Kontrollverlust, Unterordnung	Hippocampus HHN-Achse

2.6.2.2 Kognitive Stress-Theorien

„...stressful conditions did not produce dependable effects; for some persons the stress aroused by a given condition was great, while for others it was small; and under stress conditions, depending on the task, the performance for some was markedly impaired, for others it was improved, and for still others there was no demonstrable effect.“ (Lazarus, 1993)

Nach der sogenannten kognitiven Wende entwickelten sich Stresstheorien, die kognitive und emotionale Prozesse hervorheben und Stress als individuelles und subjektives Interaktionsgeschehen zwischen einer Person und ihrer Umwelt verstehen. Die Theorie von Lazarus ist dabei weit verbreitet und übt Kritik an dem physiologisch orientierten Stresskonzept von Selye. Lazarus konzeptualisierte ein „transaktionales Stressmodell“, in dem kognitive Bewertungsprozesse sowie Person-Umwelt-Interaktionen (Transaktionen) betont und somit individuelle Stressreaktionen erklärbar werden. Kernelemente dieser Theorie sind also Wechselwirkungen zwischen Person und Umwelt sowie individuelle Bewertungsprozesse (Lazarus, 1981; 1991a-c; 1993 und 1999; Lazarus und Folkmann, 1987; Lazarus und Launier, 1981).

Die Bewertung eines Reizes bzw. Stressors erfolgt nach dieser Theorie in drei Schritten:

- Primäre Bewertung („primary appraisal“): Ein Reiz wird hinsichtlich seiner Bedeutung für die eigene Person als irrelevant, angenehm-positiv oder potenziell gefährlich beurteilt und als Herausforderung („challenge“), Bedrohung („threat“) oder bereits eingetretene Schädigung („harm/loss“) bewertet.
- Sekundäre Bewertung („secondary appraisal“): Es erfolgt eine Bewertung hinsichtlich der Bewältigungsmöglichkeiten und deren Erfolgswahrscheinlichkeiten, aus denen verschiedene Bewältigungsstrategien abgeleitet werden wie beispielsweise Angriff oder Flucht, Änderung des Verhaltens oder der Situation, Verleugnung.
- Neubewertung („reappraisal“): In Abhängigkeit davon, ob diese Strategien erfolgreich sind oder nicht, kann beispielsweise ein zunächst als Bedrohung bewerteter Reiz nach erfolgreicher Bewältigung künftig als Herausforderung bewertet werden. Die Neubewertung ermöglicht einen individuellen Lernprozess im Umgang mit Stress, durch den abhängig von Erfolg oder Misserfolg zukünftige Stresssituationen bereits in der primären Bewertung anders beurteilt werden. Bereits bewährte und erfolgreich eingesetzte Bewältigungsstrategien können dadurch dann selektiv eingesetzt werden.

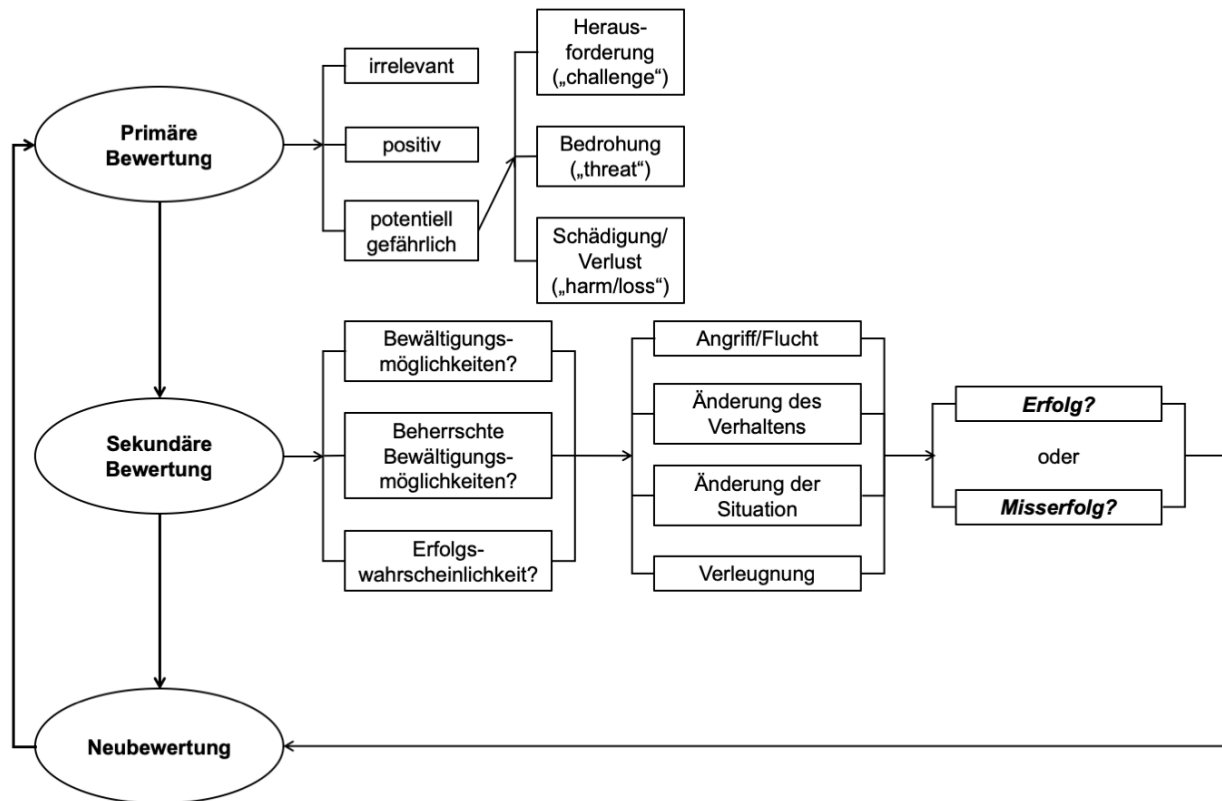


Abb. 16: Bewertungsprozesse des Transaktionalen Stressmodells nach Lazarus

2.6.2.3 Diathese-Stress-Modelle

Im klinischen Kontext hat sich das sogenannte Diathese- bzw. Vulnerabilitäts-Stress-Modell bewährt, in dem Stress als multifaktorielles Geschehen verstanden wird.

Die Begriffe der Diathese bzw. Vulnerabilität beschreiben die Prädisposition eines Individuums für die Entstehung einer bestimmten Krankheit bzw. eines krankhaften Zustandes. Die Prädisposition bedingt ein genetisch und/oder psychosozial (lerngeschichtlich, kognitiv etc.) bedingtes individuelles Reaktionsverhalten eines Individuums auf Belastungen. Verschiedene Stimuli bzw. Lebensereignisse können aufgrund dieser Prädisposition bzw. Vulnerabilität zu Stress und Überforderung führen, woraus Krankheit sowie abnorme oder krankhafte Verhaltens- und Reaktionsweisen resultieren können (Ingram und Luxton, 2005).

Die Theorie wurde entwickelt, um das multifaktorielle Geschehen der Krankheitsentstehung zu beschreiben, sie kann allerdings auch die im Sinne des Salutogenese-Konzepts gesundheitsförderlichen Wirkungen von positivem Stress

(Eustress) erklären, die dann entstehen, wenn protektive Faktoren und Ressourcen die Vulnerabilität und Risikofaktoren überwiegen (Antonovsky, 1997).

Abschließend zu diesem Kapitel soll folgende Stress-Definition angeführt werden, die schulenübergreifend verstanden werden kann und die Aspekte von Störung und Wiederherstellung des Gleichgewichts eines Organismus betont:

„Life exists by maintaining a complex dynamic equilibrium, or homeostasis, that is constantly challenged by intrinsic or extrinsic adverse forces or stressors. Stress is, thus, defined as a state of threatened homeostasis, which is reestablished by a complex repertoire of physiologic and behavioral adaptive responses of the organism.”

(Chrousos, 1998).

2.7 Immunsystem und Lipidstoffwechsel im psychopathologischen Kontext

2.7.1 Grundlagen der Psychoneuroimmunologie

Die Erforschung der Zusammenhänge zwischen Nerven-, Immun- und endokrinem System sowie Verhalten und Psyche ist zentraler Gegenstand der Psychoneuroimmunologie (Ader, 1981; Boggero und Segerstrom, 2016; Massey und Vedhara, 2015; Maier et al., 1994; Schubert und Schüßler, 2009; Ziemssen und Kern, 2007). Fragen nach Wechselwirkungen zwischen Stress, Persönlichkeitsfaktoren sowie Psychopathologien bzw. psychischen Erkrankungen einerseits und Immun-, endokrinem sowie Nervensystem andererseits prägen dieses interdisziplinäre Forschungsfeld.

Elenkov et al. (2005) bezeichnen das zentrale Nervensystem und das Immunsystem als die zwei wesentlichen Systeme des Körpers („major adaptive systems of the body“), die miteinander interagieren und der Aufrechterhaltung der Homöostase des Organismus dienen. Funktionsstörungen eines Systems, beider Systeme oder ihres Zusammenwirkens können sich auf Wohlbefinden, kognitive Leistungsfähigkeit, Affekt, Schlaf und die metabolische sowie kardiovaskuläre Gesundheit auswirken.

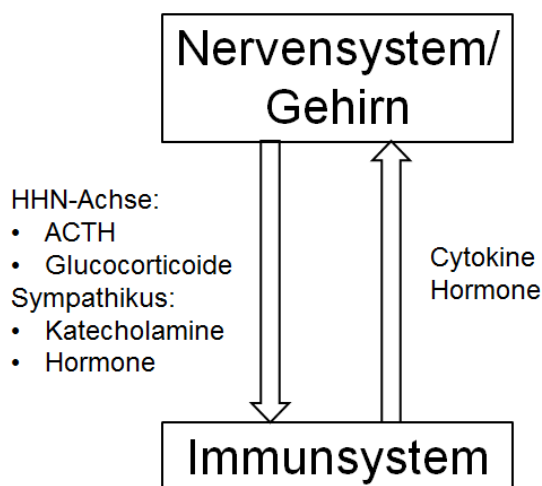


Abb. 17: Interaktion von Gehirn bzw. Nervensystem und Immunsystem

Die beiden Systeme stehen in enger Wechselwirkung miteinander, deren Grundlagen bereits vor inzwischen über 20 Jahren beschrieben wurden (Ader, 1996):

- Zentralnervöse Prozesse beeinflussen Immunreaktionen, andersherum beeinflussen immunologische Prozesse das ZNS.

- Primäre und sekundäre lymphatische Organe erfahren zentralnervöse Einflüsse.
- Veränderungen von Hormon- und Neurotransmitterkonzentrationen verändern Immunreaktionen, andersherum sind Immunreaktionen begleitet von Veränderungen verschiedener Hormon- und Neurotransmitterkonzentrationen.
- Lymphozyten besitzen Hormon- und Neurotransmitterrezeptoren.
- Lymphozyten produzieren Neuropeptide.
- Aktivierte Lymphozyten produzieren Substanzen, die vom ZNS erkannt werden und Verhalten beeinflussen können.
- Immunreaktionen können durch klassisches Konditionieren verändert werden.
- Immunaktivität wird durch Stress beeinflusst.
- Immunaktivität kann durch Hypnose sowie andere Verhaltensinterventionen und soziale Interaktion beeinflusst werden.
- Psychosoziale Faktoren beeinflussen die Anfälligkeit für autoimmune, infektiöse und neoplastische Erkrankungen und wirken sich auf deren Verlauf aus.
- Psychotrope Substanzen (Medikamente und Drogen) können neben dem Nervensystem auch das Immunsystem beeinflussen.
- Der Immunstatus eines Organismus hat Folgen für bzw. Auswirkungen auf das Verhalten.
- Verhalten wird durch den MHC beeinflusst.

Hieraus geht hervor, dass endokrine Faktoren und die Rezeptorausstattungen der Immun- und Nervenzellen grundlegend für die Wechselwirkungen sind (siehe 9.3). Dabei besitzen Immunzellen Rezeptoren für diverse Mediatoren (z.B. Glucokortikoide, Katecholamine, Neurotransmitter), Nervenzellen und im Nervensystem angesiedelte Immunzellen hingegen für Immunmediatoren (z.B. Zytokine). Auf Seiten des Nervensystems haben die HHN-Achse sowie das vegetative Nervensystem mit ihren entsprechenden Mediatoren relevante Effekte auf das Immunsystem, womit die Bedeutung von Stress in diesem Kontext deutlich wird (Chrousos, 1995; Wrona, 2006; Ziemssen, 2007).

Auf Seiten des Immunsystems sind es vorrangig Zytokine (siehe 9.1) sowie auch Akute Phase Proteine, die die Schnittstelle zum Nervensystem bilden (Wrona, 2006). Dabei konnten insbesondere die Zytokine IL-1, IL-6 und TNF- α als jene identifiziert werden, die für die neuroimmunologischen Wechselwirkungen von besonderer Bedeutung sind

(Anisman und Merali, 2003; Dantzer et al., 2008; Pollmächer et al., 2002). IL-1 bewirkt als proinflammatorisches Zytokin z.B. eine verstärkte Freisetzung der Neurotransmitter Serotonin, Noradrenalin und Dopamin, stimuliert im Hypothalamus die Freisetzung von CRH und aktiviert damit die HHN-Achse. Zudem wird angenommen, dass es im Gehirn eine Rolle für Prozesse der Neurotransmission spielt (Shintani et al., 1995).

Die beschriebenen Wechselwirkungen resultieren auf Seiten des Immunsystems z.B. in Veränderungen der Antigenpräsentation, Antikörperproduktion, Lymphozytenproduktion,-proliferation und -migration sowie Zytokinproduktion (Elenkov, 2008; Padgett und Glaser, 2003). Im Nervensystem können beispielsweise Gehirnaktivität, Schlaf-Wach-Rhythmus, Thermoregulation und Wachstum von Nervengewebe beeinflusst werden (Ziemssen und Kern, 2007). Zudem wird das sogenannte „sickness behavior“, das Veränderungen des Erlebens und Verhaltens im Rahmen somatischer Erkrankungen beschreibt und dabei eine große Überlappung mit Symptomen einer Depression aufweist, über diese Wechselwirkungen bedingt (Dantzer et al., 1998; Dantzer 1999 und 2001; Pollmächer et al., 2002).

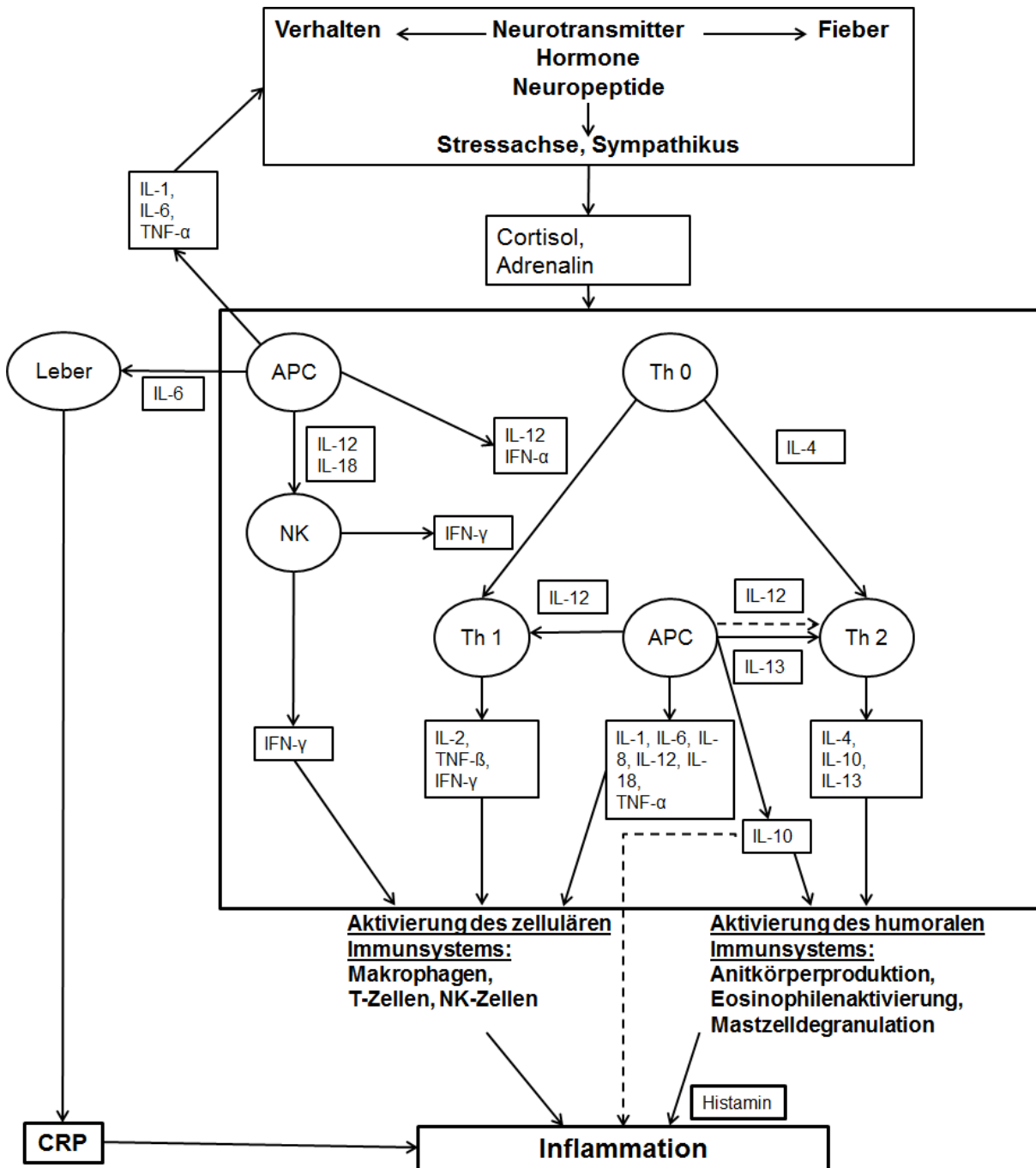


Abb. 18: Bedeutung der Zytokine für die Interaktion zwischen Gehirn und Immunsystem (modifiziert nach Elenkov et al, 2005)

Erläuterungen: Durchgehender Pfeil = stimulierende Wirkung; gestrichelter Pfeil → hemmende Wirkung; APC: Antigen-präsentierende Zellen; IL: Interleukin; IFN: Interferon; TNF: Tumor Nekrose Faktor; NK: Natürliche Killerzellen; Th 0/ Th 1/ Th 2: T-Helferzellen

2.7.2 Psychoneuroimmunologie der Suizidalität

2.7.2.1 Suizidalität und das humorale Immunsystem

Es wird davon ausgegangen, dass es immunologische Unterschiede zwischen suizidalen und nicht suizidalen Personen gibt (Kim et al., 2008). Die Bedeutung des CRP als Marker für Suizidalität bzw. für die Vorhersagbarkeit suizidaler Verhaltensweisen und Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze wird in diesem Rahmen diskutiert (Courtet et al., 2015).

O'Donovan et al. (2013) untersuchten in ihrer Arbeit, ob Suizidalität mit erhöhten Konzentrationen von TNF- α , IL-6, IL-10 und CRP einhergeht, und verglichen dazu depressive Personen mit starker und geringer Suizidabsicht und eine gesunde Kontrollgruppe. Es zeigten sich signifikant höhere Konzentrationen der genannten Parameter bei depressiven Personen mit starker Suizidabsicht gegenüber beiden Vergleichsgruppen. Zwischen den beiden Vergleichsgruppen gab es keine signifikanten Unterschiede. Courtet et al. (2015) fanden in einer Stichprobe mit 600 depressiven Personen einen Zusammenhang zwischen höheren CRP-Werten und Suizidversuchen in der Vorgeschichte. Dabei war das Risiko für Suizidversuche in der Vorgeschichte umso höher, je höher die CRP-Konzentration ausfiel.

2.7.2.2 Suizidalität und das zelluläre Immunsystem

Bislang findet sich in der Literatur nur eine Studie zum Zusammenhang zwischen Suizidalität und Leukozytenzahl. Bei 30 Personen mit Suizidversuch aufgrund einer akuten Stressreaktion zeigten sich im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe signifikant höhere Leukozytenzahlen (Koçer et al., 2013). Die Autoren werten die Leukozytose als Indikator einer akuten Stressbelastung mit Aktivierung der Stressachse und ihrer Wirkung auf das Immun- und das blutbildende System.

2.7.3 Serumlipide und Suizidversuche

2.7.3.1 Historische Entwicklung des Forschungsfeldes

Wie bereits beschrieben hat Cholesterin zahlreiche Funktionen im menschlichen Körper, insbesondere auch im Nervensystem. Insofern liegt es nahe, dass durch Effekte auf

Zellmembranen, Transmittersysteme und Hormonsynthese Auswirkungen auf psychische Prozesse (Emotion, Kognition, Erleben und Verhalten) entstehen.

Bereits im frühen 20. Jahrhundert fanden sich erste Überlegungen zum Zusammenhang zwischen Cholesterin-Konzentration und psychischen Erkrankungen (Cruickshank und Tisdall, 1916; Poynder und Russell, 1926). Später erfolgte dann auch explizit ein Bezug zu antisozialen und aggressiven Verhaltensstörungen (Virkkunen, 1979 und 1983; Virkkunen und Penttinen, 1994).

In einer Metaanalyse von Studien zur Prävention der Koronaren Herzkrankheit (KHK) fanden sich Hinweise für einen Zusammenhang zwischen niedrigem Cholesterinspiegel und Suizidalität: Es wurde beobachtet, dass es unter cholesterinsenkender Therapie zwar zu einer Reduktion der KHK-, nicht jedoch zu einer Reduktion der Gesamtmortalität kam, da die Rate an Todesfällen durch Suizid, Unfälle, Gewaltverbrechen und Traumata zunahm (Muldoon et al., 1990). Infolge dieses Befundes wurde weitere Forschung auf diesem Gebiet betrieben, die neben dem Gesamtcholesterin meist auch andere Serumlipide berücksichtigte. Die Befunde fallen insgesamt inkonsistent aus, d.h. es ergaben sich sowohl Hinweise für positive als auch negative oder fehlende Zusammenhänge zwischen Cholesterin-Konzentration bzw. Serumlipiden und Suizidversuchen.

2.7.3.2 Empirische Befunde

Eine aktuelle Metaanalyse aus dem Jahr 2016, die 65 Studien und somit 510.392 Personen einschloss, erbrachte für alle untersuchten Serumlipide (Gesamtcholesterin, Triglyceride, LDL und HDL) niedrigere Werte bei suizidalen gegenüber nicht suizidalen Personen. Hierbei umfasst die Definition von Suizidalität aktuelle oder zurückliegende Suizidabsichten oder -versuche sowie vollendete Suizide. Zudem zeigte sich ein 112% erhöhtes Risiko für Suizidalität jener Personen mit den niedrigsten gegenüber denen mit den höchsten Gesamtcholesterin-Konzentrationen, wobei sich ein 123% erhöhtes Risiko für Suizidversuche und ein 85% erhöhtes Risiko für die Vollendung eines Suizids zeigte (Wu et al., 2016).

Die nachfolgende Tabelle soll zunächst einen Überblick über den Forschungsstand geben, bevor einige ätiologische Perspektiven dargestellt werden.

Tab. 7: Empirische Befunde zum Zusammenhang von Lipid-Konzentrationen und Suizidalität

Autoren	Stichprobe	Operationalisierung von Suizidalität	Befunde zum Gesamtcholesterin	Befunde zu Triglyceriden	Weitere Befunde
Sullivan et al. (1994)	n=90 Patienten mit MD	Grad der Suizidalität: 1. keine Suizidgedanken 2. suizidale/r Absicht/Plan 3. SV	Inverser Zusammenhang mit Grad der Suizidalität		
Rybakowski et al. (1996)	n=143 stationäre Patienten mit Schizophrenie, MD oder Manie	Suizidales Verhalten (Gedanken, Pläne, Handlungen) in den letzten drei Monaten vor Aufnahme	Signifikant niedrigere Konzentration bei Patienten mit suizidalem Verhalten	Signifikant niedrigere Konzentration bei Patienten mit suizidalem Verhalten	Signifikant niedrigere LDL-Konzentration bei Patienten mit suizidalem Verhalten
Wolfersdorf et al. (1996)	n=100 stationäre depressive Patienten; Patienten mit Rückenschmerzen als Kontrollgruppe	SV innerhalb des letzten Jahres vs. kein Suizidversuch vs. Kontrollgruppe	Kein Unterschied zwischen den Gruppen	Kein Unterschied zwischen den Gruppen	
Apter et al. (1999)	n=152 jugendliche stationäre Patienten,	Suizidales Verhalten in den letzten sechs Monaten	Signifikant höhere Konzentration bei Patienten mit suizidalem Verhalten		Keine Korrelation zwischen Cholesterinkonzentration und

Autoren	Stichprobe	Operationalisierung von Suizidalität	Befunde zum Gesamtcholesterin	Befunde zu Triglyceriden	Weitere Befunde
	unterschiedliche psychiatrische Diagnosen	(semistrukturiertes Interview)			Depression, Impulsivität und Gewaltbereitschaft
Papassotiropoulos et al. (1999)	n=160 stationäre Patienten: verschiedene psychiatrische Diagnosen; gesunde Kontrollgruppe	Akute Suizidalität	Signifikant niedrigere Konzentration bei akut suizidalen Probanden		Leicht erhöhter BMI der akut suizidalen Probanden
Ellison und Morrison (2001)	n=11554 Teilnehmer des Nutrition Canada Survey	„mortality from suicide“	6-fach höheres Risiko für SV jener Probanden mit einer Cholesterinkonzentration in der untersten Quartile gegenüber jenen mit einer Cholesterinkonzentration in der obersten Quartile	n.u.	
Lee und Kim (2003)	n=60	Kürzlich stattgehabter SV (=Aufenthaltsgrund) vs. kein SV	Signifikant niedrigere Konzentration bei Patienten mit stattgehabtem SV	Niedrigere Konzentration bei MD-Patienten mit SV im Vergleich zu MD-Patienten ohne SV	Befund für LDL analog zu Cholesterin

Autoren	Stichprobe	Operationalisierung von Suizidalität	Befunde zum Gesamtcholesterin	Befunde zu Triglyceriden	Weitere Befunde
	stationäre Patienten mit MD oder Persönlichkeitsstörung, gesunde Kontrollgruppe	vs. gesunde Kontrollgruppe			
Brunner et al. (2006)	n=4181; Repräsentative Bevölkerungsstichprobe, davon n=392 mit MD in den letzten 12 Monaten und n=1205 mit depressiven Symptomen in den letzten 12 Monaten	Suizidgedanken oder SV in den letzten 12 Monaten	Positiver Zusammenhang mit Suizidgedanken oder SV bei Probanden mit depressiven Symptomen	Positiver Zusammenhang mit Suizidgedanken oder SV bei Probanden mit depressiven Symptomen	Positiver Zusammenhang zwischen SV und BMI
Olie et al. (2011)	n=785 stationäre Patienten mit MD oder Anpassungsstörung, chirurgische Patienten als Kontrollgruppe	SV in der Vorgeschichte vs. kein SV in der Vorgeschichte vs. Kontrollgruppe	Signifikant niedrigere Konzentration der Patienten mit SV	Keine signifikanten Unterschiede	

Autoren	Stichprobe	Operationalisierung von Suizidalität	Befunde zum Gesamtcholesterin	Befunde zu Triglyceriden	Weitere Befunde
Papadopoulou et al. (2013)	n=51 stationäre Patienten nach Suizidversuch, gesunde Kontrollgruppe	Kürzlich stattgehabter Suizidversuch (=Aufenthaltsgrund)	Geringer, aber signifikanter Anstieg der Konzentration im follow-up; signifikant niedrigere Konzentration nach SV und im follow-up als gesunde Kontrollgruppe		Positiver Zusammenhang von Cholesterinkonzentration und BMI; separate Auswertung der Patientengruppe mit Diagnose MD: Cholesterinkonzentration nach SV und im follow-up signifikant niedriger als in gesunder Kontrollgruppe
D'Ambrosio et al. (2012)	n=220 Patienten mit bipolarer Störung	SV in der Vorgeschichte vs. kein SV in der Vorgeschichte	Keine Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne SV	Keine Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne SV	Keine Unterschiede der Prävalenz des metabolischen Syndroms zwischen Patienten mit und ohne SV
Park et al. (2013)	N=73 ambulante Patienten mit MD	Suizidale Absicht (BDI-Item 9 und HAMD-Item 3)	Keine signifikanten Unterschiede	Signifikant niedrigere Konzentration bei Patienten mit suizidaler Absicht	Negative Korrelation zwischen Triglyceridkonzentration und LDAEP

Autoren	Stichprobe	Operationalisierung von Suizidalität	Befunde zum Gesamtcholesterin	Befunde zu Triglyceriden	Weitere Befunde
Baek et al. (2014)	n=555 Patienten mit MD	Suizidversuch in den letzten Monaten; SV in den letzten Monaten vs. Suizidabsichten in der letzten Zeit vs. SV in der Vorgeschichte („lifetime“) vs. kein SV	n.u.	Signifikant niedrigere Konzentration der Patienten mit kürzlich stattgehabtem Suizidversuch gegenüber den anderen beiden Gruppen	Negativer Zusammenhang von Triglycerid-Konzentration und Suizidalität
da Graça Cantarelli et al. (2015)	n=86 stationäre Patienten mit MD oder BD	SV innerhalb der letzten 15 Tage	Keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne SV	Signifikant niedrigere Konzentration bei Patienten mit SV	Keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne SV für LDL, HDL, Leptin , S100B, CRP and BDNF
Mensi et al. (2016)	n=257 schizophrene Patienten, gesunde Kontrollgruppe ohne SV	SV innerhalb der letzten zwei Monate („recent“) vs. SV in der Vorgeschichte („lifetime“) vs. kein SV	Signifikant niedrigere Konzentration bei Patienten mit SV in den letzten zwei Monaten gegenüber Patienten mit SV in der Vorgeschichte und Patienten ohne SV	Keine Unterschiede	Keine Unterschiede für LDL und HDL

2.7.3.3 Ätiologische Perspektiven

Aufgrund des bisher nicht eindeutig geklärten Zusammenhangs zwischen Suizidalität und Lipiden wurde der Frage nach zugrundeliegenden neurobiologischen bzw. pathophysiologischen Mechanismen nachgegangen.

2.7.3.3.1 Ernährungsgewohnheiten und metabolische Prozesse

Einige Autoren sehen eine Erklärung in Ernährungsgewohnheiten, die durch psychische Ausnahmesituationen wie beispielsweise einen stattgehabten Suizidversuch oder die Erkrankung an einer Depression verändert sein können:

Da Graça Cantarelli et al. (2015) wiesen niedrigere Triglycerid-Konzentrationen sowie einen geringeren BMI und Hüftumfang bei Personen mit einem in den letzten 15 Tagen erfolgten Suizidversuch gegenüber Personen ohne Suizidversuch nach. Der Befund wurde als Hinweis auf einen reduzierten Ernährungszustand („reduced adiposity“) interpretiert, der Folge einer depressiven Symptomatik mit Appetitminderung und dadurch bedingter reduzierter Nahrungsaufnahme sein könnte. Papadopoulou et al. (2013) führten den geringen aber signifikanten Anstieg der Cholesterin-Konzentration im Follow-up nach Suizidversuch auf Änderungen der Ernährungsgewohnheiten durch zunehmende Besserung der psychischen Verfassung zurück. Olie et al. (2011) sahen keinen Einfluss der Ernährungsgewohnheiten, da sie bei Personen mit Suizidversuch in der Vorgeschichte zwar niedrigere Cholesterin-Konzentrationen als bei Personen ohne Suizidversuch fanden, diesen Unterschied jedoch nicht für Triglyceride, die den Ernährungszustand besser widerspiegeln, nachweisen konnten.

Brunner et al. (2006) führten ätiologische Erklärungen für positive Zusammenhänge zwischen Suizidalität und insbesondere der Triglycerid-Konzentration an, indem sie auf eine mögliche Appetitsteigerung und konsekutive Gewichtszunahme als Symptom einer Depression hinwiesen. Eine andere Hypothese basiert auf der Annahme, dass Patienten mit Übergewicht mehr somatische Komorbiditäten aufweisen, die zu Einbußen der Lebensqualität führen und darüber das Risiko für suizidales Verhalten erhöhen.

Anknüpfend an diese ernährungsassoziierten Erklärungsansätze werden zunehmend Zusammenhänge zwischen metabolischen und neurobiologischen bzw. psychischen Mechanismen diskutiert:

Da Graça Cantarelli et al. (2015) gehen von einer veränderten Kommunikation zwischen Gehirn und Fettgewebe („altered adipose tissue–brain communication“) aus. Hierbei werden dem Hormon bzw. Adipokin Leptin zunehmend emotionsregulierende und antidepressive Eigenschaften zugeschrieben, sodass in diesem eine mögliche Verbindung zwischen metabolischen und psychischen Veränderungen gesehen werden kann (Lu, 2007; Yamada et al., 2011). Leptin spielt eine wesentliche Rolle in der Kommunikation zwischen Gehirn und Fettgewebe und wird auch als Stimme des Fettgewebes („Voice of the Adipose Tissue“) bezeichnet (Bartness und Song, 2007; Blum, 1997; Pénicaud, 2010). In neueren Studien zum Zusammenhang zwischen Suizidversuchen und Lipidmetabolismus wurde daher auch dieser Marker berücksichtigt und ein negativer Zusammenhang mit Suizidversuchen sowie ein positiver mit Serumlipiden nachgewiesen (Atmaca et al., 2002; Jow et al., 2006; Kurt et al., 2008).

2.7.3.3.2 Die Bedeutung des serotonergen Systems

Ein zunehmend stärker vertretener ätiologischer Ansatz ist der eines cholesterinabhängigen serotonergen Defizits. In-vitro- und in-vivo-Studien an Menschen und Tieren sprechen für Auswirkungen einer verminderten Cholesterin-Konzentrationen auf die serotonerge Neurotransmission im Sinne einer Hemmung sowohl prä- als auch postsynaptischer Mechanismen (Heron et al., 1980; Papaphilis und Deliconstantinos, 1980; Salter, 1992; Steegmans et al., 1996). Bei Primaten zeigten sich unter cholesterinarmer Diät eine verminderte serotonerge Aktivität sowie vermehrt impulsive und aggressive Verhaltensweisen (Kaplan et al., 1994 und 1997; Muldoon, 1992). Für die daraus ableitbare Hypothese, dass ein niedriger Cholesterinspiegel über ein serotonerges Defizit eine Zunahme aggressiv-impulsiven Verhaltens begünstigt, spricht auch die Beobachtung, dass sich ein niedriger Cholesterinspiegel insbesondere bei gewaltvollen Suizidversuchen („violent suicide“) zeigte (Alvarez et al. 1999 und 2000; Pozzi et al., 2003; Vevera et al., 2003). Ebenfalls für diesen Zusammenhang sprechen Ergebnisse von Untersuchungen, die einen positiven Zusammenhang zwischen 5-HIAA (Serotonin-Abbauprodukt) im Liquor und der Cholesterin-Konzentration im Serum von Suizidopfern nachweisen konnten (Asellus et al., 2010; Jokinen et al., 1952; Ringo et al., 1994; Hibbeln et al., 2000).

In jüngeren Untersuchungen wurde die Cholesterin-Konzentration in bestimmten Gehirnarealen untersucht: Diese fiel signifikant geringer im PFC männlicher Suizidenten aus, zudem zeigte sich ein signifikant geringerer Cholesteringehalt im PFC bei Männern mit Anwendung gewalttätiger Suizidmethoden (Lalovic et al., 2007; Mascitelli und Pezzetta, 2007).

Engelberg (1992) fasste diese Befunde modellhaft zusammen: Ein niedriger Cholesterinspiegel führt zu einer Herabsetzung des membranständigen Cholesterins von Nervenzellen. Dadurch bedingte Veränderungen der Membraneigenschaften wiederum wirken sich auf das serotonerge System aus, indem zahlreiche Membranproteinfunktionen sowie Transport- und Signalübertragungsprozesse, Rezeptorbindung und Enzymaktivität beeinflusst werden, die letztlich in einem verminderten Serotoningehalt und herabgesetzter Serotoninaktivität resultieren. Dies wiederum erklärt aggressives und impulsives Verhalten, das sich in suizidalem Verhalten manifestieren kann (Engelberg, 1992; Roy und Linnoila, 1988).

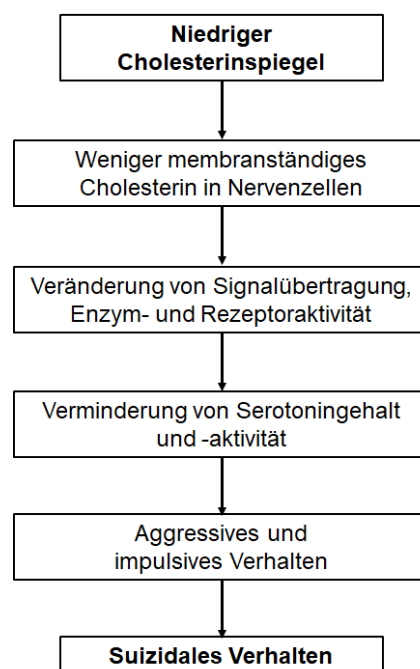


Abb. 19: Die Auswirkungen eines niedrigen Cholesterinspiegels auf die Entstehung suizidalen Verhaltens nach Engelberg (1992)

2.7.3.3.3 Die Bedeutung inflammatorischer Prozesse

Neben der engen Wechselwirkungen zwischen Immun- und (zentralem) Nervensystem werden zunehmend auch Interaktionen zwischen Inflammation und Lipidstoffwechsel postuliert (Hardardóttir et al., 1994; van Diepen et al., 2013). Hierfür sprechen beispielsweise erhöhte CRP- und Zytokin-Konzentrationen bei adipösen Personen und unter cholesterinreicher Diät auftretende erhöhte CRP-Konzentrationen (Tannock et al., 2005; Visser et al., 1999). Möglicherweise sind es inflammatorische Prozesse, die durch ihre Einflüsse sowohl auf das Nervensystem als auch auf den Lipidstoffwechsel die Assoziation von Suizidalität und Lipidkonzentration bedingen. Literatur zu diesem Ansatz findet sich kaum, allerdings beschrieb Penttinen (1995) eine Reduktion der Cholesterinkonzentration durch Interleukin-2, das weiterhin auch über Wirkungen auf den Melatonin-Stoffwechsel ein erhöhtes Risiko für Depression und suizidales Verhalten begünstigt.

2.7.4 Psychoneuroimmunologie der Alexithymie

Anknüpfend an die von Martin und Pihl (1985 und 1986) aufgestellte Alexithymie-Stress-Hypothese finden sich in der Literatur psychoneuroimmunologische Perspektiven der Alexithymie (Guilbaud et al., 2003). Wie auch für die psychoneuroimmunologischen Konzepte der Depression sprechen empirische Befunde für die Bedeutung von Stress mit einer gesteigerten HHN-Achsen- und Sympathikusaktivität bei Alexithymie (Fukunishi et al., 1999; Gündel et al., 2002; Guilbaud et al., 2003 und 2009; Martin und Pihl, 1986; Pedrosa Gil et al., 2007). Hinsichtlich der Auswirkungen auf das Immunsystem deuten Befunde aus der Stressforschung insgesamt auf ein Überwiegen humoraler Immunreaktionen unter chronischem und ein Überwiegen zellulärer Immunreaktionen unter akutem Stress hin (Cacioppo et al., 1998; Glaser et al., 2001). Vor dem Hintergrund des Verständnisses von Alexithymie als Zustand chronischen Stresses kann von einem Überwiegen der Th2-dominierten humoralen Immunantwort ausgegangen werden (Guilbaud et al., 2003 und 2009).

2.7.4.1 Alexithymie und das humorale Immunsystem

Es finden sich eine Reihe von Studien, die die Zusammenhänge zwischen Alexithymie (meist erhoben mit der TAS-20) mit Serumkonzentrationen von pro- (IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α , IFN- γ) und antiinflammatorischen Zytokinen (IL-4, IL-10) oder Akute-Phase-Proteinen untersuchen. Die Befunde hierbei fallen teils inkonsistent aus:

So zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen Serumspiegeln des antiinflammatorischen IL-4 und Alexithymie, speziell der DIF-Dimension der TAS-20, bei 17 gesunden Frauen im Alter von 20 bis 25 Jahren (Corcos et al., 2004). Die Th2-stimulierenden Effekte von IL-4 passen zu der Annahme des Th1/Th2-Shifts bei Alexithymie (Guilbaud et al., 2003 und 2009).

Pedrosa Gil et al. (2007) fanden einen signifikanten negativen Zusammenhang ($r=-0,538$) zwischen dem löslichem Interleukin-2-Rezeptor und Alexithymie bei Personen mit einer somatoformen Störung (Patientengruppe 884,1pg/ml; Kontrollgruppe 898,5pg/ml). Den IL-2-Rezeptor werten die Autoren dabei als Indikator einer verminderten Th-1-Antwort und interpretieren ihren Befund in Anlehnung an den von Guilbaud et al. (2003 und 2009) postulierten Th1/Th2-Shift. Für IL-6 und IL-10 fanden sich keine signifikanten Zusammenhänge mit Alexithymie, allerdings ergab sich für die IL-4-Konzentration – anders als bei Corcos et al. (2004) – ein negativer Zusammenhang.

In einer finnischen Studie mit 308 Erwachsenen zeigten sich signifikant höhere CRP- und IL-6-Konzentrationen bei alexithymen gegenüber nicht alexithymen Personen. CRP erwies sich zudem als Prädiktor für die Zugehörigkeit zur Gruppe der Alexithymen. Der Zusammenhang zwischen erhöhten CRP- und Alexithymie-Werten zeigte sich dabei unabhängig vom Vorhandensein depressiver Symptome (Honkalampi et al., 2011). Höhere CRP-Konzentrationen alexithymer gegenüber nicht alexithymen Personen fanden auch De Berardis et al. (2008), wobei die Stichprobe ausschließlich aus Personen mit einer Major Depression bestand.

Eine positive Korrelation zwischen der IL-6-Konzentration und Alexithymie sowie auch zwischen TNF- α und Alexithymie zeigte sich bei Personen mit rheumatoider Arthritis und systemischem Lupus erythematoses (SLE) (Vadacca et al., 2008).

Mandarelli et al. (2011) fanden – übereinstimmend mit Pedrosa Gil (2007) und Guilbaud et al. (2009) – erniedrigte IL-4-, aber auch – entgegen der Befunde von Honkalampi et al. (2011) und Vadacca et al. (2008) – erniedrigte IL-6-Konzentration bei alexithymen

Probanden. Die Autoren berücksichtigten neben den herkömmlichen soziodemographischen Variablen die Faktoren Depression, Angst und Stress sowie BMI unter der Vorstellung, dass diese den Zusammenhang von Alexithymie und Immunsystem beeinflussen. Allerdings zeigte sich dabei, dass sowohl die IL-4- als auch die IL-6-Konzentration einzig durch den TAS-20-Gesamtscore vorhersagbar war.

2.7.4.2 Alexithymie und das zelluläre Immunsystems

Hinsichtlich Veränderungen zellulärer Bestandteile des Immunsystems im Zusammenhang mit Alexithymie lassen sich bislang nur wenige Studien finden. Es zeigte sich ein verminderter Th1/Th2-Quotient als Hinweis für eine reduzierte zelluläre Immunantwort (Guilbaud et al., 2009). Darüber hinaus fanden sich verminderte NK-Zellen bei alexithymen gegenüber nicht alexithymen Männern sowie eine Verminderung nahezu aller Lymphozytenfraktionen bei alexithymen Frauen mit einer cervikalen intraepithelialen Neoplasie (Dewaraja et al., 1997; Tondarello et al., 1994). Mandarelli et al. (2011) befassten sich zwar vorrangig mit der Bedeutung von Zytokinen, fanden aber in ihrer Stichprobe von Gastroskopie-Patienten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Leukozytenzahlen bei alexithymen gegenüber nicht alexithymen Personen.

3. Hinführung zu den Hypothesen

Hinweise dafür, dass Zusammenhänge zwischen den vorangehend erläuterten Konzepten und Faktoren bestehen, ergeben sich aus zahlreichen Untersuchungen. Dennoch ist weitere Forschung erforderlich, um bisher postulierte Zusammenhänge weiter zu spezifizieren, was aufgrund der Komplexität psychoneuroimmunologischer Prozesse eine anspruchsvolle Aufgabe ist. Die meisten Arbeiten befassen sich mit Zusammenhängen einzelner der genannten Variablen untereinander, wobei nur wenige Untersuchungen alle Variablen an einer Stichprobe berücksichtigen.

Eine aktuelle Studie aus dem Jahr 2016 untersuchte Zusammenhänge zwischen Anhedonie, Alexithymie, Impulsivität, Suizidabsichten, vorangegangenen Suizidversuchen, CRP und Serumlipiden bei Personen mit affektiven und Angststörungen. Dabei zeigten sich Zusammenhänge zwischen Anhedonie und erniedrigten Gesamtcholesterin-, HDL- und Triglycerid-Konzentrationen, Anhedonie und Suizidabsichten, der DIF-Dimension von Alexithymie und erniedrigten Gesamtcholesterin- sowie LDL-Konzentrationen und zwischen Suizidabsichten und erniedrigter HDL-Konzentration. Zudem fanden sich höhere CRP-Werte bei Personen mit vorangegangenen Suizidversuch gegenüber Personen ohne einen solchen. Aufgrund ihrer Befunde kommen die Autoren zu dem Schluss, dass Anhedonie und die DIF-Dimension der Alexithymie den Zusammenhang zwischen Serumlipiden und Suizidrisiko erklären könnten (Loas et al., 2016).

Einen großen Beitrag liefert die Forschergruppe um De Berardis, die sich in ihren Untersuchungen ähnlichen Fragestellungen und Zusammenhängen wie unsere Studie widmet. Sie untersuchten Zusammenhänge von Alexithymie, Serumlipiden, CRP und Suizidabsicht bzw. -risiko an verschiedenen Stichproben mit unterschiedlichen psychischen Erkrankungen wie z.B. Zwangsstörung (De Berardis et al., 2014), Panikstörung (De Berardis et al., 2013a), Depression (De Berardis et al., 2008), und schizophrener Psychose (De Berardis et al., 2013b).

Sowohl bei Personen mit Panik- als auch bei Personen mit Zwangsstörung zeigten alexithyme gegenüber nicht alexithymen Personen eine stärkere Krankheitsschwere sowie stärkere Suizidabsichten. Hinsichtlich der Serumlipide bei Personen mit

Panikstörung zeigten sich bei Alexithymen höhere VLDL-Konzentrationen und niedrigere Gesamtcholesterin-, HDL- und Triglycerid-Konzentrationen, bei Personen mit Zwangsstörung ergaben sich für Alexithyme höhere Triglycerid- und VLDL-Konzentrationen sowie niedrigere Gesamtcholesterin-, HDL- und LDL-Werte. In beiden Untersuchungen waren höhere VLDL- und niedrigere HDL-Konzentrationen sowie die DIF-Dimension der TAS-20 mit stärkeren Suizidabsichten assoziiert.

Diese mit Suizidabsichten assoziierte Dysregulation der Serumlipide bei alexithymen Personen mit Zwangs- bzw. Panikstörung interpretieren die Autoren im Sinne des Konzepts der sekundären Alexithymie nach Freyberger (1977): Veränderungen der Serumlipide stellen danach eine reaktive („state-dependent“) Veränderung im Kontext stärkerer Suizidabsichten und Krankheitsschwere bei alexithymen Personen dar (De Berardis et al., 2013a und 2014).

In einer Untersuchung an depressiven Personen wurde CRP als weitere Variable miteinbezogen: Es fanden sich bei alexithymen im Vergleich zu nicht alexithymen Personen veränderte Serumlipid-Konzentrationen und erhöhte CRP-Werte. Es zeigte sich ein Zusammenhang zwischen niedrigeren Gesamtcholesterin-Konzentrationen und der DIF-Dimension der TAS-20 mit der Schwere der Depression. Eine niedrigere HDL-Konzentration und die DDF-Dimension der TAS-20 waren mit einem höheren Suizidrisiko assoziiert (De Berardis et al., 2008).

In der Untersuchung an Personen mit neu diagnostizierter Psychose zeigten sich höhere CRP-Werte und Krankheitsschwere bei jenen Personen mit stärkeren Suizidabsichten. Die CRP-Konzentration war assoziiert mit stärkerer Suizidabsicht und Alexithymie. Die Autoren sehen dabei einen Zusammenhang mit der Alexithymie-Stress-Hypothese und beschreiben als Charakteristikum von Alexithymie eine erhöhte Cortisol-Konzentration, die zu erhöhter IL-6-Freisetzung und somit gesteigerter CRP-Synthese führt. Mit Verweis auf Frodl et al. (2012) führen die Autoren ferner die durch Cortisol und Inflammationsmarker bedingte Volumenreduktion des Hippocampus sowie Störung der monoaminergen Neurotransmission an, durch welche depressive Symptome und Suizidalität begünstigt werden. CRP wird somit eine Eigenschaft als Biomarker für Krankheitsschwere und Suizidrisiko zugeschrieben (De Berardis et al., 2013b).

4. Fragestellung und Hypothesen

Aufgrund der zahlreichen bisher postulierten und erforschten Zusammenhänge erscheinen für die hier vorliegende Stichprobe insbesondere vor dem Hintergrund der klinischen Bedeutsamkeit und praktischen Umsetzbarkeit der Erhebung von Daten und Parametern folgende Fragestellungen besonders interessant:

1. Geht Suizidalität mit erhöhter Entzündungsaktivität einher?
2. Geht Suizidalität mit erniedrigten Serumlipid-Konzentrationen einher?
3. Geht Suizidalität mit einer stärkeren Ausprägung von Alexithymie einher?
4. Geht Suizidalität mit stärkerer psychopathologischer Belastung einher?

Bezogen auf die untersuchte Stichprobe lassen sich die Fragestellungen wie folgt konkretisieren:

1. Sind bei depressiven Frauen aktuelle Suizidgedanken oder Suizidversuche in der Vorgeschichte mit einer erhöhten Entzündungsaktivität verbunden?
2. Sind bei depressiven Frauen aktuelle Suizidgedanken oder Suizidversuche in der Vorgeschichte mit verminderten Serumlipidspiegeln verbunden?
3. Sind depressive Frauen mit aktuellen Suizidgedanken oder Suizidversuchen in der Vorgeschichte stärker alexithym als depressive Frauen ohne Suizidgedanken oder -versuche?
4. Sind depressive Frauen mit Suizidversuchen in der Vorgeschichte zum Aufnahmezeitpunkt in der Klinik stärker psychopathologisch belastet als Frauen ohne Suizidversuche in der Vorgeschichte?

Hieraus lassen sich folgende Hypothesen ableiten:

Zu Fragestellung 1:

- 1a) Depressive Frauen mit Suizidversuchen in der Vorgeschichte unter Berücksichtigung aktueller Suizidgedanken zeigen in der laborchemischen Blutuntersuchung höhere CRP-Werte als Frauen ohne Suizidversuche.
- 1b) Depressive Frauen mit Suizidversuchen in der Vorgeschichte unter Berücksichtigung aktueller Suizidgedanken zeigen in der laborchemischen Blutuntersuchung höhere Leukozyten-Konzentrationen als depressive Frauen ohne Suizidversuche.

Zu Fragestellung 2:

- 2a) Depressive Frauen mit Suizidversuchen in der Vorgeschichte unter Berücksichtigung aktueller Suizidgedanken zeigen in der laborchemischen Blutuntersuchung niedrigere Gesamtcholesterin-Konzentrationen als depressive Frauen ohne Suizidversuche.
- 2b) Depressive Frauen mit Suizidversuchen in der Vorgeschichte unter Berücksichtigung aktueller Suizidgedanken zeigen in der laborchemischen Blutuntersuchung niedrigere Triglycerid-Konzentrationen als depressive Frauen ohne Suizidversuche.

Zu Fragestellung 3:

- 3) Depressive Frauen mit Suizidversuchen in der Vorgeschichte unter Berücksichtigung aktueller Suizidgedanken zeigen einen höheren Alexithymie-Summenwert gemessen mit der TAS-20 als depressive Frauen ohne Suizidversuche.

Zu Fragestellung 4:

- 4) Depressive Frauen mit Suizidversuchen in der Vorgeschichte zeigen zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Klinik eine höhere psychopathologische Belastung gemessen mit dem Global Severity Index der SCL-90-R im Vergleich zu depressiven Frauen ohne Suizidversuche.

5. Material und Methoden

5.1 Stichprobe

Die Stichprobe der hier vorliegenden Studie bilden in der Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie des Universitätsklinikums Bonn zwischen den Jahren 2000 und 2013 stationär behandelte Frauen mit einer Major Depression, d.h. der Diagnose F32.X oder F33.X entsprechend des ICD-10 als Hauptdiagnose. Alle im Rahmen der Studie ausgewerteten Fragebögen und Blutuntersuchungen sind Teil der routinemäßigen Diagnostik und Behandlung in der Klinik für psychosomatische Medizin und Psychotherapie des Universitätsklinikums Bonn. Es handelt sich also um eine retrospektive Studie. Die Ethikkommission der Universitätsklinik Bonn bestätigte (Lfd. Nr. 193/18), dass für die vorliegende retrospektive Auswertung von in der Routinediagnostik gewonnenen Daten keine Beratung durch die Ethikkommission erforderlich ist und keine berufsrechtlichen oder berufsethischen Bedenken zu erheben sind.

Nach Berücksichtigung der im Folgenden benannten Ausschlusskriterien ergab sich eine Stichprobengröße von $n=254$. Alle in der Auswertung berücksichtigten Variablen beruhen auf den im Rahmen der stationären Aufnahme erhobenen anamnestischen, laborchemischen und testpsychologischen Daten.

Folgende Ausschlusskriterien wurden definiert:

Psychische Vorerkrankungen:

- Episoden einer Manie oder Hypomanie in der Vorgeschichte
- Psychotische Störungen, z.B. Schizophrenie
- Organisch bedingte mentale bzw. psychische Störungen

Somatische Vorerkrankungen:

- Bekannte familiäre Hypercholesterinämie
- Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2
- Endokrine Störungen inkl. Erhöhung Schilddrüsenwerte (TSH $>4\mu\text{U/ml}$ oder fT3 $>4\text{pg/ml}$)
- Arterielle Hypertonie

- Bekannte Lebererkrankung oder Leberfunktionsstörung (GOT>60U/l, GPT>70U/l)

Medikamente und Drogen:

- Regelmäßiger Nikotinkonsum
- Drogen- oder Alkoholabusus oder -abhängigkeit mit Substanzgebrauch
- regelmäßige Behandlung mit entzündungshemmenden oder immunsuppressiven Medikamenten
- Einnahme von Hormonpräparaten (z.B. orale Kontrazeptiva, Schilddrüsenmedikamente, Insulin)
- Einnahme von Blutdruckmedikamenten
- Einnahme von lipidsenkenden Medikamenten

Weitere:

- Schwangerschaft
- Starke Veränderung des Körpergewichts (Gewichtsabnahme oder -zunahme von > 3kg) in den letzten 4 Wochen vor Aufnahme

5.2 Methoden

5.2.1 Laborchemische Parameter

Alle in der Studie berücksichtigten Laborparameter beruhen auf der standardmäßig am Tag nach der stationären Aufnahme zwischen 7.30h und 8.30h nüchtern durchgeführten Blutentnahme. Die Analyse erfolgte am Zentrallabor des Universitätsklinikums Bonn.

5.2.1.1 CRP

Die Analyse erfolgte aus dem in der Serum-Monovette vorliegenden Material, von dem mindestens 1ml gewonnen worden sein muss. Zur Analyse wurde die Immunnephelometrie (Gerät: Dimension Vista[®] System, Siemens Healthcare Diagnostics GmbH) angewendet. Diese ist ein Messverfahren, bei dem Mischaggregate aus humanen CRP und monoklonalen Antikörpern (Reagenz: CRP Flex[®] reagent cartridge, Siemens Healthcare Diagnostics GmbH) ein Streulicht erzeugen, dessen Intensität proportional zur Proteinkonzentration in der jeweiligen Probe ist. Zur Auswertung liegen Vergleichsstandards mit jeweils bekannter Konzentration vor. Durch vorheriges Zentrifugieren können mögliche Verunreinigungen des Probenmaterials und somit

potentielle Fehlerquellen beseitigt werden (Leistungsverzeichnis Zentrallabor UKB, 2016a; Siemens, 2011; siehe 9.6 und 9.7).

Der Referenzwert liegt bei $< 3\text{mg/l}$ (Leistungsverzeichnis Zentrallabor UKB, 2016).

5.2.1.2 Leukozyten

Die Analyse erfolgte aus der EDTA-Vollblut-Monovette, deren Inhalt standardmäßig 1,3ml beträgt. Die Bestimmung der Leukozyten-Zahl ist Bestandteil der Untersuchung des kleinen Blutbildes. Zur Vermeidung falsch hoher Zellzahlen sollte bei der Probenentnahme auf eine möglichst kurze Stauungszeit vor der Venenpunktion geachtet werden. Die Analyse des Materials erfolgte mit dem Gerät Sysmex XN9000, Sysmex XN1000 (Leistungsverzeichnis Zentrallabor UKB, 2016b, siehe 9.8). Das Probenmaterial wird dazu mit dem sogenannten Fluorocell WNR-Reagenz, das Ethylenglykol und Polymethin enthält, versetzt und bei konstanter Temperatur für einen definierten Zeitraum aufbewahrt. Das Reagenz dient der Markierung kernhaltiger Zellen. Mittels Fluoreszenz-Durchflusszytometrie können dann die Leukozyten-Zahl sowie die Anzahl kernhaltiger Erythrozyten und Basophiler und deren prozentuale Verteilung ermittelt werden. (Sysmex, 2014, siehe 9.9).

Die am Universitätsklinikum Bonn geltenden Referenzbereiche liegen in der Altersgruppe 18 bis 64 Jahre bei 3,9 bis 10,2 G/l und für die Altersgruppe 65 bis 99 Jahre bei 3,6 bis 10,5 G/l (Leistungsverzeichnis Zentrallabor UKB, 2016b, siehe 9.5).

5.2.1.3 Gesamtcholesterin

Die Analyse erfolgte aus der Serum-Monovette, wobei die Blutentnahme optimalerweise am nüchternen Patienten erfolgt sein sollte. Die sogenannte CHOL-Methode ist ein in-vitro-Verfahren, das mittels Photometrie (Gerät: Dimension Vista[®] System, Siemens Healthcare Diagnostics GmbH) die Konzentration des Cholesterins einer bestimmten Blutprobe ermittelt. In drei Schritten werden Cholesterinester enzymatisch umgewandelt (Reagenz: CHOL Flex[®] reagent cartridge, Siemens Healthcare Diagnostics GmbH; enthält die Enzyme: Cholesterinesterase, Cholesterinoxidase und Meerrettichperoxidase), wobei im letzten Schritt ein Chromophor entsteht, das bei einer Wellenlänge von 540nm absorbiert. Die Absorptionsrate ist direkt proportional zur

Gesamtcholesterin-Konzentration der Probe (Leistungsverzeichnis Zentrallabor UKB, 2016c, siehe 9.10; Siemens, 2013; siehe 9.11).

Am Universitätsklinikum Bonn gilt als allgemeiner Referenzbereich ein Wert $<200\text{mg/dl}$ (Leistungsverzeichnis Zentrallabor UKB, 2016c; siehe 9.10). Dabei werden die vom National Cholesterol Education Programm definierten Referenzbereiche mit angegeben. Diese definieren einen normalen ($<200\text{mg/dl}$), grenzwertig hohen ($200\text{-}239\text{mg/dl}$) und hohen ($\geq 240\text{mg/dl}$) Bereich (NCEP-ATP III, 2002).

5.2.1.4 Triglyceride

Die Analyse erfolgte aus dem in der Serum-Monovette vorliegenden Material, das am mindestens seit 12 Stunden nüchternen Patienten gewonnen wird. Die sogenannte TRIG-Methode (Gerät: Dimension Vista[®] System, Siemens Healthcare Diagnostics GmbH) funktioniert entsprechend der CHOL-Methode als photometrisches Verfahren. In vier Schritten werden Triglyceride enzymatisch umgewandelt (Reagenz: TRIG Flex[®] reagent cartridge, Siemens Healthcare Diagnostics GmbH; enthält die Enzyme Lipoproteinlipase, Glycerinkinase, Glycerin-3-Phosphat-Oxidase, Peroxidase), wobei im letzten Schritt ein Chinonimin entsteht. Die hierdurch bedingte Absorptionsänderung ist direkt proportional zur Glycerin- und Glycerinvorläufer-Konzentration der Probe (Leistungsverzeichnis Zentrallabor UKB, 2016d, siehe 9.12; Siemens, 2013b; siehe 9.13).

Am Uniklinikum Bonn gilt als allgemeiner Referenzbereich ein Wert von $< 150\text{mg/dl}$ (Leistungsverzeichnis Zentrallabor UKB, 2016d; siehe 9.12), wobei auch hierfür vom National Cholesterol Education Programm Definitionen für einen normalen ($<150\text{mg/dl}$), grenzwertig hohen ($150\text{-}199\text{mg/dl}$), hohen ($200\text{-}499\text{mg/dl}$) und sehr hohen ($\geq 500\text{mg/dl}$) Bereich vorliegen (NCEP-ATP III, 2002).

5.2.2 Psychodiagnostische Fragebögen

5.2.2.1 TAS-20

Als Maß für die in Hypothese 3 untersuchte Ausprägung von Alexithymie wurde der Gesamtscore der TAS-20 verwendet.

Die TAS-20 (Toronto-Alexithymie-Skala) ist ein 20 Items umfassender Selbstbeurteilungsfragebogen zur Erhebung von Alexithymie. 1985 wurde zunächst eine vierfaktorielle Version mit 26 Items (TAS) entwickelt (Taylor et al., 1985). Eine überarbeitete Version mit 23 Items (TAS-R) nahm insbesondere Änderungen der Skalenstruktur vor, wobei Skalen zusammengefasst wurden und eine Skala (Reduced daydreaming) herausgenommen wurde (Taylor et al., 1992).

Die dreifaktorielle Version mit 20 Items ist inzwischen eines der am häufigsten verwendeten Messinstrumente für Alexithymie und steht in 18 Sprachen zur Verfügung (Bagby et al., 1994a, 1994b, 2007; Popp et al., 2008; Taylor et al., 2003). In vielen Untersuchungen bestätigten sich die drei Skalen und erwiesen sich als reliabel und valide (Bagby et al. 1994a und b; Heshmati et al., 2011; Loas et al., 2001; Parker et al., 1993 und 2003). Auch für die deutsche Version konnten diese Gütekriterien belegt werden (Bach et al., 1996, Schäfer et al., 2002; Franz et al., 2008). Allerdings finden sich in der Literatur Hinweise für Inkonsistenzen und Kritik an der dreifaktoriellen Struktur (Erni et al., 1997; Gignac et al., 2007; Koch et al., 2015; Marchesi et al., 2014; Müller et al., 2003; Popp et al., 2008; Ritz und Kannapin, 2000; Suslow et al., 2000).

Die drei Skalen sind entsprechend der englischsprachigen Originalversion folgendermaßen bezeichnet (Bagby et al., 1994a):

1. Difficulty Identifying Feelings (DIF; Schwierigkeiten bei der Identifikation von Gefühlen und Unterscheidung von körperlichen Sensationen)
2. Difficulty Describing Feelings (DDF; Schwierigkeiten bei der Beschreibung von Gefühlen)
3. External-Oriented Thinking (EOT; Externaler Denkstil)

Die einzelnen Items werden jeweils einer der drei Skalen zugeordnet (Bagby et al., 1994a). Die Übersetzung der Skalen sowie die in deutscher Sprache formulierten Items finden sich bei Bach et al. (1996).

Tab. 8: Skalen und Items der TAS-20

Skala	Items
DIF	1, 3, 6, 7, 9, 13, 14
DDF	2, 4, 11, 12, 17
EOT	5, 8, 10, 15, 16, 18, 19, 20

In der Literatur finden sich Hinweise für eine bessere Passung einer vierfaktoriellen Struktur, die sich an einer Stichprobe von 419 Personen mit psychosomatischen Erkrankungen ergab (Franz et al., 2001). Die Faktoren lauten dabei „Schwierigkeit bei der Identifikation und Beschreibung von Gefühlen“, „Wichtigkeit emotionaler Introspektion“, „Externales Denken“ und „Schwierigkeit bei der Identifikation und Zuordnung körperlicher Sensationen“. Auch an einer großen deutschen Stichprobe an über 800 Patienten mit somatoformer Störung ließ sich die ursprüngliche dreifaktorielle Struktur nicht replizieren, wohingegen sich die von Franz et al. (2001) vorgeschlagene Struktur unter mehreren in der Literatur vorgeschlagenen als jene mit der besten Passung erwies (Koch et al., 2015). Popp et al. (2008) untersuchten eine große deutsche repräsentative Stichprobe (n=1859) und erzielten für eine alternative dreifaktorielle und eine der von Franz et al. (2001) ähnlichen vierfaktorielle Struktur eine bessere Passung. Das Dreifaktorenmodell umfasst die Dimensionen „Schwierigkeiten bei der Identifikation und Beschreibung von Gefühlen“, „Externaler Denkstil“ und „Wichtigkeit emotionaler Introspektion“. Das Vierfaktorenmodell beinhaltet „Schwierigkeiten bei der Identifikation und Beschreibung von Gefühlen“, „Wichtigkeit emotionaler Introspektion“, „Externaler Denkstil“ und „Schwierigkeit bei der Identifikation und Zuordnung körperlicher Sensationen“.

Gignac et al. (2007) postulierten ein fünffaktorielles Modell, das den Faktor EOT in zwei Dimensionen („Lack of Importance“ = EOT1; „Pragmatic Thinking“ = EOT2) aufteilt. „General Alexithymia“ und ein „Negatively keyed factor“ sind neben DIF und DDF die weiteren Faktoren.

Bei der Bearbeitung des Fragebogens wird jedes der 20 Items auf einer fünfstufigen Likert-Skala durch Selbstbeurteilung beantwortet (1 = „trifft eindeutig nicht zu“ bis 5 = „trifft eindeutig zu“). Fünf der 20 Items sind zur Vermeidung systematischer Antwortfehler negativ formuliert (Items 4, 5, 10, 18, 19). Der Gesamtscore ergibt sich aus der Summe aller 20 Items (Popp et al., 2008). Dieser beträgt mindestens 20 und maximal 100, wobei von den Autoren der Originalversion ein Wert von ≥ 61 als Cutoff definiert wurde (Franz et al., 2008). Parker et al. (1993) schlugen dagegen eine Einteilung anhand der 33. und 66. Perzentile in Gruppen hoch und niedrig alexithymer Personen vor, da sich der von Franz et al. (2008) definierte Cutoff-Wert als zu restriktiv erwies.

Bach et al. (1996) validierten die deutschsprachige Version des Fragebogens an 306 gesunden Erwachsenen und 101 psychiatrischen Patienten und konnten angemessene interne Konsistenzen für den Gesamtfragebogen (Cronbachs $\alpha = 0,70$ bei gesunden Personen, Cronbachs $\alpha = 0,78$ bei psychiatrischen Patienten) nachweisen. Signifikant höhere Werte der psychiatrischen erkrankten im Vergleich zu den gesunden Personen belegen zudem die klinische Validität der deutschen Fassung. Nach Taylor et al. (2003) ist die Faktorenstruktur so stabil, dass von einer Generalisierbarkeit für verschiedene Kulturen und Sprachen ausgegangen werden kann.

5.2.2.2 SCL-90-R

Als Maß für die psychopathologische Belastung wurde der Global Severity Index (GSI) der Symptomcheckliste SCL-90-R verwendet. Item 15 („Gedanken, sich das Leben zu nehmen“) diente der Ermittlung der aktuellen Suizidgedanken.

Die Symptomcheckliste wurde als Weiterentwicklung der Hopkins-Symptom-Checkliste (HSCL) mit fünf Skalen entwickelt (Derogatis et al., 1973). Die überarbeitete neunfaktorielle Struktur wurde 1977, in deutscher Fassung 1986 publiziert (Derogatis, 1977 und 1986).

Die Checkliste ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen und dient der Erfassung der subjektiven Belastung durch körperliche und psychische Symptome in den letzten sieben Tagen vor dem Erhebungszeitpunkt. Die deutsche Version wurde von Franke 1995 erstmals und 2002 in zweiter Auflage normiert und veröffentlicht (Franke, 1995 und 2002).

Der Selbstbeurteilungsfragebogen ist bei Personen ab dem 12. Lebensjahr einsetzbar und stellt ein weit verbreitetes Instrument zur Erfassung der Belastung von Patienten sowohl im psychiatrisch-psychotherapeutischen Kontext als auch in somatischen Fachbereichen dar. Der Fragebogen kann zwischen gesunden und klinischen Personen sowie im klinischen Bereich zwischen verschiedenen Patienten- bzw. Diagnosegruppen unterscheiden (Schmitz et al., 2000; Kennedy et al., 2001).

83 der insgesamt 90 Items werden neun Skalen zugeordnet (Franke, 2002):

1. Somatisierung (SOMA, somatization; zwölf Items):

Einfache körperliche Belastung bis hin zu komplexen und funktionellen Störungen

2. Zwanghaftigkeit (ZWAN, obsessive-compulsive; zehn Items):

Konzentrations-/Arbeitsstörungen bis hin zu ausgeprägter Zwanghaftigkeit (Gedanken, Impulse und Handlungen, die als ungewollt und ich-fremd erlebt werden) und Entscheidungsschwierigkeiten

3. Unsicherheit im Sozialkontakt (UNSI, interpersonal sensitivity; neun Items):

Leichte soziale Unsicherheit bis hin zum Gefühl völliger persönlicher Unzulänglichkeit (Minderwertigkeitserleben, Selbstabwertung bzw. -unsicherheit, Unwohlsein bei zwischenmenschlicher Kommunikation)

4. Depressivität (DEPR, depression; 13 Items):

Traurigkeit bis hin zu schwer ausgeprägten depressiven Symptomen (dysphorische Stimmung, allgemeiner Interessen- und Motivationsverlust, allgemein reduzierte Vitalität, Hoffnungslosigkeit, Suizidgedanken, weitere kognitive und somatische Korrelate)

5. Ängstlichkeit (ANGS, anxiety; zehn Items):

Körperlich spürbare Nervosität bis hin zu starker Angst (Nervosität, Anspannung, Zittern, Panikattacken, Schreckgefühle, Besorgnis und Furcht)

6. Aggressivität/ Feindseligkeit (AGGR, anger-hostility; sechs Items):

Reizbarkeit und Unausgeglichenheit bis hin zu starker Aggressivität und Feindseligkeit (Ärger, Zorn, Aggression, Irritierbarkeit, Verstimmung)

7. Phobische Angst (PHOB, phobic anxiety; sieben Items):

Leichtes Gefühl von Bedrohung bis hin zu starker phobischer Angst (andauernde und unangemessene Furcht als Reaktion auf ein bestimmtes Objekt (Person, Gegenstand, Ort, Situation etc.), Vermeidungs-/Fluchtverhalten)

8. Paranoides Denken (PARA, paranoid ideation; sechs Items):

Misstrauen und Minderwertigkeitsgefühle bis hin zu ausgeprägtem paranoiden Denken (Gedankenprojektion, Feindseligkeit, Argwohn, Grandiosität, Einengung, Angst vor Autonomieverlust, wahnhafte Täuschungen)

9. Psychotizismus (PSYC, psychoticism; zehn Items):

Isolations- bzw. Entfremdungsgefühl bis hin zu ausgeprägtem psychotischen Erleben (Halluzinationen, Gedankenzerfall)

Die sieben nicht den Skalen zugeordneten Items erheben schlechten Appetit, Einschlafschwierigkeiten, Gedanken an Tod und Sterben, den Drang, sich zu überessen, frühmorgendliches Erwachen, unruhigen bzw. gestörten Schlaf und Schuldgefühle. Die Auswertung dieser Fragen erfolgt separat, sie gehen aber in die Gesamtauswertung mit ein.

Jedes Item wird auf einer fünfstufigen Likert-Skala (0 = „überhaupt nicht“ bis 4 = „sehr stark“) beantwortet. Durch die Ermittlung von Skalenwerten ergibt sich ein Überblick über die qualitative Zusammensetzung der Belastung. Die Gesamtbelastung wird anhand drei globaler Kennwerte (GSI, PSDI, PST) quantifiziert (Franke, 2009):

- Der Global Severity Index (GSI) bildet als wichtigster Kennwert die allgemeine psychische Belastung ab und entspricht dem Quotienten aus der Summe der Antwortwerte und der Anzahl beantworteter Items.
- Der Positive Symptom Distress Index (PSDI) spiegelt die Intensität der Belastung anhand der durchschnittlichen Antwortintensität (0 bis 4) wider.
- Der Positive Symptom Total (PST) gibt unabhängig von den Antwortintensitäten die Anzahl der Symptome an, bei denen eine Belastung vorliegt (d.h. eine Beantwortung zwischen 1 und 4).

Die Auswertung erfolgt mittels Auswertungsschablonen. Die Beurteilung der Belastung ergibt sich durch Transformation der Rohwerte (Summen- und Skalenwerte) in standardisierte T-Werte sowie durch Berechnung der drei beschriebenen globalen Kennwerte. Es liegen geschlechts- und altersspezifische Normwerte vor, die anhand von großen repräsentativen deutschsprachigen Eich- bzw. Normstichproben ermittelt wurden (Franke, 2002) (2141 Erwachsene (Hessel et al., 2001), 857 Jugendliche (Essau et al., 1998) und 800 Studierende).

Zur sogenannten Falldefinition dient ein Cutoff-äquivalenter T-Wert von ≥ 63 (T_{GSI} oder $T_{2\text{Skalen}}$), was bedeutet, dass ab diesem Wert eine Person als auffällig psychopathologisch belastet gilt.

Nach Franke (2002) sind die Gütekriterien der Auswertungs-, Durchführungs- und Interpretationsobjektivität gegeben. Hinsichtlich der Reliabilität zeigten sich für die im Testhandbuch zugrunde gelegten klinischen (Cronbachs α zwischen 0,74 und 0,89) und nicht-klinischen (Cronbachs α zwischen 0,60 und 0,87) Stichproben als gut zu bewertende interne Konsistenzen der neun Skalen, wobei in den klinischen Stichproben geringfügig höhere Werte erreicht wurden (Franke, 2002; Schmitz et al., 2000). Die interne Konsistenz des GSI konnte auf Grundlage der Berechnungen für die genannten Stichproben sogar als sehr gut bewertet werden (Cronbachs α zwischen 0,96 und 0,98) (Franke, 2002). In verschiedenen Untersuchungen zur Messwiederholung nach einer Woche konnte auch die Test-Retest-Reliabilität (r zwischen 0,65 und 0,92) als gut bewertet werden (Franke, 2002). Somit eignet sich das Instrument für Messwiederholungen zur Verlaufsbeobachtung einer Behandlung bzw. Therapie oder kann zur Prä-Post-Messung bei Interventionen eingesetzt werden (Franke, 2001).

Zur Prüfung der konvergenten und diskriminanten Validität wurden in verschiedenen Studien Zusammenhänge zu anderen Konstrukten bzw. psychodiagnostischen Messinstrumenten untersucht wie z.B. Angst (State-Trait-Angstinventar, Spielberger et al., 1996), Depressivität (Beck Depressions Inventar, Beck und Steer, 1987), Persönlichkeitseigenschaften (Freiburger Persönlichkeitsinventar, Fahrenberg et al., 2001) und verschiedenen Gefühls- und Befindlichkeitsmaßen (McNair et al., 1971; Janke und Debus, 1978; Abele-Brehm und Brehm, 1986). Hierbei ergaben sich je nach Skala

der SCL-90-R und dem zu vergleichendem Konstrukt unterschiedlich starke Korrelationen (Franke, 2002).

5.2.2.3 Item 15 der SCL-90-R

Item 15 („Gedanken, sich das Leben zu nehmen“) wurde in der Arbeit zur Operationalisierung der aktuellen, d.h. der zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme bestehenden Suizidgedanken verwendet. Die abgestuften Beantwortungen auf der Likert-Skala von 0 = „überhaupt nicht“ bis 4 = „sehr stark“ wurden dabei zu einer dichotomen Variablen umkodiert und alle Beantwortungen zwischen 1 und 4 (aktuelle Suizidgedanken vorhanden) der Beantwortung mit 0 (keine Suizidgedanken) gegenübergestellt.

5.2.3 Soziodemographischer Fragebogen

Der soziodemographische Fragebogen, der Informationen zu Bildung, Beruf, Beziehungsstatus bzw. Partnerschaft und familiärer Herkunft erhebt, ist integraler Bestandteil des Screeningfragebogens (siehe 9.14). Dementsprechend wurden die soziodemographischen Charakteristika (Alter, Familienstand, Bildungsstatus) auf Grundlage des Screeningfragebogens ermittelt.

5.2.4 Klinisches Interview

Der Erhebung klinischer Daten sowie des Krankheitsverlaufs diente ein klinisches Interview von 60- bis 90-minütiger Dauer, das durch einen Arzt oder Psychologen im Rahmen der stationären Aufnahme durchgeführt wurde. Teil dieses Interviews ist ein Screeningfragebogen (siehe 9.14), der neben soziodemographischen Daten (Bildung, Beruf, Beziehungsstatus und Partnerschaft, Herkunft und Eltern) Informationen über körperliche und psychische Belastung, Arztbesuche und psychotherapeutische Behandlungen, Medikamente und psychopathologische Symptome erfragt.

5.2.5 Diagnose Major Depression

Auf Grundlage des klinischen Interviews sowie des Screeningfragebogens erfolgte die Diagnosestellung nach den Kriterien des ICD-10 durch den Arzt oder Psychologen. Entsprechend der Klassifikationskriterien wurden die als Einschlusskriterien definierten Diagnosen F32.X und F33.X erfasst.

5.2.6 Erhebung weiterer psychischer Komorbiditäten

Durch das Interview sowie insbesondere den letzten Abschnitt des Screeningfragebogens (siehe 9.14) wurden bereits bekannte bzw. vordiagnostizierte psychische Komorbiditäten erhoben sowie Hinweise auf mögliche neben der Depression bestehende Erkrankungen gewonnen.

5.2.7 Erhebung von Suizidversuchen

In den Hypothesen werden Unterschiede hinsichtlich bestimmter laborchemischer und testpsychologischer Parameter zwischen depressiven Patientinnen mit und ohne Suizidversuchen in der Vorgeschichte geprüft. Die hierfür relevanten anamnestischen Daten wurden durch das klinische Interview ermittelt.

5.3 Statistische Analyse

Die deskriptiv- und inferenzstatistische Analyse der an unserer Stichprobe erhobenen Daten erfolgte mittels des Statistikprogramms SPSS Version 23 (Statistical Package for Social Sciences).

Da die Daten über mehrere Jahre in einem klinischen Setting erhoben wurden und somit eine retrospektive Untersuchung erfolgte, ergab sich durch den Anteil fehlender klinischer, anamnestischer und testpsychologischer Angaben oder fehlender Laborwerte die Notwendigkeit, jede der Hypothesen an einer Untergruppe der Gesamtstichprobe (n=254) zu prüfen.

In der deskriptiven Statistik wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten, Mittelwerte und Standardabweichungen der soziodemographischen Variablen (Alter, Familienstand,

Bildungsstand) sowie der klinischen Charakteristika (komorbide psychische Störungen, Suizidalität, laborchemische und testpsychologische Parameter) dargestellt.

Im inferenzstatistischen Teil wurde zunächst für jede Hypothese die Voraussetzung für die Durchführung einer Hypothesentestung überprüft. Bei verletzter Normalverteilungsannahme wurden die entsprechenden Werte einer linearen Transformation (Logarithmierung) unterzogen. Die Gleichheit der Fehlervarianzen wurde mit dem Levene-Test überprüft. Die jeweiligen Effektstärken bei unterschiedlicher Größe der Gruppen von Patientinnen mit und ohne Suizidversuchen in der Vorgeschichte wurde unter Berücksichtigung der gepoolten Standardabweichung mittels Cohen's d berechnet (Hedges und Olkin, 1985). Die Interpretation der Effektgröße folgte den Angaben von Cohen:

0,2-<0,5:	kleiner Effekt
0,5-<0,8:	mittlerer Effekt
≥0,8:	großer Effekt.

Die Hypothesen wurden mittels univariater Kovarianzanalysen (ANCOVA) getestet, die den Vergleich der Mittelwerte der jeweiligen Variablen von Patientinnen mit und Patientinnen ohne Suizidversuch in der Vorgeschichte mit der Kovariate aktuelle Suizidgedanken hinsichtlich der Frage nach einem signifikanten Unterschied erlaubt. Das Signifikanzniveau wurde hierzu mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ definiert.

5.4 Limitationen und Stärken der Studie

Da die zur Verfügung stehende Ausgangsstichprobe sehr groß war, blieb selbst nach Anwendung der Gütekriterien und Exklusion der männlichen Personen eine recht große Untersuchungsstichprobe ($n=254$), um mittels der aus der stationären Behandlung gewonnenen Daten retrospektiv Zusammenhänge klinischer Marker mit Suizidalität zu untersuchen. Einerseits lagen somit Daten vor, die zum Erhebungszeitpunkt von möglichen Forschungsabsichten unbeeinflusst gewonnen wurden und daher als klinisch valide zu beurteilen sind. Andererseits ergeben sich zugleich Einschränkungen der Generalisierbarkeit der Befunde durch die Retrospektivität und auch durch Unvollständigkeit von Datensätzen, die jedoch im klinischen Alltag immer wieder vorkommen kann. Diese führte beispielsweise dazu, dass aufgrund teilweise fehlender Daten – z.B. bestimmte Laborwerte oder Fragebogendaten – jede unserer Hypothesen

an einer anderen Substichprobe der Untersuchungsstichprobe geprüft wurde. Zudem handelte es sich um stark voneinander abweichende Gruppengrößen der Patientinnen mit und ohne Suizidversuchen in der Vorgeschichte.

Die Beschränkung unserer Stichprobe auf das weibliche Geschlecht schränkt die Vergleichbarkeit mit anderen Studien sicherlich ein, andererseits bietet die zunächst isolierte Betrachtung psychoneuroimmunologischer Zusammenhänge bei nur einem Geschlecht die Möglichkeit, geschlechtsspezifische Zusammenhänge zu detektieren, was für die klinische Praxis, in der zunehmend individualisierte bzw. spezifizierte Diagnostik und Therapie angestrebt wird, von Vorteil sein kann. Vor dem Hintergrund ähnlicher Überlegungen lässt sich auch die Tatsache diskutieren, dass wir ausschließlich depressive Personen in die Untersuchungsstichprobe einschlossen: Einerseits kann also aufgrund unserer Befunde keine Aussage getroffen werden zu Zusammenhängen bei Personen mit anderen psychischen oder auch somatischen Krankheitsbildern, andererseits liefern die als depressionsspezifisch zu wertenden Befunde Informationen als Grundlage für die bereits genannten spezifizierten und individualisierten Herangehensweisen in der Medizin.

Was die Vergleichbarkeit unserer Studie mit anderen Studien betrifft, ergeben sich Einschränkungen aufgrund der unterschiedlichen methodischen Ansätze im Sinne unterschiedlicher Spezifikation und Berücksichtigung der verschiedenen Lipoproteinfraktionen (VLDL, LDL und HDL) und der drei TAS-20-Subskalen (DIF, DDF, EOT), der unterschiedlichen Stichprobenzusammensetzungen, der verschiedenen Operationalisierungen von Suizidalität und der unterschiedlichen Handhabung und Berücksichtigung von Kovariaten und konfundierenden Variablen.

6. Ergebnisse

6.1 Deskriptive Statistik

6.1.1 Soziodemographische Daten

6.1.1.1 Alter

Das durchschnittliche Alter der in der Gesamtstichprobe (n=254) beträgt 34,57 Jahre. Der Modalwert liegt bei 23 Jahren. Die jüngste Patientin war 16, die älteste Patientin 70 Jahre alt.

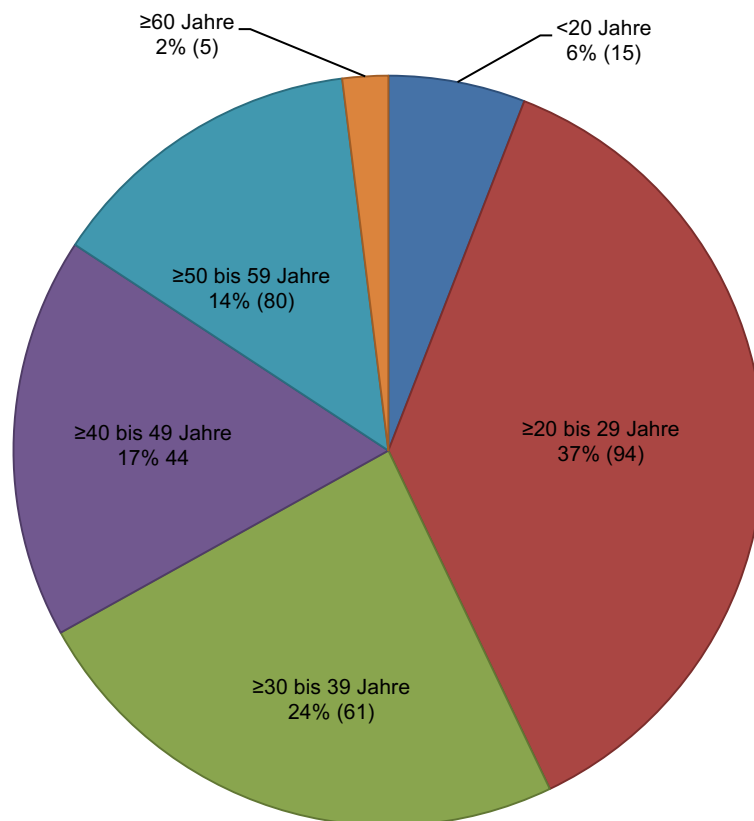


Abb. 20: Verteilung nach Altersgruppen

(Zahl)=Anzahl absolut

6.1.1.2 Familienstand

Über die Hälfte (56%) der eingeschlossenen Patientinnen waren zum Untersuchungszeitpunkt ledig. Von diesen wiederum hatten mehr als die Hälfte keinen Partner. Etwas weniger als ein Viertel aller Patientinnen waren verheiratet, 12% getrennt lebend oder geschieden.

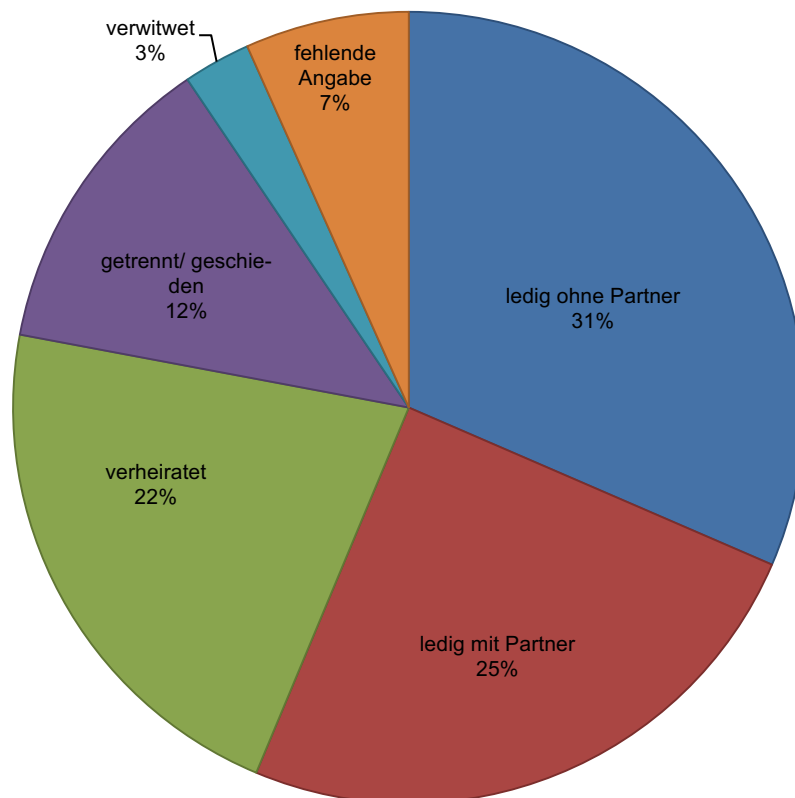


Abb. 21: Verteilung nach Familienstand

(Zahl)=Anzahl absolut

6.1.1.3 Bildungsabschluss

Die meisten der Patientinnen haben als höchsten Bildungsabschluss Abitur bzw. Fachhochschulreife oder Fachabitur oder einen Realschulabschluss, in absteigender Reihenfolge gefolgt von Fachhochschul- bzw. Hochschul- und Hauptschulabschluss.

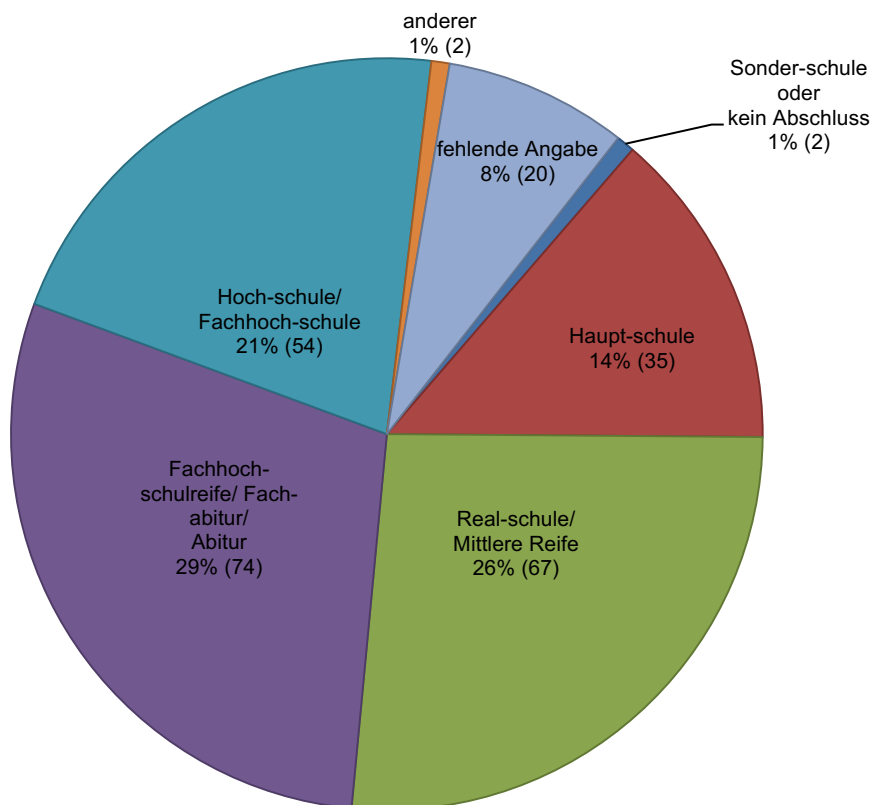


Abb. 22: Verteilung nach Bildungsabschlüssen

(Zahl)=Anzahl absolut

6.1.2 Klinische Charakteristika

6.1.2.1 Komorbide psychische Störungen

Alle Patientinnen der Stichprobe haben als Hauptdiagnose eine Major Depression, d.h. entsprechend der Klassifikation nach ICD-10 die Diagnose F32.X oder F33.X.

Komorbide Störungen verteilen sich folgendermaßen:

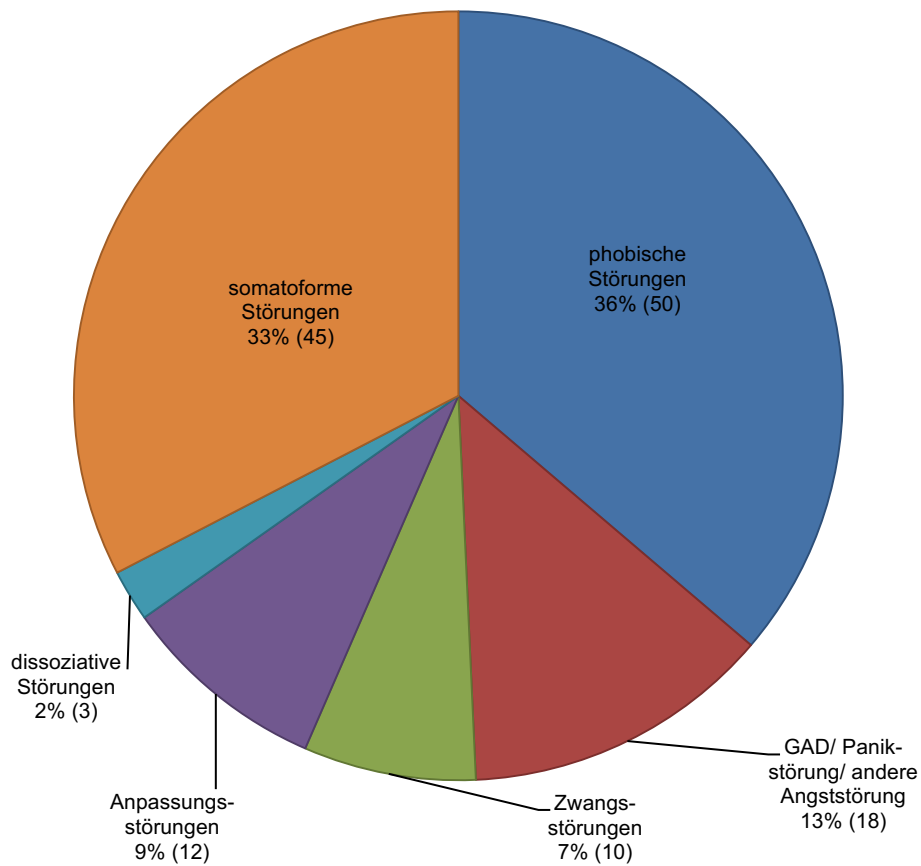


Abb. 23: Verteilung komorbider psychischer Störungen der Diagnosegruppen F40.X bis F48.X

(Zahl)=Anzahl absolut

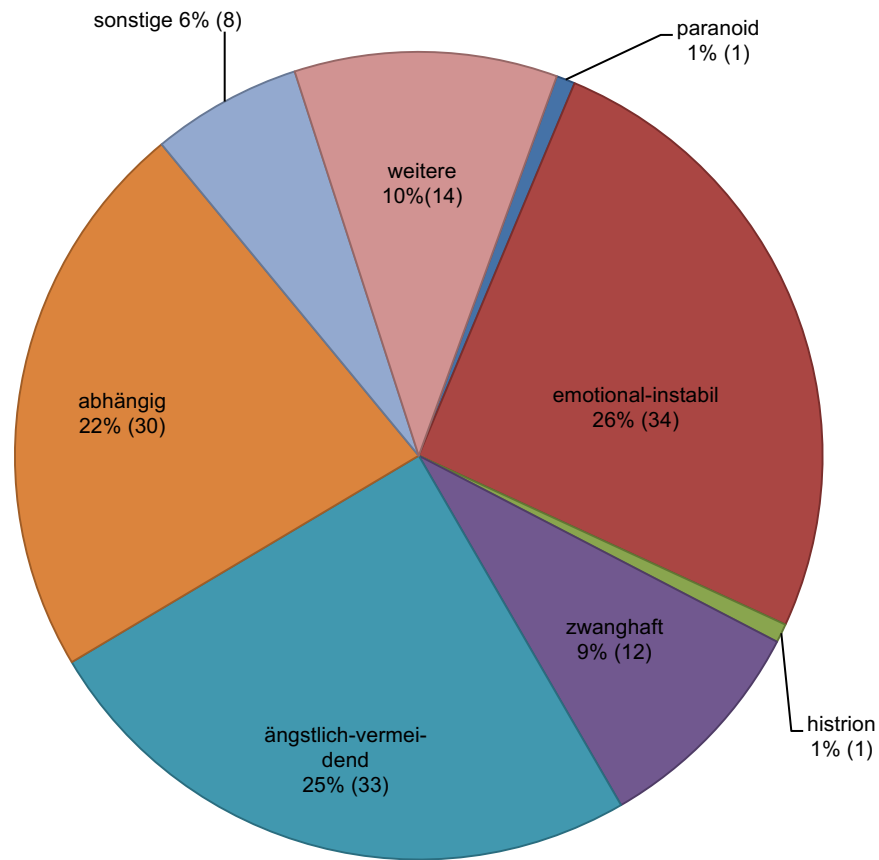


Abb. 24: Verteilung komorbider psychischer Störungen der Diagnosegruppen F60.X bis F69

(Zahl)=Anzahl absolut

* diese Kategorie entspricht dem ICD-10-Code F60.8 und enthält folgende Störungen: exzentrische, haltlose, narzisstische, passiv-aggressive, psychoneurotische und unreife Persönlichkeitsstörung.

6.1.2.2 Suizidalität

6.1.2.2.1 Suizidversuche

23 Patientinnen, d.h. ca. 9% der Gesamtstichprobe (n=254) hatten einen oder mehrere Suizidversuche in der Vorgeschichte. 15 Patientinnen davon haben einen, fünf Patientinnen zwei und drei Patientinnen drei Suizidversuche begangen.

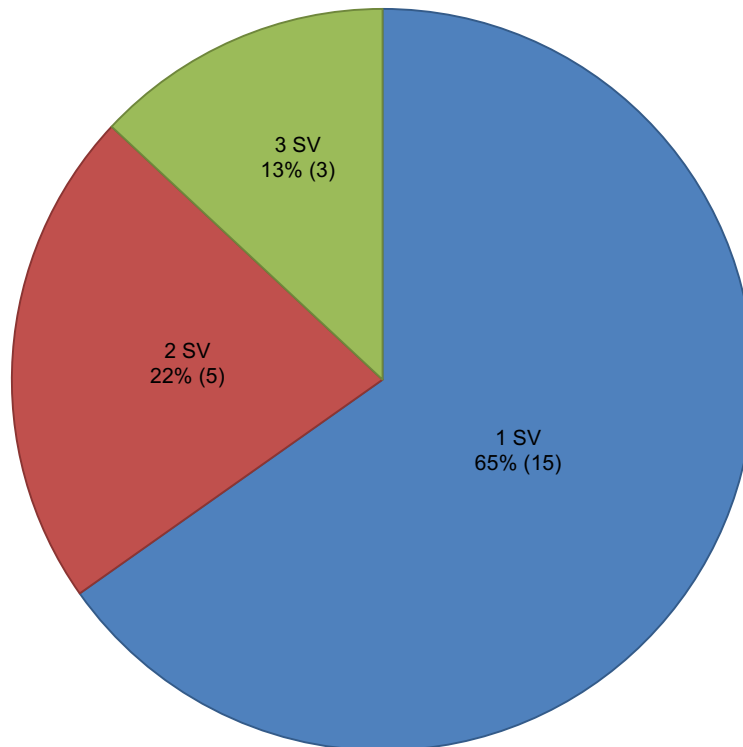


Abb. 25: Verteilung von Suizidversuchen

(Zahl)=Anzahl absolut; SV=Suizidversuch

6.1.2.2.2 Suizidgedanken

Für die Hypothesentestung wurde das Item 15 der SCL-90-R dichotomisiert, d.h. Patientinnen, die das Item mit 0 = keine Suizidgedanken einschätzten, wurden Patientinnen mit der Einstufung 1-4 = ein wenig bis sehr starke Suizidgedanken gegenübergestellt. Es ergab sich folgende Verteilung in der Gesamtstichprobe:

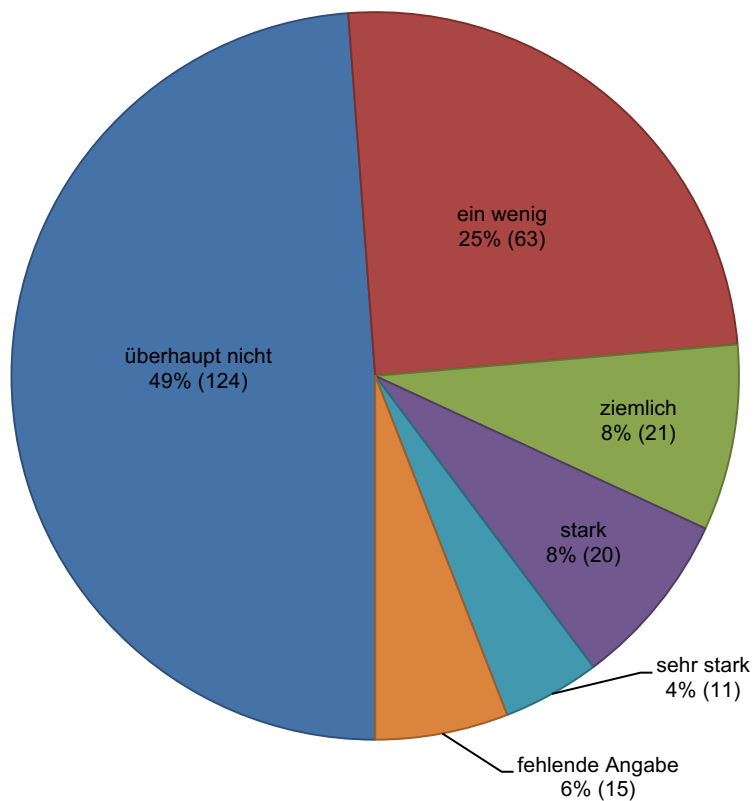


Abb. 26: Verteilung von Suizidgedanken

(Zahl)=Anzahl absolut

6.1.3 Laborchemische Parameter

6.1.3.1 Lipide

Betrachtet man die Serumlipide in der Stichprobe entsprechend der nach dem National Cholesterol Education Programm (NCEP ATPIII, 2002) definierten Referenzbereiche so ergeben sich die folgenden Verteilungen:

6.1.3.1.1 Gesamtcholesterin

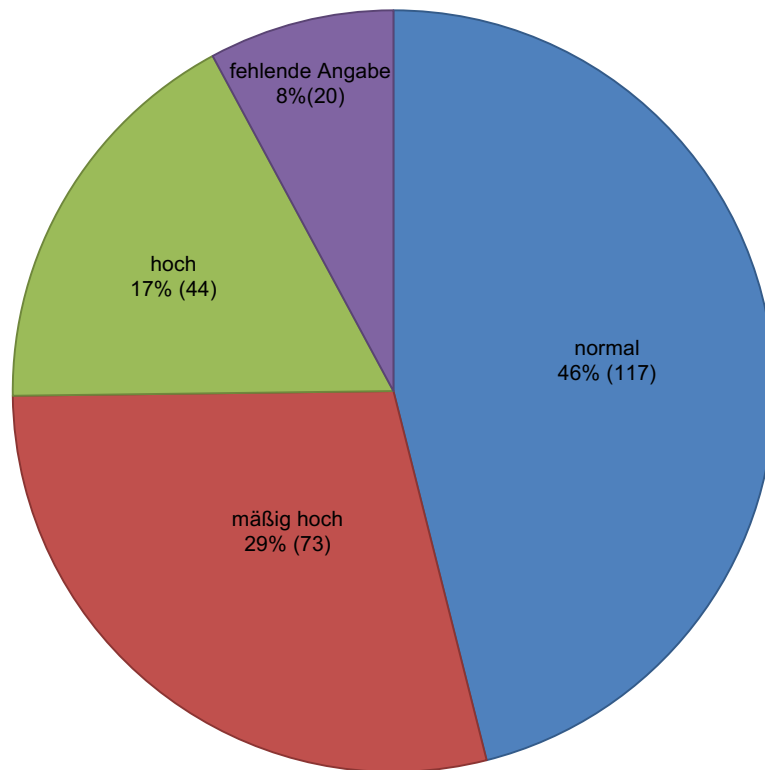
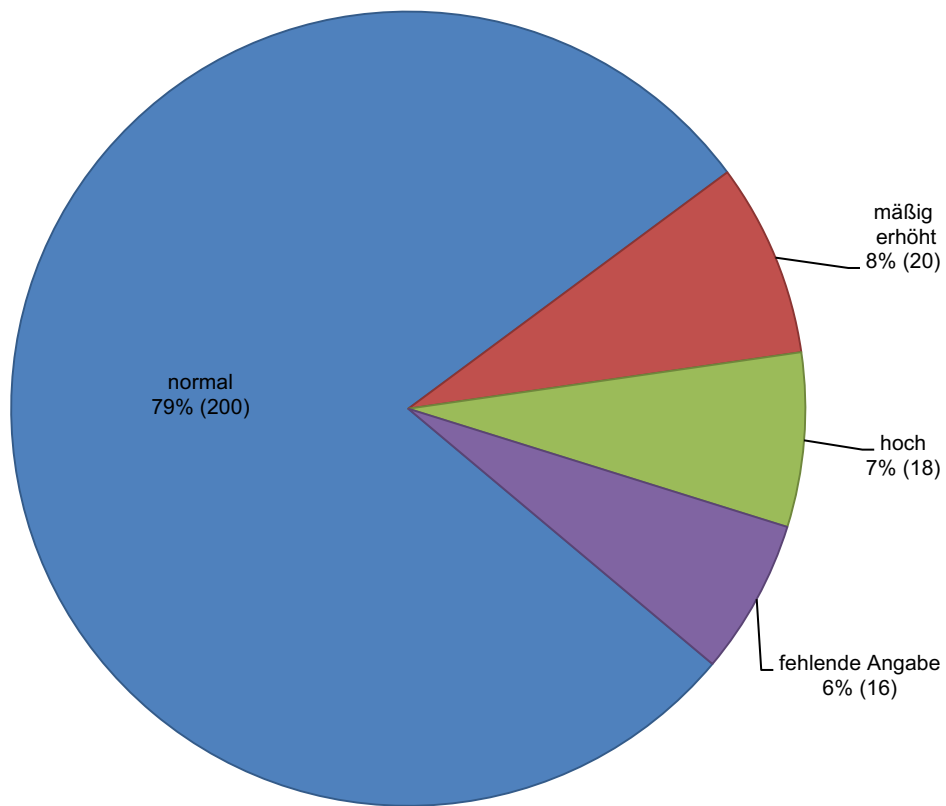


Abb. 27: Verteilung der Cholesterin-Werte

(Zahl)=Anzahl absolut

6.1.3.1.2 Triglyceride

**Abb. 28:** Verteilung der Triglycerid-Werte

(Zahl)=Anzahl absolut

6.1.3.2 Entzündungswerte

6.1.3.2.1 CRP

In der Stichprobe zeigte sich ein CRP-Mittelwert von 2,16mg/l, der somit unterhalb des am Universitätsklinikum Bonn definierten Referenzbereiches von <3mg/l liegt. Der niedrigste Wert lag bei 0,05mg/l, der höchste bei 14,3mg/l. 148 Patientinnen wiesen einen unterhalb des Referenzbereichs liegenden Wert auf, 43 Patientinnen einen darüber liegenden. Bei 63 Patientinnen fehlten die Angaben zu diesem Laborwert.

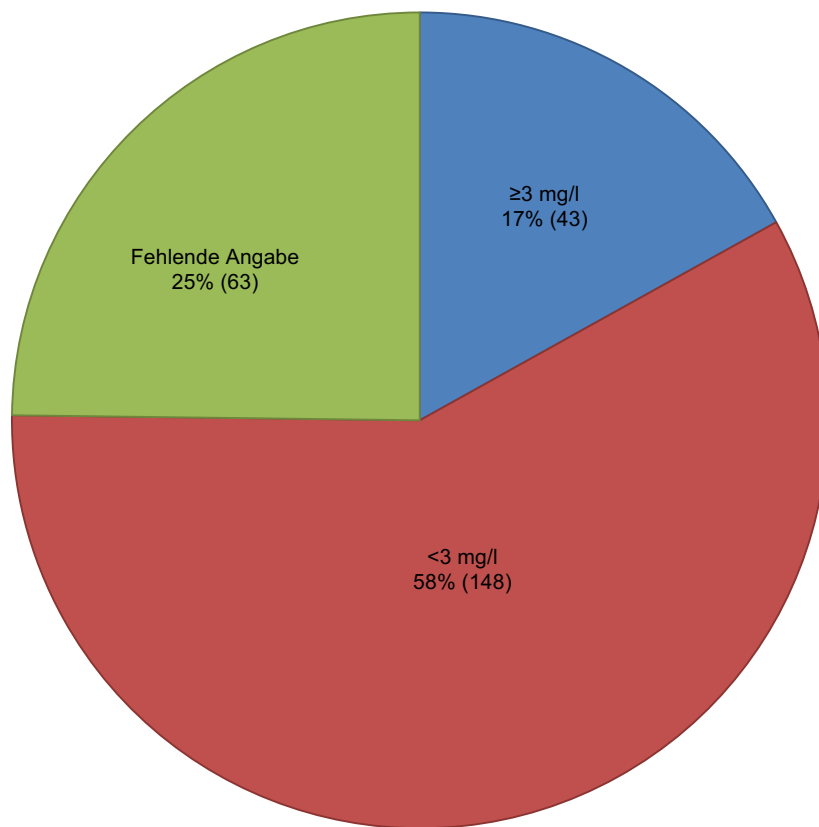


Abb. 29: Verteilung der CRP-Werte

(Zahl)=Anzahl absolut

6.1.3.2.2 Leukozyten

Der Mittelwert der Leukozyten-Konzentration lag in der Stichprobe bei 6,2 G/l. Bei einer Spannweite von 9,86 lag der kleinste Wert bei 2,72 G/l, der größte bei 12,57 G/l. Die am Universitätsklinikum Bonn verwendeten Referenzbereiche unterscheiden sich geringfügig zwischen der Altersgruppe 18 bis 64 Jahre (3,9 bis 10,2 G/l) und für die Altersgruppe 65 bis 99 Jahre (3,6 bis 10,5 G/l). Da in der Stichprobe nur fünf Patientinnen älter als 60 Jahre waren, wurde für die statistischen Berechnungen der Referenzbereich für die Gruppe der 18- bis 64-Jährigen verwendet.

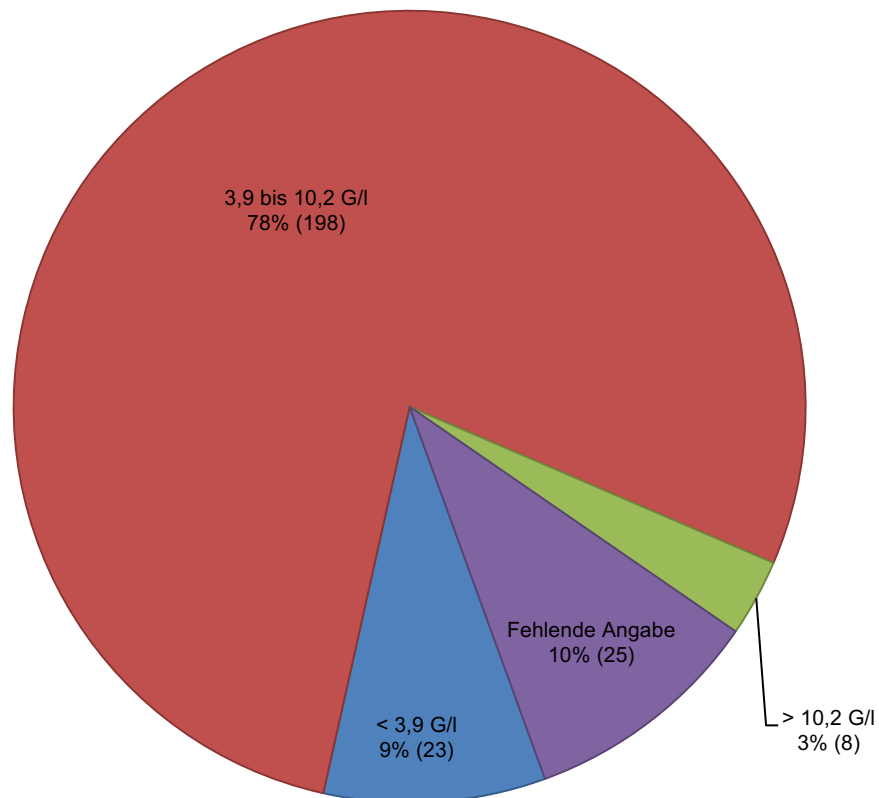


Abb. 30: Verteilung der Leukozyten-Werte

(Zahl)=Anzahl absolut

6.1.4 Testpsychologische Untersuchungen

6.1.4.1 TAS-20

88 Patientinnen der Gesamtstichprobe (n=254) waren alexithym, d.h. erreichten einen Gesamtwert der TAS-20 von 61 oder mehr Punkten. 144 Patientinnen erreichten 60 Punkte oder weniger und waren somit per definitionem nach Franz et al. (2008) nicht alexithym.

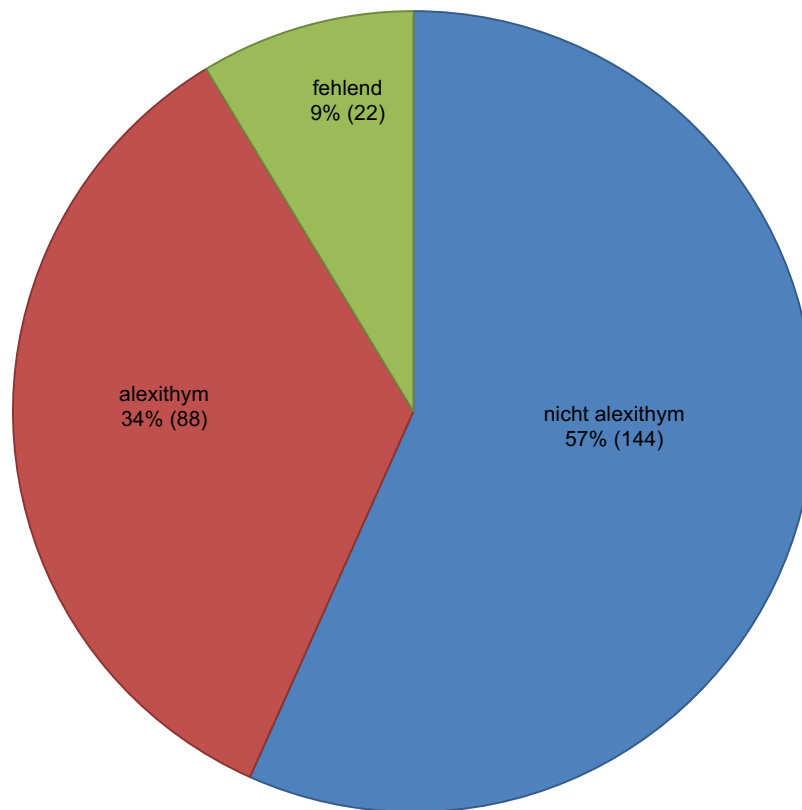


Abb. 31: Verteilung von Alexithymie

(Zahl)=Anzahl absolut

6.1.4.2 SCL-90R

Zieht man den im Testhandbuch definierten Cutoff-Wert $T_{GSI}=63$ (Franke, 2002) zur Ermittlung der psychopathologischen Belastung in der Gesamtstichprobe ($n=254$) heran, so zeigt sich, dass ca. drei Viertel der Patientinnen psychopathologisch belastet sind.

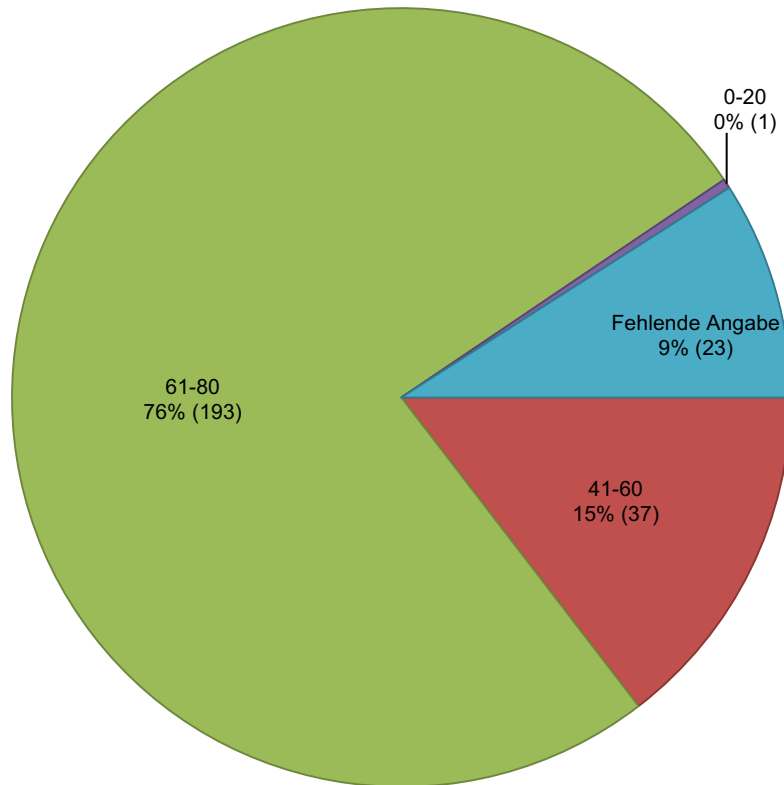


Abb. 32: Verteilung des SCL-90-R-Gesamtscores (GSI)

(Zahl)=Anzahl absolut

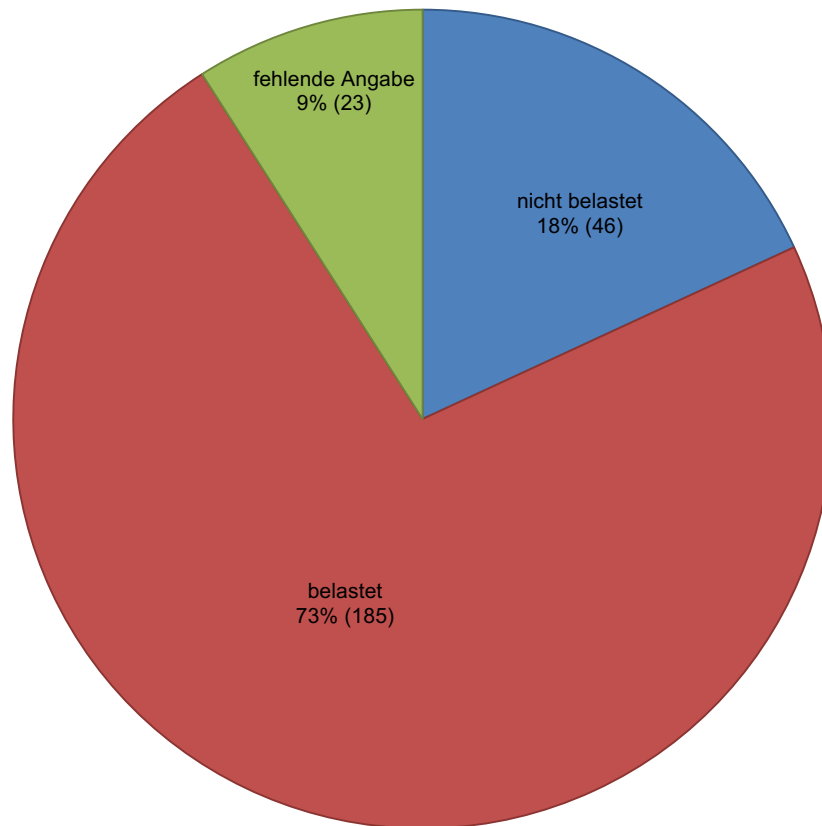


Abb. 33: Verteilung der psychopathologischen Belastung

(Zahl)=Anzahl absolut

6.2 Ergebnisse der Hypothesentestung

6.2.1 Ergebnisse zur Hypothese 1: Entzündungsparameter

6.2.1.1 Hypothese 1a: CRP

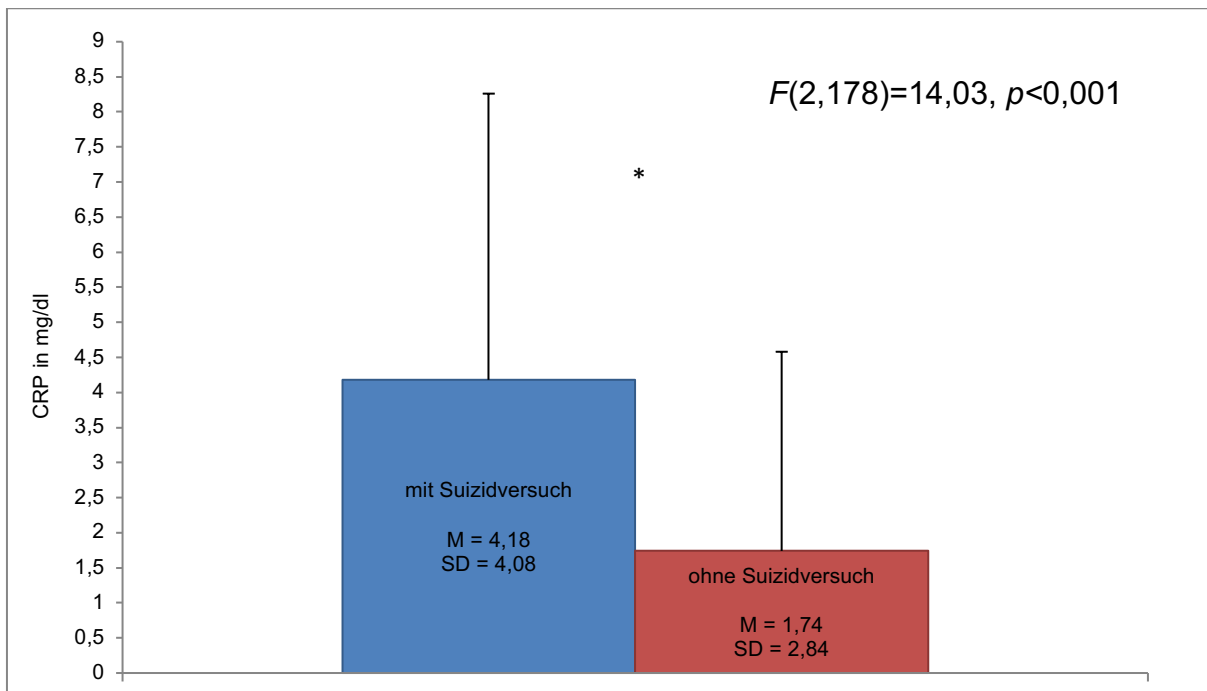


Abb. 34: CRP-Konzentrationen bei depressiven Frauen mit vs. ohne Suizidversuchen in der Vorgeschichte

* = signifikanter Unterschied

Zunächst wurde die Voraussetzung für die Durchführung einer Hypothesentestung überprüft. Da die Normalverteilungsannahme verletzt war, wurden die CRP-Werte einer linearen Transformation (Logarithmierung) unterzogen, wonach die Normalverteilungsannahme erfüllt war. Zusätzlich wurde die Gleichheit der Fehlervarianzen mit dem Levene-Test überprüft. Der Test war nicht signifikant ($p=0,580$), d.h. die Annahme der Varianzgleichheit war erfüllt.

Hypothese 1a konnte bestätigt werden, d.h. depressive Frauen mit Suizidversuchen in der Vorgeschichte ($n=20$) unter Berücksichtigung aktueller Suizidgedanken weisen signifikant höhere CRP-Werte als Frauen ohne Suizidversuche ($n=158$) auf, $F(2,178)=14,031, p<0,001$, Cohens $d=-0,81$ (90% Konfidenzintervall 0,42-1,21). Dabei

handelt es sich um eine große Effektstärke. Die Kovariate aktuelle Suizidgedanken erwies sich hierbei als nicht signifikant, $F=0,229$, $p=0,633$.

6.2.1.2 Hypothese 1b: Leukozyten

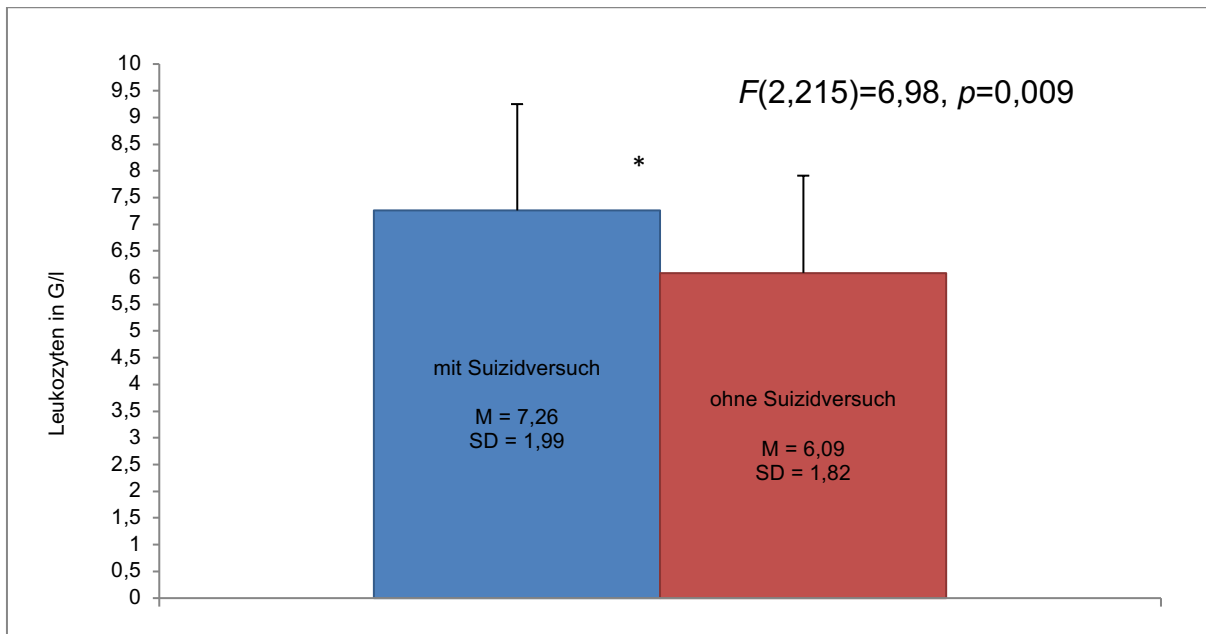


Abb. 35: Leukozyten-Konzentrationen bei depressiven Frauen mit vs. ohne Suizidversuchen in der Vorgeschichte

(* = signifikanter Gruppenunterschied)

Zunächst wurde die Voraussetzung für die Durchführung einer Varianzanalyse überprüft. Da die Normalverteilungsannahme verletzt war, wurden die Leukozyten-Werte einer linearen Transformation (Logarithmierung) unterzogen, wonach die Normalverteilungsannahme erfüllt war. Zusätzlich wurde die Gleichheit der Fehlervarianzen mit dem Levene-Test überprüft. Der Test war nicht signifikant ($p=0,309$), d.h. die Annahme der Varianzgleichheit war erfüllt.

Entsprechend der Vorstellung, dass Entzündungsparameter und Suizidalität miteinander assoziiert sind, konnte auch Hypothese 1b bestätigt werden. D.h. neben einem signifikant höheren CRP-Wert zeigten sich auch signifikant höhere Leukozyten-Zahlen bei depressiven Frauen mit Suizidversuchen in der Vorgeschichte ($n=19$) gegenüber depressiven Frauen ohne Suizidversuche in der Vorgeschichte ($n=196$), $F(2,215)=6,98$, $p=0,009$, Cohens $d=0,64$ (90% Konfidenzintervall 0,24-1,04). Dabei handelt es sich um

eine mittlere Effektstärke. Die Kovariate aktuelle Suizidgedanken erwies sich hierbei als nicht signifikant, $F=0,08$, $p=0,777$.

6.2.2 Ergebnisse zu Hypothese 2: Lipide

6.2.2.1 Hypothese 2a: Gesamtcholesterin

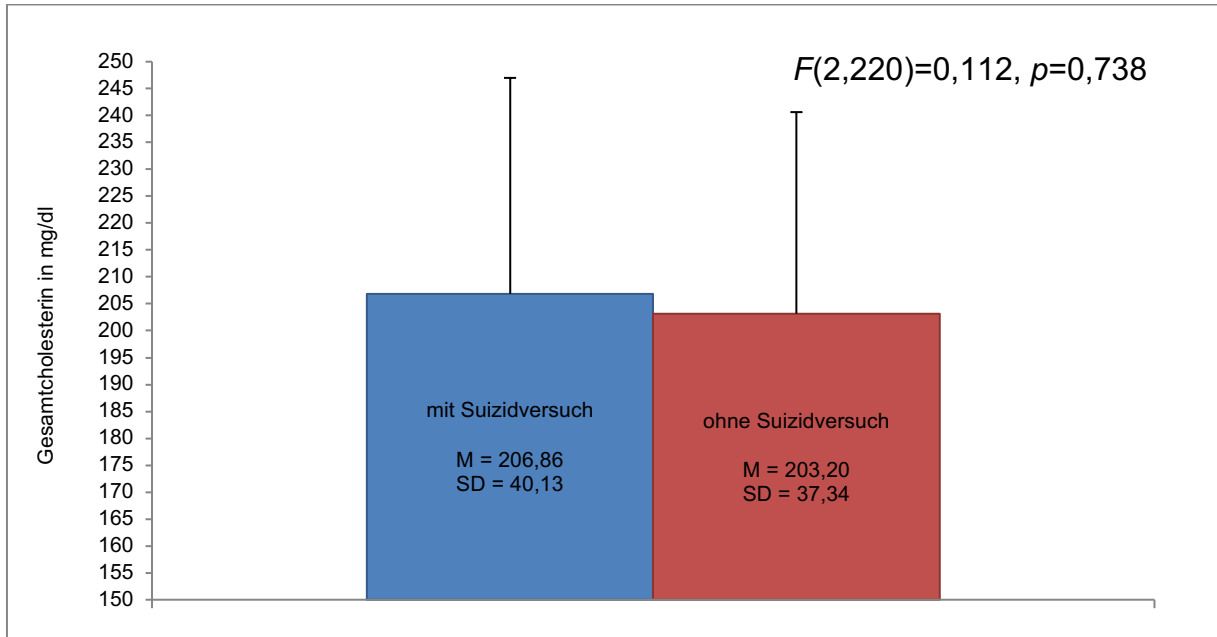


Abb. 36: Gesamtcholesterin-Konzentrationen bei depressiven Frauen mit vs. ohne Suizidversuchen in der Vorgeschichte

Zunächst wurde die Voraussetzung für die Durchführung einer Varianzanalyse überprüft. Da die Normalverteilungsannahme verletzt war, wurden die Gesamtcholesterin-Werte einer linearen Transformation (Logarithmierung) unterzogen, wonach die Normalverteilungsannahme erfüllt war. Zusätzlich wurde die Gleichheit der Fehlervarianzen mit dem Levene-Test überprüft. Der Test war nicht signifikant ($p=0,264$), d.h. die Annahme der Varianzgleichheit war erfüllt.

Hypothese 2a ließ sich nicht bestätigen, was bedeutet, dass depressive Frauen mit Suizidversuchen in der Vorgeschichte ($n=21$) unter Berücksichtigung von aktuellen Suizidgedanken keinen signifikant niedrigeren Gesamtcholesterinspiegel als Frauen ohne Suizidversuche ($n=199$) aufweisen, $F(2,220)=0,112$, $p=0,738$, Cohens $d=0,10$ (90% Konfidenzintervall $-0,48-0,28$). Die Kovariate aktuelle Suizidgedanken erwies sich ebenfalls als nicht signifikant, $F=0,012$, $p=0,914$.

6.2.2.2 Hypothese 2b: Triglyceride

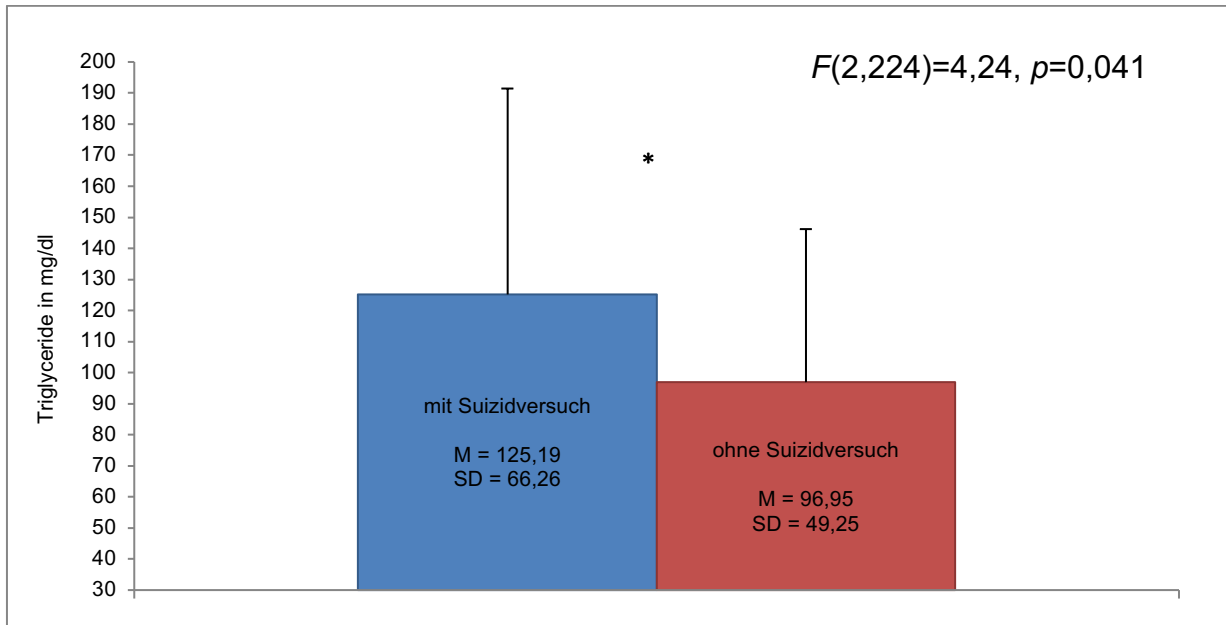


Abb. 37: Triglycerid-Konzentrationen bei depressiven Frauen mit vs. ohne Suizidversuchen in der Vorgeschichte

* = signifikanter Gruppenunterschied

Zunächst wurde die Voraussetzung für die Durchführung einer Varianzanalyse überprüft. Da die Normalverteilungsannahme verletzt war, wurden die Triglycerid-Werte einer linearen Transformation (Logarithmierung) unterzogen, wonach die Normalverteilungsannahme erfüllt war. Zusätzlich wurde die Gleichheit der Fehlervarianzen mit dem Levene-Test überprüft. Der Test war nicht signifikant ($p=0,477$), d.h. die Annahme der Varianzgleichheit war erfüllt.

Hinsichtlich des Triglyceridspiegels ergab sich im Unterschied zum Gesamtcholesterinspiegel ein signifikanter Unterschied zwischen depressiven Frauen mit Suizidversuchen in der Vorgeschichte ($n=21$) unter Berücksichtigung von aktuellen Suizidgedanken gegenüber depressiven Frauen ohne Suizidversuche ($n=203$), $F(2,224)=4,243$, $p=0,041$, Cohens $d=0,55$ (90% Konfidenzintervall 0,17-0,93). Dabei handelt es sich um eine mittlere Effektstärke. Die Kovariate aktuelle Suizidgedanken erwies sich hierbei als nicht signifikant, $F=0,609$, $p=0,436$.

6.2.3 Ergebnisse zu Hypothese 3: Alexithymie

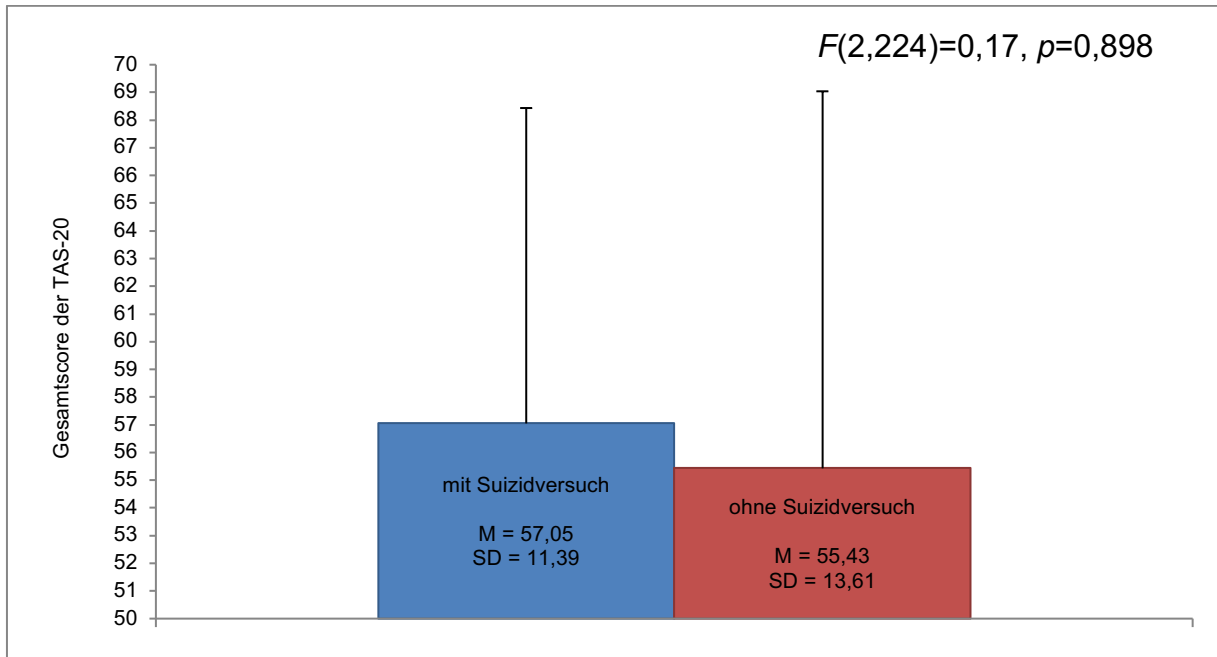


Abb. 38: Alexithymie gemessen mit dem TAS-20-Gesamtscore bei depressiven Frauen mit vs. ohne Suizidversuchen in der Vorgeschichte

Zunächst wurde die Voraussetzung für die Durchführung einer Varianzanalyse überprüft, wobei sich die Normalverteilungsannahme als erfüllt erwies. Zusätzlich wurde die Gleichheit der Fehlervarianzen mit dem Levene-Test überprüft. Der Test war nicht signifikant ($p = 0,631$), d.h. die Annahme der Varianzgleichheit war erfüllt.

Der Gesamtwert der TAS-20 als Marker für Alexithymie zeigte sich bei depressiven Frauen mit Suizidversuchen in der Vorgeschichte ($n=21$) unter Berücksichtigung aktueller Suizidgedanken als nicht signifikant höher als bei Frauen ohne Suizidversuche in der Vorgeschichte ($n=203$), $F(2,224)=0,017, p=0,898$, Cohens $d=0,12$.

Allerdings erwies sich die Kovariate als signifikant, d.h. Patientinnen mit zum Zeitpunkt der Datenerhebung aktuellen Suizidgedanken sind stärker alexithym als Patientinnen ohne Suizidgedanken, ($F=11,592, p<0,001$), Cohens $d=0,47$ (90% Konfidenzintervall 0,09-0,85). Dabei handelt es sich eine mittlere Effektstärke.

6.2.4 Ergebnisse zu Hypothese 4: Psychopathologische Belastung

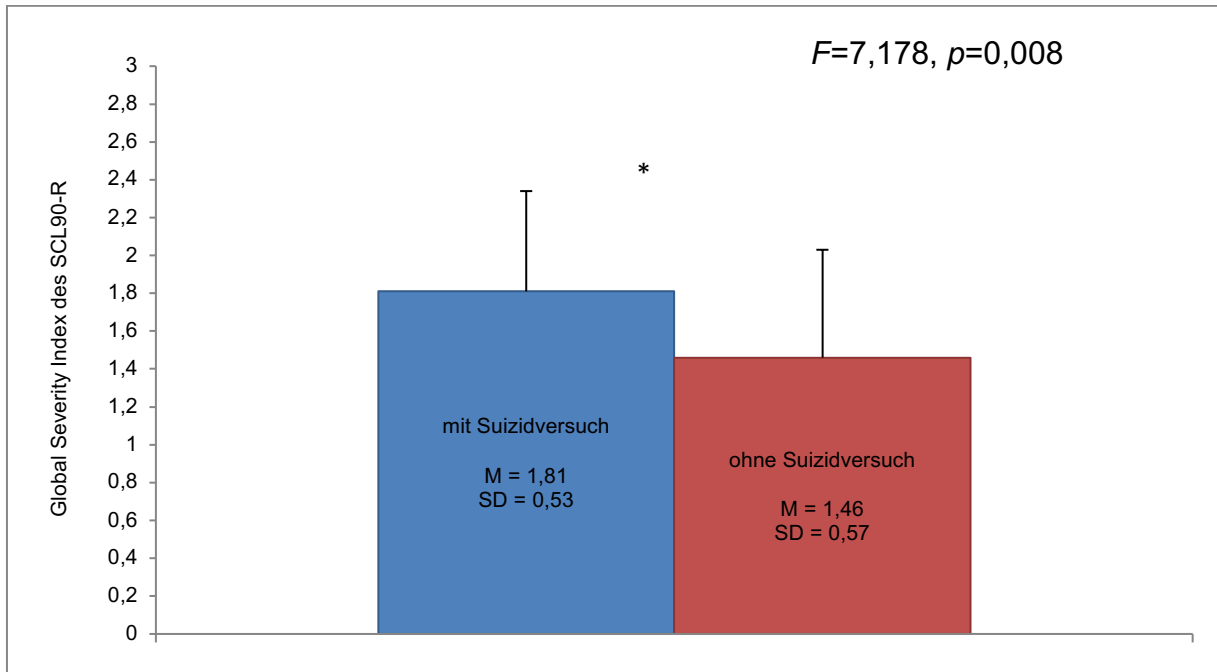


Abb. 39: Psychopathologische Belastung gemessen mit dem Global Severity Index der SCL-90-R bei depressiven Frauen mit vs. ohne Suizidversuchen in der Vorgeschichte

* = signifikanter Gruppenunterschied

Zunächst wurde die Voraussetzung für die Durchführung einer Varianzanalyse überprüft, wobei sich die Normalverteilungsannahme als erfüllt erwies. Zusätzlich wurde die Gleichheit der Fehlervarianzen mit dem Levene-Test überprüft. Der Test war nicht signifikant ($p=0,882$), d.h. die Annahme der Varianzgleichheit war erfüllt.

Hinsichtlich der psychopathologischen Belastung gemessen mit dem GSI der SCL-90-R ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen depressiven Frauen mit Suizidversuchen in der Vorgeschichte ($n=21$) und depressiven Frauen ohne stattgehabte Suizidversuche ($n=211$), $F=7,178$ $p=0,008$, Cohens $d=0,62$ (90% Konfidenzintervall 0,24-1,00). Dabei handelt es sich um eine mittlere Effektstärke.

6.3 Interkorrelationen der untersuchten Variablen

Die oben erläuterten Hypothesen dienen der Überprüfung von Zusammenhängen einzelner Parameter mit Suizidversuchen in der Vorgeschichte.

Die Untersuchung psychoneuroimmunologischer Wechselwirkungen ist ein sehr aktuelles Forschungsfeld, dessen Bestreben der Entwurf von Modellen ist, um komplexe Interaktionen nachzuvollziehen und abzubilden.

Insofern ist es wichtig, die in dieser Arbeit untersuchten Variablen auf wechselseitige Zusammenhänge hin zu untersuchen. Eine erste Annäherung liefert die Interkorrelationsübersicht für die Gesamtstichprobe, die Interkorrelationen der Parameter samt Signifikanzen darstellt.

Dabei zeigen sich insbesondere für die Laborparameter sowie für die testpsychologischen Variablen untereinander signifikante Zusammenhänge. Hierbei weisen die Entzündungswerte (CRP und Leukozyten) und die Lipide (Gesamtcholesterin und Triglyceride) untereinander sowie die SCL-90-R- und TAS-Scores untereinander die stärksten Zusammenhänge auf. Ferner fallen signifikante Zusammenhänge zwischen Triglyceriden und den immunologischen Parametern auf.

Tab. 9: Interkorrelationsmatrix für die Gesamtstichprobe (n=254)

		CRP (mg/l)	Leukozyten (G/l)	Cholesterin (mg/dl)	Triglyceride (mg/dl)	SCL- Gesamtwert	TAS- Summe
CRP (mg/l)	Pearson-Korrelation	1	,320**	,001	,286**	-,011	,077
	Sig. (2-seitig)		,000	,989	,000	,881	,320
	N	191	178	184	188	172	167
Leukozyten (G/l)	Pearson-Korrelation	,320**	1	-,017	,133*	,059	,052
	Sig. (2-seitig)	,000		,804	,046	,394	,458
	N	178	229	221	225	210	208
Cholesterin (mg/dl)	Pearson-Korrelation	,001	-,017	1	,354**	,070	-,024
	Sig. (2-seitig)	,989	,804		,000	,310	,733
	N	184	221	234	233	214	209
Triglyceride (mg/dl)	Pearson-Korrelation	,286**	,133*	,354**	1	,114	,035
	Sig. (2-seitig)	,000	,046	,000		,092	,612
	N	188	225	233	238	218	213
SCL-Gesamtwert	Pearson-Korrelation	-,011	,059	,070	,114	1	,315**
	Sig. (2-seitig)	,881	,394	,310	,092		,000
	N	172	210	214	218	232	223
TAS-Summe	Pearson-Korrelation	,077	,052	-,024	,035	,315**	1
	Sig. (2-seitig)	,320	,458	,733	,612	,000	
	N	167	208	209	213	223	226

** Korrelation ist bei Niveau 0,01 signifikant (zweiseitig).

* Korrelation ist bei Niveau 0,05 signifikant (zweiseitig).

7. Diskussion

7.1 Diskussion der Hypothese 1a und 1b

7.1.1 Inflammation und psychische Erkrankungen

Die Hypothesen 1a und 1b postulieren einen positiven Zusammenhang zwischen Entzündungsparametern und Suizidversuchen in der Vorgeschichte. Beide Hypothesen konnten bestätigt werden, d.h. depressive Frauen mit Suizidversuchen in der Vorgeschichte zeigten sowohl signifikant höhere CRP- als auch Leukozyten-Werte. Somit decken sich unsere Ergebnisse mit denen anderer Studien und fügen sich ein in den Rahmen der vielfach diskutierten und beforschten psychoneuroimmunologischen Annahmen zur Bedeutsamkeit der Inflammation bei psychischen Erkrankungen im Allgemeinen und Suizidalität im Besonderen (Friedrich, 2014; Najjar et al., 2013).

Aktuelle Forschungstrends befassen sich mit zugrundeliegenden neurobiologischen und biochemischen Prozessen psychischer Erkrankungen. Ein hierbei bedeutender Ansatz ist die sogenannte Inflammationshypothese psychischer Erkrankungen, der die Annahme enger Wechselwirkungen zwischen Immun- und zentralem Nervensystem zugrunde liegt (Monji, 2012; Najjar et al., 2013). In diesem Kontext wird beispielhaft auf Autoimmunerkrankungen verwiesen, die mit neuropsychiatrischen Symptomen einhergehen können, wie z.B. Lupus erythematodes oder Autoantikörper-vermittelte Encephalitiden. Auch Einflüsse des angeborenen Immunsystems, in dessen Kontext die Bedeutung von Gliazellen, T-Lymphozyten und Zytokinen für Störungen der Neurotransmission betont werden, werden angeführt (Najjar et al., 2013). Allgemein wird davon ausgegangen, dass immunologische bzw. inflammatorische Prozesse an der Genese neuronaler bzw. cerebraler Erkrankungen beteiligt sind und somit auch eine Rolle in der Ätiologie von psychischen Erkrankungen bzw. Psychopathologien beteiligt sind.

7.1.2 Inflammation und Depression

Bereits in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts wurden Veränderungen der Leukozyten-Zahlen im Rahmen einer Stressreaktion („alarm reaction“) beschrieben (Harlow und Selye, 1937). Dieser Beobachtung liegt die Annahme zugrunde, dass sich unter Stress die immunologische Abwehrbereitschaft des menschlichen Organismus verändert. Kronfol et al. (1984) beschrieben daran anknüpfend den Einfluss des Stresshormons Cortisols auf Anzahl und Verteilung der Leukozyten. Der Bezug zur Depression ergibt sich vor dem Hintergrund des Konzeptes von Depression als stressassoziiertes Erkrankung und der Bedeutung der Stressachse (Cowen, 2010; Maddock und Pariante, 2001; Pariante und Lightman, 2008; Raison und Miller, 2001). Es kann davon ausgegangen werden, dass immunologische Veränderungen, die anhand laborchemischer Parameter objektivierbar sind, eine Depression kennzeichnen, d.h. bei depressiven Personen z.B. eine höhere Anzahl an Leukozyten vorzufinden ist (Reiche et al., 2005).

Die Depressions-Inflammationshypothese stellt heutzutage eine bedeutende Annahme in der Ursachenforschung der Depression dar (Howren et al., 2009; Leonard und Myint, 2009; Leonard, 2010; Raison und Miller, 2013). So konnten erhöhte Konzentrationen proinflammatorischer Zytokine und Akuter Phase Proteine bei depressiven gegenüber nicht depressiven Personen nachgewiesen werden. Douglas et al. (2004) fanden in ihrer überwiegend männlichen Stichprobe einen signifikanten Zusammenhang zwischen Depressivität und CRP-Werten, die im Mittel bei 1,7mg/l und somit geringfügig unter dem Mittelwert unserer Stichprobe lagen. Interessanterweise fiel der Zusammenhang nach Kontrolle des BMI nicht mehr signifikant aus, sodass die Autoren den Body Mass Index als wesentliche Mediatorvariable definierten.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen CRP und Depression wurde auch in der über 6000 Frauen und Männern umfassenden Stichprobe des Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) gefunden (Danner et al., 2003; Ford und Erlinger, 2004). Hier fiel der Zusammenhang für das männliche Geschlecht deutlicher aus und blieb auch nach Kontrolle des BMI sowie weiterer Kovariaten wie Alter, Cholesterin- und Triglycerid-Werte, Blutdruck, Medikation etc. bestehen. In einer finnischen, ebenfalls ca. 6000 Männer und Frauen umfassenden Stichprobe blieb der Zusammenhang nach Kontrolle der Kovariaten dagegen nur für das männliche Geschlecht signifikant (Elovainio et al., 2009; Liukkonen et al., 2006).

Kuo et al. (2005) führen als Erklärung für die beobachteten Zusammenhänge vaskuläre bzw. artherosklerotische und neurotoxische Effekte des CRP an, die die Integrität von Verschaltungen zwischen kortikalen bzw. frontalen und subkortikalen Gehirnarealen stören und somit Psychopathologien beispielsweise im Sinne kognitiver Defizite, dementieller und depressiver Erkrankungen begünstigen.

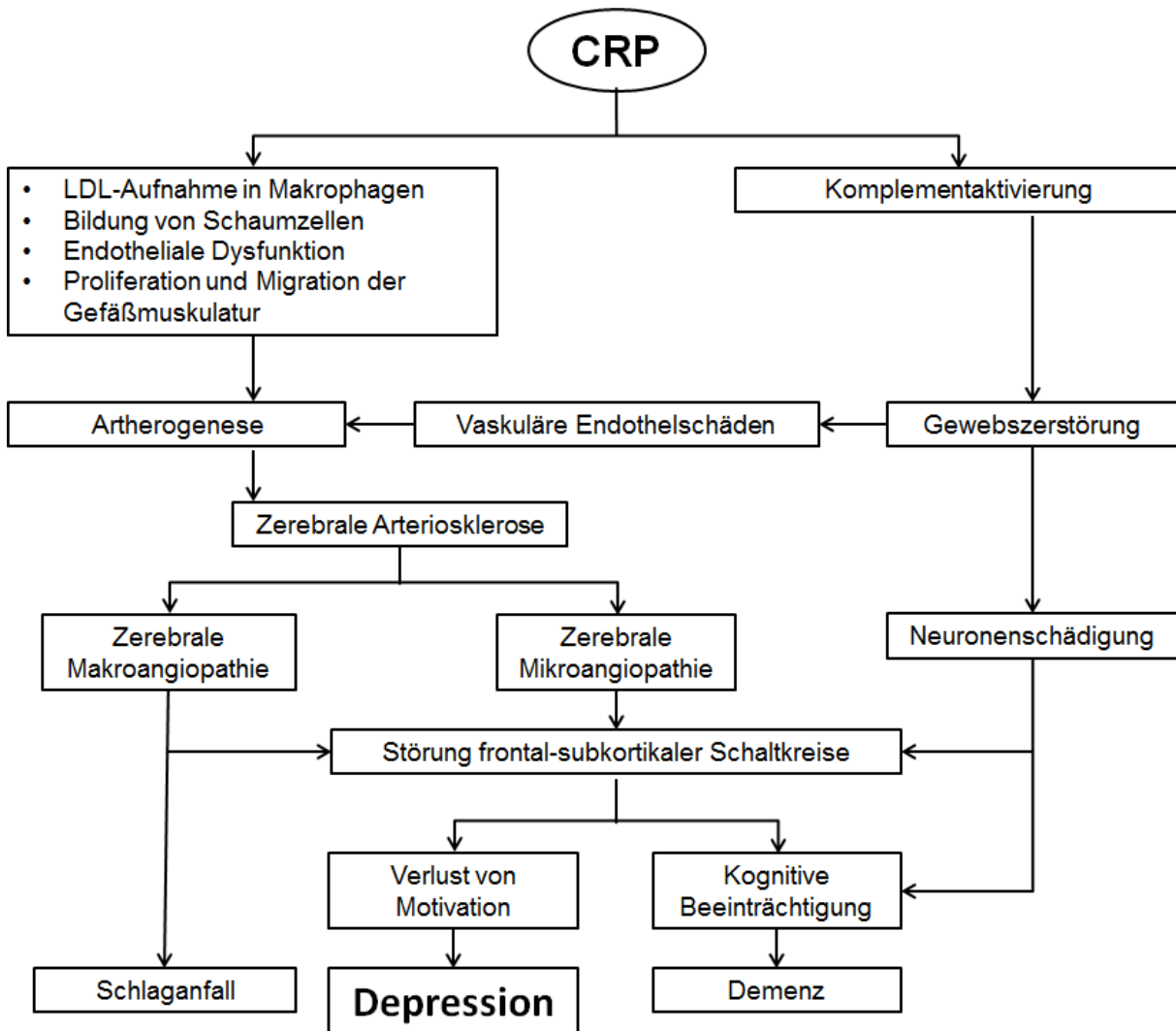


Abb. 40: CRP und seine Bedeutung für die Genese einer Depression (nach Kuo et al., 2005)

7.1.3 Inflammation und Suizidalität.

Beide Hypothesen zum Zusammenhang zwischen Suizidalität und Inflammationsmarkern konnten bestätigt werden, d.h. depressive Frauen mit Suizidversuchen in der Vorgeschichte zeigten sowohl signifikant höhere CRP-Werte als auch Leukozyten-Zahlen. Wie bereits in der Einleitung dargelegt, stehen das Immun- und das zentrale Nervensystem in enger Wechselwirkung miteinander, die im Wesentlichen über Zytokine vermittelt wird. Die Zytokinproduktion erfolgt überwiegend durch Leukozyten. Zielorte der Zytokine befinden sich auch im ZNS, wobei Nervenzellen in unterschiedlichen Regionen des Gehirns verschiedene Zytokinrezeptoren exprimieren. Insbesondere IL-6 ist als Induktor der CRP-Synthese, das wiederum Wirkung im ZNS entfaltet, von zentraler Bedeutung und kann somit als direkte Schnittstelle zwischen inflammatorischen und zentralnervösen Prozessen angeführt werden. Janelidze et al. (2011) gehen vor dem Hintergrund unterschiedlicher Zytokin-Profile von suizidalen gegenüber nicht suizidalen Personen zusammenfassend von einer pathophysiologischen Bedeutung inflammatorischer Prozesse für Suizidalität aus.

Es gibt Beobachtungen, dass es unter Therapie mit Interferonen, die z.B. in der Behandlung von Hepatitis oder Multipler Sklerose zum Einsatz kommen, bei einigen Patienten zu einer Depression bzw. auch zu Suizidalität kommen kann und dass ein erhöhtes Risiko für Suizidalität bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen wie beispielsweise Multipler Sklerose, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen oder Systemischem Lupus Erythematodes (SLE) besteht (Fredrikson et al., 2003; Gradus et al., 2010; Lana-Peixoto et al., 2002; Lucacio et al., 2015; Mok et al., 2013; Xie et al., 2012). Diese Beobachtungen stützen die Annahme eines pathophysiologischen Zusammenhangs zwischen Inflammation und Suizidalität.

Die daraus ableitbare Inflammationshypothese der Suizidalität gewinnt neben jenen ätiologischen Ansätzen, die Störungen der Neurotransmission oder der Stressachse postulieren, zunehmend an Bedeutung. Ein recht neues pathophysiologisches Erklärungsmodell ergibt sich aus der Betrachtung des sogenannten Kynurenin-Wegs, dem Abbauweg des Tryptophans, der zytokinvermittelt stimuliert wird und zu einer Reduktion der Serotonin-Synthese und einer Kumulation neuroaktiver proinflammatorischer Metabolite (Quinolinsäure und Kynurenin) führt (Brundin et al.,

2015). Erhardt et al. (2013) fanden unterschiedliche Konzentrationen von Quinolinsäure (NMDA-Rezeptor-Agonist) und Kynureninsäure (NMDA-Rezeptor-Antagonist) bei suizidalen im Vergleich zu nicht suizidalen Personen. Die beiden Substanzen stellen Liganden mit antagonistischer bzw. agonistischer Wirkung am glutamatergen NMDA-Rezeptor dar, was für Veränderungen der glutamatergen Neurotransmission bei Suizidalität spricht.

Eine aktuelle Metaanalyse mit Daten von insgesamt 1743 Probanden zeigte signifikant höhere Konzentrationen von IL-1 β und IL-6 bei psychisch kranken Personen mit Suizidalität gegenüber psychisch kranken Personen ohne Suizidalität und einer gesunden Kontrollgruppe. Im Vergleich der suizidalen Personen mit den gesunden Kontrollpersonen fielen signifikant höhere Werte von IL-6, IL-10 und CRP auf, allerdings ergab sich diese Befundkonstellation auch im Vergleich der suizidalen Personen mit den psychisch kranken nicht suizidalen Personen (Black und Miller, 2015). Pandey (2015) diskutiert diesbezüglich, dass die Unterschiede der Zytokin- und CRP-Konzentrationen nicht durch die Suizidalität selbst, sondern durch die zugrundeliegende psychische Erkrankung bedingt sein könnten. Für einen Zusammenhang mit der psychischen Erkrankung sprechen dabei auch die Befunde von Kim et al. (2008), die insbesondere für IL-6 keine Zusammenhänge mit Suizidalität belegen, jedoch erhöhte IL-6-Konzentrationen bei Personen mit einer Depression ohne Suizidalität nachweisen konnten.

In einer Stichprobe von Personen mit unterschiedlichen psychiatrischen Diagnosen zeigte sich bei höheren CRP-Werten eine größere Wahrscheinlichkeit, zur Gruppe der Personen mit stattgehabtem Suizidversuch zu gehören. Zudem zeigte sich mit einem 10-fach erhöhten Risiko, zur Gruppe der Personen mit Suizidversuch zu gehören, ein signifikanter Effekt einer Depression (Gibbs et al., 2016).

Unsere Befunde sprechen allerdings nicht dafür, dass die Unterschiede im Hinblick auf die CRP- und Leukozyten-Konzentration auf die Depression zurückzuführen sind, da die verglichenen Gruppen sich hinsichtlich der Depressionsdiagnose nicht signifikant unterschieden.

Insgesamt gibt es bislang nicht viele Untersuchungen, die sich explizit mit Veränderungen der CRP- oder Leukozyten-Konzentrationen im Zusammenhang mit Suizidalität befassen. Allerdings stimmen Befunde vorheriger Studien mit den Ergebnissen unserer Studie

überein (O'Donovan et al., 2013; Courtet et al., 2015). Der positive Zusammenhang von CRP-Konzentration und Suizidalität kann dabei durch die empirisch nachgewiesene erhöhte IL-6-Konzentration erklärt werden, denn IL-6 dient als Induktor der CRP-Synthese und erhöht somit dessen Konzentration. Courtet et al. (2015) sprechen vom CRP als einem Trait-Marker für suizidale Vulnerabilität („trait marker for suicidal vulnerability“) und sehen in diesem Entzündungsmarker einen Parameter, der für die Risikoabschätzung bzw. Vorhersage suizidalen Verhaltens und die Entwicklung diagnostischer und therapeutischer Strategien eingesetzt werden könnte. Hierzu bedarf es weiterer Untersuchungen mit großen repräsentativen Stichproben sowie Längsschnittuntersuchungen, die beispielsweise Aufschluss darüber geben, wie sich Entzündungsmarker über die Lebensspanne entwickeln bzw. ob diese bereits zu einem frühen Zeitpunkt in der Entwicklung als prädisponierende Faktoren für Suizidalität verstanden werden können.

7.1.4 Klinische Implikationen

Im klinischen Alltag ergibt sich häufig die Frage nach Strategien und Behandlungsoptionen im Umgang mit suizidalen Personen. Vor dem Hintergrund, dass das Immunsystem in diesem Kontext eine Rolle zu spielen scheint, ergibt sich hierbei auch die Frage nach Effekten medikamentöser Behandlungen auf Suizidalität. Kann beispielsweise eine antiinflammatorische Medikation als wirksame Suizidprophylaxe eingesetzt werden? Oder kann die Einnahme von Antidepressiva eine Veränderung der Entzündungsmarker bewirken, die sich wiederum günstig auf Suizidalität auswirkt? Zu solchen Fragen gibt es kaum Studien, vielmehr wurde bisher vorrangig der Zusammenhang mit Depression untersucht. Es zeigte sich, dass bei depressiven Personen eine Reduktion der CRP-Konzentration durch die Behandlung mit einem SSRI erreicht werden konnte (O'Brien et al., 2006). In einer anderen Studie konnte unter einer Behandlung mit Fluoxetin oder Escitalopram ein signifikanter Rückgang von CRP-Konzentration, Leukozyten-Zahl und Blutsenkungsgeschwindigkeit, der sogar unabhängig vom Rückgang der depressiven Symptomatik war, nachgewiesen werden (Chavda und ND Kantharia, 2011).

Aus einem anderen Blickwinkel betrachtet lässt sich annehmen, dass eine antiinflammatorische Therapie z.B. mit NSAR neben einer CRP-Reduktion auch einen

Rückgang von Depression und Suizidalität begünstigen könnte: In einer Metaanalyse mit insgesamt 6262 Probanden zeigte sich ein Rückgang depressiver Symptome unter einer antiinflammatorischen Therapie mit NSAR und Zytokininhibitoren, insbesondere mit dem COX2-Inhibitor Celecoxib (Köhler et al., 2014). Allerdings zeigen Einzelfallberichte einen gegenteiligen Effekt im Sinne unter antiinflammatorischer Medikation passager auftretender unerwünschter psychiatrischer Nebenwirkungen, bei denen depressive Symptome, paranoides Erleben und suizidale Gedanken führend waren (Jiang und Chang, 1999). Onder et al. (2004) führen als pathophysiologische Erklärung für diese unerwünschten Wirkungen insbesondere eine veränderte Neurotransmission durch Prostaglandine an und verweisen auf die Cyclooxygenase 2 (COX2), die in dendritischen Enden von Neuronen und somit in wesentlichen an der synaptischen Signalweiterleitung beteiligten Strukturen lokalisiert ist.

Vor dem Hintergrund, dass Patienten im klinischen Alltag aufgrund der häufigen Komorbidität von Schmerz und Depression sowohl mit Antidepressiva als auch mit NSAR behandelt werden, ist eine Studie von Köhler et al. (2015) interessant, die die Effekte einer gleichzeitigen Einnahme von NSAR und SSRIs untersuchte. Hierbei zeigten sich unterschiedliche Effekte hinsichtlich der Anzahl psychiatrischer Kontakte oder Depression sowie unterschiedliche unerwünschte Wirkungen von NSAR bzw. Paracetamol in Kombination mit SSRI-Einnahme. Insbesondere niedrigdosierte Acetylsalicylsäure wirkte sich günstig hinsichtlich der Anzahl psychiatrischer Kontakte und depressiver Symptome aus. Unter Ibuprofen zeigte sich ebenfalls eine Reduktion der Anzahl psychiatrischer Kontakte. Eher ungünstig erwiesen sich Diclofenac sowie der COX2-Inhibitor Celecoxib, die zudem mit einem erhöhten Risiko für unerwünschte gastrointestinale Wirkungen einhergingen. Unter Diclofenac zeigte sich sogar ein vierfach erhöhtes Risiko für eine Depression. Unter Paracetamoleinnahme kam es zu einem deutlichen Risikoanstieg für kardiovaskuläre Erkrankungen. Die Autoren weisen zusammenfassend daraufhin, dass vor dem Hintergrund dieser unterschiedlichen Wirkungs- und Nebenwirkungsprofile von NSAR bzw. Paracetamol eine individuelle Kosten-Nutzen-Abwägung bei der Präparateauswahl erfolgen sollte.

Eine Herausforderung im klinischen Alltag ist, dass die medikamentösen Behandlungsoptionen von Suizidalität bisher sehr eingeschränkt sind. Insbesondere

Antidepressiva oder Anxiolytika kommen hierbei zum Einsatz und behandeln in erster Linie die zugrundeliegende psychiatrische Erkrankung, die einen Risikofaktor für Suizidalität darstellt. Im Kontext des sowohl für Depression als auch für Suizidalität formulierten pathophysiologischen Ansatzes einer verminderten serotonergen Aktivität wird eine günstige Wirkung von SSRIs auf Suizidalität diskutiert (Mann und Currier, 2012). Ein Widerspruch hierzu findet sich in der Beobachtung, dass meist einige Wochen vergehen, bis Antidepressiva ihre erwünschte antidepressive Wirkung entfalten und zu Beginn einer Behandlung ein erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten insbesondere bei jungen Patienten besteht (Fergusson et al., 2005; Hammad et al., 2006; Jick et al., 2004). Vor dem Hintergrund, dass mit Lithium bislang nur ein Medikament zur Verfügung steht, das sich nachgewiesenermaßen als Suizidprophylaktikum eignet, dabei jedoch gleichzeitig eine geringe therapeutische Breite besitzt, sind zusätzliche medikamentöse Optionen für die klinische Praxis wünschenswert (Lewitzka et al., 2015). Beurel und Jope (2014) erklären die antisuizidale Wirkung von Lithium unter der Annahme, dass unter Stress ausgelöste inflammatorische Prozesse suizidales Verhalten begünstigen („stress-triggered inflammation has an important role in provoking suicidal behavior“). Lithium inhibiert dabei die unter Stress vermehrt freigesetzte Glycogen Synthase Kinase-3 (GSK3), die ein Promoter für inflammatorische Prozesse ist. Durch die Hemmung dieses Enzyms werden also inflammatorische Prozesse inhibiert, was über eine Reduktion von Aggression, Impulsivität und Depression zu einem Rückgang von Suizidalität führen soll.

Aufgrund der beschriebenen pathophysiologischen Zusammenhänge ist davon auszugehen, dass auch somatische Erkrankungen, bei denen inflammatorische bzw. (auto-)immunologische Prozesse eine Rolle spielen, mit einem erhöhten Risiko für Suizidalität einhergehen können (Brundin et al., 2015). Insofern haben die Überlegungen zum diagnostischen und therapeutischen Umgang mit Suizidalität auch für Ärzte in nicht psychiatrischen bzw. nicht psychosomatischen Bereichen der Medizin eine höhere Relevanz als bisher angenommen.

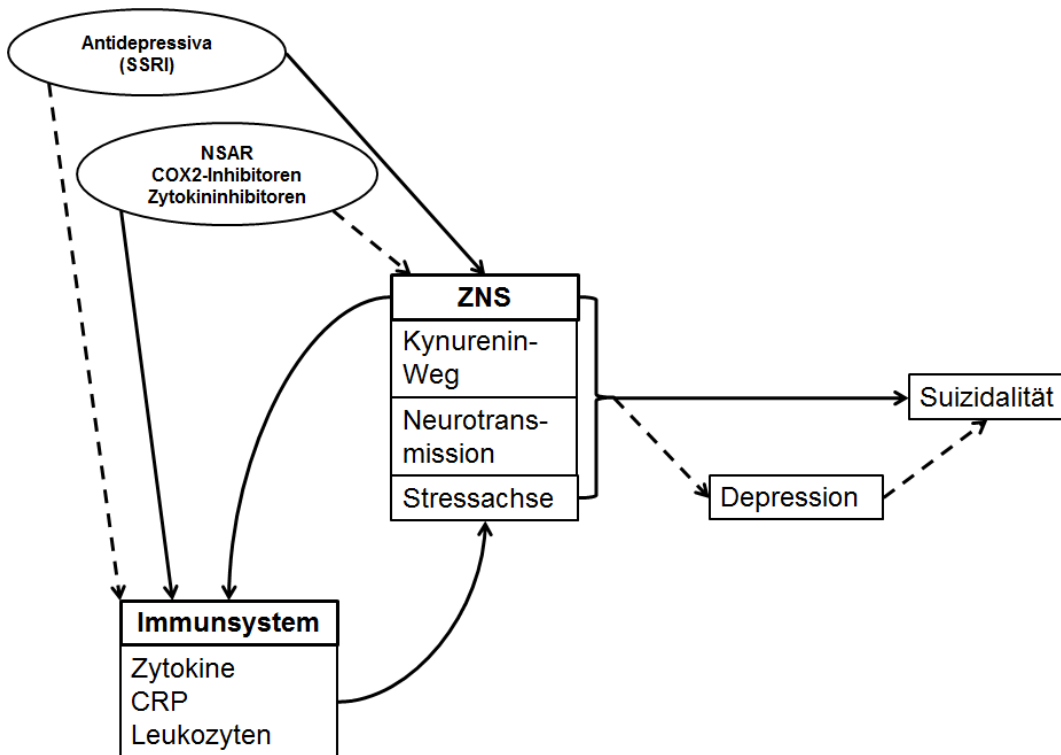


Abb. 41: Pathophysiologie der Suizidalität und therapeutische Ansätze aus Perspektive des Inflammationsmodells

7.2 Diskussion Hypothesen 2a und 2b

7.2.1 Lipide und psychische Erkrankung

Die Aufgaben, die Lipide im menschlichen Organismus übernehmen, sind mannigfaltig und im zentralen Nervensystem von Bedeutung für Signalweiterleitung und Informationsübertragung an Synapsen. Lipide spielen daher für die biochemischen und physiologischen Grundlagen menschlichen Verhaltens eine bedeutsame Rolle und sind insofern auch für die Genese psychischer Erkrankungen sowie bei der Entstehung verschiedener Psychopathologien relevant und scheinen einen Zusammenhang mit Persönlichkeitseigenschaften zu haben (Pereira et al., 2017; Schneider et al., 2017; Sutin et al., 2010). Dem aktuellen Trend folgend, sogenannte Biomarker für psychische Erkrankungen zu identifizieren, postulieren Sutin et al. (2010), dass ungünstige Lipidprofile Biomarker darstellen, die Persönlichkeit und Morbidität sowie Mortalität miteinander verbinden („intermediate biomarker“). Lipide bzw. das Cholesterinsystem werden dabei zunehmend als bedeutsame Biomarker („potential biomarker“) verstanden (Woods et al., 2012).

7.2.2 Lipide und Depression

Im Zuge der zunehmenden Identifikation von Biomarkern für Psychopathologien bzw. psychische Erkrankungen wurde bereits die vorangehend erwähnte Inflammationshypothese der Depression angeführt, die besagt, dass bei depressiven Personen erhöhte Entzündungsmarker zu finden sind. Auch Parameter des Lipidstoffwechsels haben zunehmend Eingang in diesen Forschungszweig der Psychiatrie gefunden und sind Gegenstand kontroverser Diskussionen (De Berardis et al., 2009). Zwar bezieht sich der überwiegende Anteil von Arbeiten auf den Zusammenhang von Lipiden und Suizidalität, aber auch hinsichtlich depressiver Erkrankungen fand sich empirische Evidenz dafür, dass veränderte Lipidkonzentrationen, die eine Dysregulation des Lipidstoffwechsels widerspiegeln, eine Rolle spielen (Colin et al., 2002; De Berardis et al., 2009; Giltay et al., 2010; Olusi und Fidus, 1996).

7.2.3 Lipide und Suizidalität

Der Zusammenhang von Depression und Suizidalität mit veränderten metabolischen Prozessen lässt sich aus einer Reihe von Studien ableiten, die bei der Untersuchung von Depressivität bzw. Suizidalität und Inflammationsmarkern Variablen wie Körpergewicht, BMI oder Serumlipide als bedeutsame Einflussfaktoren identifizierten (Bjørngaard et al., 2015; Douglas et al., 2004; Danner et al., 2003; Ford und Erlinger, 2004; Segoviano-Mendoza et al., 2018; Sun und Zhou, 2018).

In unserer Untersuchung ergaben sich für Gesamtcholesterin und Triglyceride unterschiedliche Befunde: Während sich kein signifikanter Unterschied der Gesamtcholesterin-Konzentration zwischen depressiven Frauen mit und ohne Suizidversuch in der Vorgeschichte zeigte, wiesen die Patientinnen mit vorangegangenen Suizidversuchen signifikant niedrigere Triglycerid-Konzentrationen auf.

Brunner et al. (2001) führen an, „dass die Assoziation zwischen niedrigen Cholesterin-Konzentrationen und Suizidalität ein ‚Epiphänomen‘ darstellt und primär aus den veränderten Ernährungsgewohnheiten im Rahmen der Depression resultiert“. Hierzu passt, dass Triglyceride jene Lipide sind, die den größten Anteil der mit der Nahrung aufgenommenen Fette darstellen und sich bei verminderter Nahrungsaufnahme am deutlichsten und schnellsten in der Konzentration verändern. Allerdings wurden Patientinnen, die eine Gewichts- oder -abnahme von mehr als drei Kilogramm in den letzten vier Wochen vor Aufnahme aufwiesen, aus der Untersuchungsstichprobe ausgeschlossen, sodass unsere Befunde letztlich nicht problemlos im Kontext der an sich nachvollziehbaren Argumentation von Brunner et al. diskutiert werden können.

Die Befunde und die Argumentation von Da Graça Cantarelli et al. (2015) passen besser zu unseren Ergebnissen: Die Autoren beschrieben einen verminderten BMI, Hüftumfang und eine niedrigere Triglycerid-, nicht jedoch eine verminderte Gesamtcholesterin-Konzentration bei Personen mit Suizidversuch und erklärten diese Befunde mit einer veränderten Kommunikation zwischen Gehirn und Fettgewebe als möglichem zugrundeliegenden Mechanismus.

Im Gegensatz dazu stehen die Befunde der vorangehend bereits erwähnten aktuellen Metaanalyse von Wu et al. (2016), die niedrigere Cholesterin-Konzentrationen bei Suizidalität zeigte. Dieser Befund passt zu den pathophysiologischen Überlegungen, die

insbesondere die Wichtigkeit des Cholesterins für Membraneigenschaften, Rezeptorfunktionen und serotonerge Neurotransmission betonen (Brunner et al., 2001; da Graça Cantarelli et al., 2014; de Berardis et al., 2012; Engelberg, 1992; Park et al., 2014).

Wu et al. (2016) fanden darüber hinaus in ihrer Metaanalyse signifikant niedrigere Triglycerid-Konzentrationen bei suizidalen gegenüber gesunden Männern, nicht jedoch bei Frauen. Wir konnten signifikante Unterschiede der Höhe der Triglycerid-Konzentration dagegen in unserer weiblichen Stichprobe depressiver Patientinnen nachweisen, allerdings fehlt zur Vergleichbarkeit der Ergebnisse miteinander eine gesunde Kontrollgruppe in unserer Stichprobe.

Zwar beschreibt die führende pathophysiologische Annahme einen Zusammenhang von verminderten Konzentrationen verschiedener Lipidfraktionen und Suizidalität, dennoch finden sich in der Literatur kritische Diskussionen der teils inkonsistenten empirischen Befunde. Dabei wird der bislang nicht abschließend geklärte Zusammenhang („lack of association“) zwischen Cholesterin-Konzentration und Suizidversuchen bzw. Suizidalität insbesondere auf unterschiedliche methodische Genauigkeit („precision of measurements and experimental designs“) zurückgeführt (de Berardis, 2012). Diese betrifft im Einzelnen nachfolgende Punkte (Park et al., 2014):

1. In vielen Studien wurden vorrangig oder ausschließlich Personen mit psychiatrischen Diagnosen, dabei insbesondere auch mit einer Depression, eingeschlossen. Einige Studien beziehen gesunde Kontrollgruppen mit ein, andere wiederum nicht. Hier bleibt unklar, ob die depressive Erkrankung selbst oder Suizidversuche/Suizidwünsche/Suizidpläne/Suizidalität mit der Höhe der Lipid-Konzentrationen assoziiert sind. Möglicherweise beeinflussen die Depression bzw. psychiatrische Erkrankung und zu ihrer Behandlung eingesetzte Pharmaka diesen Zusammenhang (Park et al., 2014). Zu berücksichtigen ist hierbei auch, dass ein enger Zusammenhang zwischen Depression bzw. psychiatrischer Erkrankung und Cholesterin- bzw. Lipid-Konzentration ausführlich diskutiert und erforscht wird, wobei die Befunde entsprechender Studien dabei vornehmlich für eine negative Korrelation sprechen (Äijänseppä et al., 2002; Boston et al., 1996; Colin et al., 2002; Fang et al.,

2013; Glueck et al., 1994; Martinez-Carpio et al., 2008; Segoviano-Mendoza et al., 2018).

2. Die Operationalisierung von Suizidalität fällt in den Studien insgesamt recht unterschiedlich aus. Einige Studien verwenden stattgehabte Suizidversuche mit teils unterschiedlichem zeitlichem Abstand des Suizidversuchs zum Untersuchungszeitpunkt. Andere Operationalisierungen von Suizidalität basieren auf Fragebogendaten, die zurückliegende oder aktuelle Suizidabsichten erheben.
3. Auch der Umgang mit potentiell konfundierenden Variablen bzw. Kovariaten wie beispielsweise Ernährungsverhalten und -zustand, Körpergewicht, BMI, Hüftumfang, Medikamenteneinnahme, Alter und Geschlecht wird in den Studien unterschiedlich gehandhabt.

7.2.4 Klinische Implikationen

Ähnlich wie bei der Diskussion unserer ersten Hypothese ergibt sich auch hier die Frage nach medikamentösen oder diätetischen Behandlungsoptionen: Die Hypothese, dass veränderte Lipid-Konzentrationen in Zusammenhang mit psychischen Erkrankungen stehen (Pereira et al., 2017), legt nahe, dass durch einen medikamentösen Eingriff in den Lipidstoffwechsel bzw. durch diätetische Maßnahmen Veränderungen der Psychopathologie zu erwarten sind.

Schneider et al. (2017) sehen in den Einflüssen der Ernährung auf Persönlichkeit, Verhalten und psychische Erkrankungen – hierbei bezugnehmend auf Ludwig Feuerbachs Aussage „Der Mensch ist, was er isst.“ (Feuerbach, 1975) – sowie in den Einflüssen von Lipiden im zentralen Nervensystem die Möglichkeit, Strategien zur Prävention psychischer Erkrankungen abzuleiten. Hierbei beschreiben die Autoren verschiedene Möglichkeiten:

- Medikamente, die in den Lipidstoffwechsel eingreifen
- Enzymersatztherapie
- Diätetische Maßnahmen, z.B. Aufnahme bestimmter Fettsäuren (PUFAs).

Es ist beispielsweise anzunehmen, dass ein medikamentöser Eingriff in den Cholesterinstoffwechsel z.B. zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen durch die Einnahme von Statinen oder Fibraten neuropsychologische Auswirkungen im Sinne veränderter Impulskontrolle mit gesteigerter Aggressions- und Gewaltbereitschaft und in

der Folge stärkerer Suizidalität haben könnte, wofür es empirische Evidenz gibt (Cham et al., 2016; Engelberg, 1992; Golomb et al., 2004; King et al., 2003; Tatley und Savage, 2007). In anderen teils großen placebokontrollierten und randomisierten Studien zeigte sich allerdings, dass eine medikamentös induzierte Cholesterinreduktion durch Statine (Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin) keine dieser Auswirkungen hatte (Downs et al., 1998; LaRosa et al., 1999; Sacks et al., 1996; Scandinavian Simvastatin Survival Study Group, 1994; Shepherd et al., 1995; Strandberg et al., 1994; The long-term intervention with pravastatin in ischaemic disease (LIPID) study group, 1998). Die uneinheitlichen Befunde sprechen dafür, weitere Forschung auf diesem Gebiet zu betreiben, da die klinische Relevanz hoch ist.

Darüber hinaus stellt sich die Frage, welchen Einfluss Psychopharmaka haben: Hierbei ist einerseits zu berücksichtigen, dass durch die Remission einer Depression unter Einsatz von Antidepressiva ein entscheidender Risikofaktor für Suizidalität beseitigt bzw. gemildert werden kann. Andererseits wird häufig diskutiert, dass insbesondere beim Einsatz antriebssteigernder Antidepressiva (v.a. SSRIs und SSNRIs) zu Beginn der Behandlung ein erhöhtes Risiko für Suizidversuche bestehen kann (Nischal et al., 2012; Pompili et al., 2010). Somit ergibt sich gerade bei suizidalen Personen die Notwendigkeit einer gründlichen Kosten-Nutzen-Abwägung vor dem Einsatz entsprechender Präparate. Metabolische Veränderungen wie Gewichtszunahme, eine erhöhte Insulinresistenz oder ein Anstieg der Serumlipid-Konzentrationen können insbesondere durch Behandlung mit Neuroleptika und trizyklischen Antidepressiva beobachtet werden (Chokka et al., 2006). Spannend in dem Zusammenhang ist auch die Studie von Hummel et al. (2011), die zeigen konnten, dass die Lipoproteinstruktur des LDL bei depressiven Personen eine stärkere artherogene Wirkung als jene bei nicht depressiven Personen hat und dass sich diese Struktur nach Remission der Depression durch Behandlung mit Antidepressiva zu einer weniger artherogenen ändert.

Auch trotz umfassender Forschung auf dem Gebiet sind weiterhin viele Fragen offen, die ähnlich bereits vor 20 Jahren formuliert wurden (Fawcett et al., 1997):

- Wie ist es erklärbar, dass es Personen gibt, die trotz hoher Lipidkonzentrationen an einer Depression leiden oder suizidal sind?
- Beeinflusst ein veränderter Cholesterinstoffwechsel die serotonerge Neurotransmission im Gehirn und wenn ja, inwieweit sind dann Personen mit niedrigen Cholesterin-Werten anfälliger für die Entwicklung einer Depression oder von Suizidalität?
- Kann eine niedrige Cholesterin-Konzentration als Marker für eine veränderte Funktion des serotonergen Systems verstanden werden?
- Sind Impulsivität und Aggressivität jene Risikofaktoren, die durch veränderte Lipidkonzentrationen und veränderte serotonerge Neurotransmission begünstigt werden und zu Suizidalität führen?
- Handelt es sich bei veränderten Lipidkonzentrationen um einen unveränderlichen (anlagebedingten) oder um einen veränderbaren, vorübergehenden Zustand („trait“ oder „state“)?
- Ist der Zusammenhang von veränderten Lipidkonzentrationen und Suizidalität vollständig oder teilweise ernährungsabhängig?
- Welche weiteren Mechanismen spielen für den Zusammenhang von Lipidkonzentrationen und Suizidalität eine Rolle und wie stehen diese möglicherweise in Zusammenhang mit dem Lipidstoffwechsel?

Wie die letzte Frage andeutet, wird Suizidalität zunehmend als komplexes Phänomen und als Resultat der Wechselwirkungen einer Vielzahl von Faktoren verstanden, weshalb wir in unserer dritten und vierten Hypothese neben den bereits diskutierten biochemischen Variablen bzw. Biomarkern (Inflammation und Lipidstoffwechsel) psychologische Variablen in Bezug auf Suizidalität untersuchten.

7.3 Diskussion Hypothese 3

Hypothese 3 erwies sich bei unserer Stichprobe als nicht signifikant, d.h. depressive Frauen mit Suizidversuchen in der Vorgeschichte waren nicht stärker alexithym als depressive Frauen ohne Suizidversuche in Vorgeschichte. Allerdings ergab sich ein signifikanter Zusammenhang mit aktuellen Suizidgedanken, d.h. Frauen mit zum Untersuchungszeitpunkt bestehenden Suizidgedanken waren stärker alexithym als Frauen ohne Suizidgedanken.

Es gibt wachsende empirische Evidenz für einen Zusammenhang zwischen Alexithymie und einem erhöhten Risiko für Suizidalität bzw. Suizidversuche (De Berardis et al., 2017; Kealy et al., 2017; Kušević, 2015). Die Ergebnisse der bisher vorliegenden Studien unterscheiden sich dabei im Wesentlichen darin, ob der Zusammenhang von Depressivität unabhängig ist oder nicht. Einige Autoren diskutieren aufgrund der hohen Korrelation zwischen Alexithymie und Depression, dass eine Depression eine entscheidende Mediatorvariable darstellt (Hintikka et al., 2004; Sayar et al., 2003; Taiminen et al., 1996).

Sayar et al. (2003) fanden – ähnlich der Ergebnisse unserer Studie – keine signifikanten Unterschiede zwischen Personen mit Suizidversuchen und einer gesunden Kontrollgruppe hinsichtlich der Stärke der Alexithymie. Sie schlussfolgerten daher, dass das Vorhandensein von Alexithymie keine Vorhersage von Suizidalität erlaubt. Vielmehr fanden die Autoren signifikante Zusammenhänge von Hoffnungslosigkeit und der Schwere der Depressivität mit Alexithymie. Nach Lester (1991) dient Alexithymie nicht der Vorhersage von Suizidalität (stattgehabte Suizidversuche, zurückliegende oder aktuelle Suizidabsichten), da der Zusammenhang zwischen Alexithymie und Suizidalität über das Vorhandensein depressiver Symptome erklärt werden kann.

Interessant sind die bisher wenigen Untersuchungen an depressiven Personen, bei denen sich bedeutsame Zusammenhänge zwischen Alexithymie und Suizidabsichten darstellten (De Berardis et al., 2008; Loas et al., 2016). De Berardis et al. (2015) fanden einen von depressiven Symptomen unabhängigen Zusammenhang von Alexithymie und der Stärke der Suizidabsichten bei Personen mit Zwangsstörungen. Auch an Stichproben von Personen mit anderen Krankheitsbildern wie z.B. Binge Eating Disorder oder paranoider

Schizophrenie fanden sich bei alexithymen im Vergleich zu nicht alexithymen Personen signifikant mehr und stärkere Suizidgedanken bzw. -absichten sowie signifikant mehr Suizidversuche (Kim et al., 2016; Carano et al., 2012).

Erklärungsansätze für diese Zusammenhänge sowie auch das Ergebnis unserer dritten Hypothese lassen sich in die Konzepte der primären und sekundären Alexithymie einbetten.

Im Sinne der primären Alexithymie, die als stabile Eigenschaft („trait“) verstanden wird, könnte von einer allgemein höheren Vulnerabilität gegenüber belastenden Ereignissen bzw. Stress ausgegangen werden, die die Entstehung einer Depression und/oder von Suizidalität begünstigt. Bei diesem Verständnis von Alexithymie als Persönlichkeitseigenschaft und der damit einhergehenden zeitlichen Stabilität wäre bezogen auf unsere Studie zu erwarten gewesen, dass eine über die gesamte Lebensspanne hinweg bestehende Alexithymie auch in der Vergangenheit liegende Ereignisse – und somit auch zurückliegende Suizidversuche – erklären und daher mit diesen in Zusammenhang stehen müsste. Dass unsere Befunde diesen Zusammenhang zwischen zurückliegenden Suizidversuchen und Alexithymie nicht abbilden, spricht gegen die „trait“-Hypothese, da unter der Vorstellung von Alexithymie als stabiler Eigenschaft diese auch in der Vergangenheit einen Risikofaktor für Suizidalität darstellen würde.

Dass Patientinnen mit zum Untersuchungszeitpunkt aktuellen Suizidgedanken stärker alexithym waren als Patientinnen ohne Suizidgedanken, spricht für das „state“-Konzept der Alexithymie. Passend dazu führen De Berardis et al. (2017) das Konzept der sekundären Alexithymie an, die als durch Belastung bzw. Stress ausgelöster vorübergehender Zustand verstanden wird und somit eine Verschlechterung einer bereits bestehenden (psychiatrischen) Erkrankung erklären kann. Diese Verschlechterung könnte sich in der Zuspitzung depressiver Symptome manifestieren, die wiederum einen Risikofaktor für Suizidalität darstellen. Hierbei wäre auch denkbar, die Depression als Belastung bzw. Stress und Alexithymie als vorübergehende Reaktion darauf zu verstehen. Unser Ergebnis eines signifikanten Zusammenhangs aktueller Suizidgedanken mit Alexithymie passt also letztlich besser zum Konzept der sekundären als zu dem der primären Alexithymie.

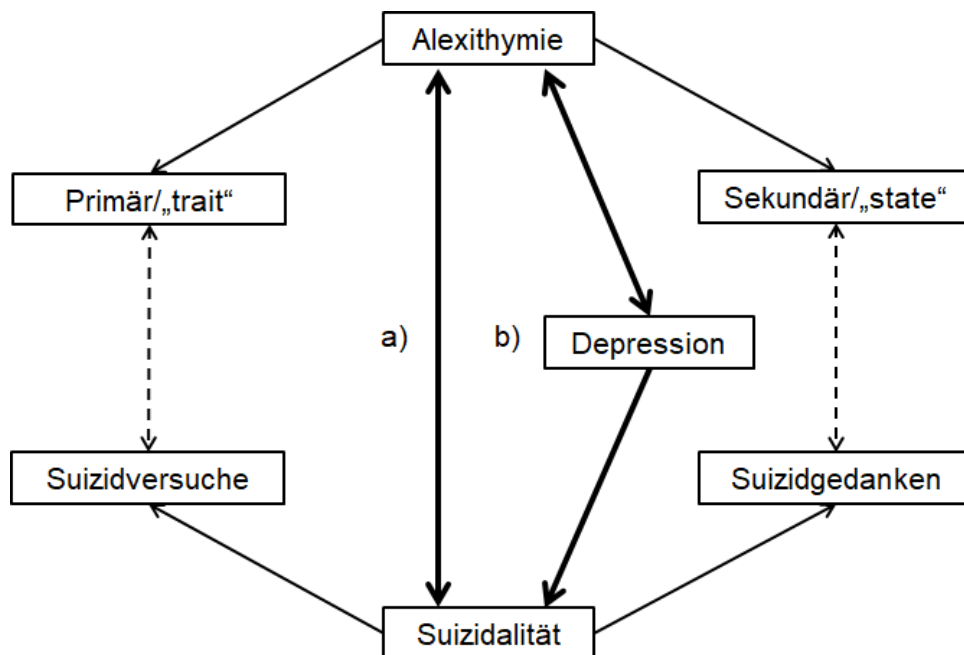


Abb. 42: Zusammenhänge zwischen Alexithymie und Suizidalität unter Berücksichtigung einer Depression als Mediatorvariable

Erläuterungen: a) Unter der Vorstellung von Alexithymie als stabiler Persönlichkeitseigenschaft kann ein direkter Zusammenhang mit Suizidversuchen in der Vorgeschichte diskutiert werden. b) Unter der Vorstellung von Alexithymie als vorübergehendem Zustand kann ein über eine Depression (Mediatorvariable) vermittelter indirekter Zusammenhang mit aktuellen Suizidgedanken diskutiert werden.

Auch wenn aufgrund des aktuellen Forschungsstandes die genauen Zusammenhänge zwischen Alexithymie, Suizidalität und Depression unklar bleiben, lohnt es sich dennoch, Alexithymie im Rahmen der Diagnostik und Therapie psychisch kranker Personen zu berücksichtigen. Zur weiteren Klärung der Zusammenhänge und Wechselwirkungen wären beispielsweise Längsschnittstudien interessant, die untersuchen, ob sowohl Alexithymie als auch aktuelle Suizidgedanken mit der Remission einer Depression abnehmen.

7.4 Diskussion Hypothese 4

In der vierten Hypothese haben wir untersucht, ob depressive Patientinnen mit Suizidversuchen in der Vorgeschichte zum Untersuchungszeitpunkt stärker psychopathologisch belastet sind als Patientinnen ohne Suizidversuche in der Vorgeschichte. Psychopathologische Belastung wurde operationalisiert durch den Gesamtwert der Symptomcheckliste SCL-90-R. Dieser fiel bei Patientinnen mit Suizidversuchen signifikant höher aus, sodass sich unsere Hypothese bestätigen ließ.

Die Frage nach der Ätiologie psychischer Erkrankungen ist bereits seit vielen Jahren zentrales Thema in der Wissenschaft. Allgemein gilt inzwischen die Annahme eines multifaktoriellen Geschehens, bei dem anlage- und umweltbedingte Faktoren miteinander interagieren. Sogenannte Vulnerabilitäts- bzw. Diathese-Stress-Modelle erklären hierbei die Entstehung einer psychischen Erkrankung durch eine genetisch oder lebensgeschichtlich erworbenen Disposition, die zu einer bestimmten Vulnerabilität gegenüber verschiedenen Umwelteinflüssen bzw. psychosozialen Belastungsfaktoren führt (Ingram und Luxton, 2005, Zubin und Spring, 1977). Diese individuelle Vulnerabilität definiert ein individuelles Maß an tolerierbarem Stress und mündet in einer ebenfalls individuellen Reaktion auf Belastungsfaktoren. Nach diesem Ansatz ist von einem individuellen Risiko für die Entwicklung psychischer Erkrankungen auszugehen.

Grundsätzlich liegt es nahe, dass ein hohes Maß an psychopathologischer Belastung mit negativen Gefühlen, Gedanken und entsprechenden Verhaltensweisen wie Selbstschädigung oder Suizidversuchen einhergehen kann. Der Begriff der psychopathologischen Belastung ist zunächst sehr allgemein und breit gefasst und kann je nach Interpretation viele Aspekte beinhalten. Dabei ist wiederum das Ausmaß der Belastung eine subjektive und individuelle Größe, die durch verschiedene personen- und umweltgebundene Faktoren bedingt sein.

Zudem ist der zeitliche Aspekt zu betrachten: Hierbei kann unterschieden werden zwischen akuter und chronischer Belastung, frühen negativen Lebensereignissen und aktuell belastenden Erlebnissen. Das wiederum legt nahe, dass verschiedene Operationalisierungen von psychopathologischer Belastung möglich sind, durch die sich Grenzen für die Vergleichbarkeit von Studien ergeben. Nur wenige Studien nutzten ein ähnliches allgemeines Fragebogenmaß für Stress bzw. Belastung wie jenes unserer

Studie. Es fanden sich jedoch mit unseren Befunden vergleichbare Zusammenhänge, die dafür sprechen, dass Personen mit Suizidversuchen in der Vorgeschichte stärker belastet sind bzw. ein höheres Maß an Stress aufweisen. So zeigten sich signifikante Unterschiede des Gesamtwertes der SCL-90-R und in einzelnen Skalenwerten zwischen Personen mit und ohne Suizidversuchen, wobei sich dieses Ergebnis bei depressiven Erwachsenen, Erwachsenen mit Panikstörung und auch für Jugendliche ergab (Bulik et al., 1990; Noyes et al., 1991; Swedo et al., 1991). Eskin et al. (2016) untersuchten über 5000 Studenten zwölf verschiedener Nationalitäten und fanden einen allgemeinen Zusammenhang zwischen psychopathologischer Belastung bzw. Stress – gemessen mit dem General Health Questionnaire, bei dem es sich ebenfalls um einen Selbstbeurteilungsfragebogen handelt – und Suizidversuchen bzw. suizidalen Gedanken.

Die SCL-90-R erfasst das Ausmaß der Belastung in den letzten sieben Tagen vor dem Erhebungszeitpunkt. Erstaunlich ist, dass in unserer Stichprobe zurückliegende Suizidversuche offenbar mit einem eher aktuellen Belastungserleben, das somit auch als „state“ interpretiert werden könnte, in Zusammenhang stehen. Dies könnte beispielsweise daran liegen, dass sich Menschen, die einen Suizidversuch begangen haben, allgemein als belasteter erleben. Ein insgesamt stärkeres Erleben von Belastung bzw. Stress könnte dabei eine stärkere Neigung zu suizidalen Gedanken und Verhaltensweisen erklären. Ein allgemein stärker ausgeprägtes Erleben von Belastung und Stress könnte wiederum auch durch frühere belastende Lebensereignisse erklärt werden, wozu die Befunde von Isherwood et al. (1982) passen: Sie identifizierten in ihrer Studie ein hohes Maß an Stress durch belastende Lebensereignisse („excessive amount of life event stress“) neben weiteren Faktoren (Depression, Neurotizismus, Alter, Geschlecht und soziale Isolation/Entfremdung) als maßgeblichen Risikofaktor für Suizidversuche. Hierbei fällt auf, dass Depression und Stress durch belastende Lebensereignisse als voneinander unabhängige Variablen berücksichtigt wurden, obwohl zumeist davon ausgegangen wird, dass stressassoziierte Lebensereignisse die Entstehung einer Depression begünstigen (Herbert et al., 2006; Kendler et al., 1999; Shapero et al., 2014). Kendler et al. (2004) identifizierten ähnliche Faktoren (weibliches Geschlecht, Neurotizismus und stressvolle Lebensereignisse), die Isherwood et al. (1982) als Risikofaktoren für Suizidversuche fanden, als jene, die das Auftreten einer Depression begünstigen.

Depression, psychopathologische Belastung und Suizidversuche scheinen also in engem Wechselspiel miteinander zu stehen. Die Herausforderung für weitere Forschung auf dem Gebiet besteht somit darin, die genauen Zusammenhänge zu spezifizieren.

Vor dem Hintergrund der in den Hypothesen 1 bis 3 postulierten Zusammenhänge erscheint es spannend, weitere Faktoren zu berücksichtigen. Nach der Alexithymie-Stress-Hypothese geht Alexithymie mit einer veränderten Verarbeitung von und einem veränderten Umgang mit Emotionen einher, was zu Veränderungen der Reaktionen des autonomen Nervensystems führt (Guilbaud et al., 2003). Diese Hypothese legt somit nahe, dass eine Wechselwirkung von Alexithymie und Belastung bzw. Stress auch von Bedeutung für die Entstehung von Suizidalität sein könnte. Unsere Bestimmung der Interkorrelationen bildete passend hierzu signifikante Korrelationen der TAS-20- und SCL-90-R-Werte ab.

Kämpfer et al. (2016) verglichen Personen mit somatoformer Störung und Suizidversuchen in der Vorgeschichte mit Personen ohne Suizidversuche in der Vorgeschichte und fanden bei jenen mit Suizidversuchen eine signifikant stärkere psychopathologische Belastung (Gesamtwert der SCL-90-R) sowie auch einen höheren Wert für Alexithymie (Gesamtscore der TAS-20). Auch wenn unser Ergebnis sich insofern unterscheidet, dass nicht zurückliegende Suizidversuche sondern aktuelle Suizidgedanken mit einer stärkeren Ausprägung von Alexithymie in Zusammenhang stehen, kann davon ausgegangen werden, dass Alexithymie, Belastung/Stress und Suizidalität miteinander in Beziehung stehen. Möglicherweise führt Alexithymie aufgrund fehlender bzw. mangelhafter Emotionsregulationsstrategien dazu, Stressoren anders zu bewerten und diese verstärkt als belastend zu erleben. Insofern könnte – nach dem Verständnis von Alexithymie als stabiler Persönlichkeitseigenschaft („trait“) – ein stärkeres Ausmaß von Alexithymie zu höherer Belastung führen, die wiederum das Auftreten von Suizidalität begünstigt. Nach dem „state“-Konzept hingegen könnte Alexithymie unter Belastung bzw. Stress vorübergehend auftreten und somit das Auftreten von Suizidalität begünstigen.

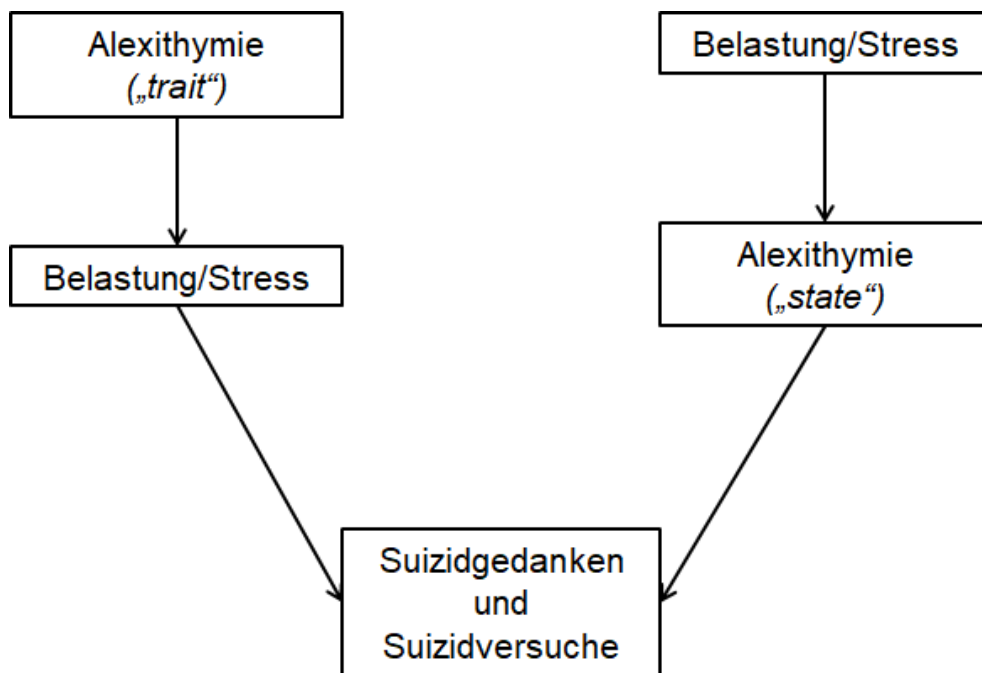


Abb. 43: Mögliche Zusammenhänge von Alexithymie und Belastung in Bezug auf Suizidalität in Abhängigkeit der Definition von Alexithymie als „state“ oder „trait“

7.5 Diskussion eines multifaktoriellen Verständnisses von Suizidalität

Aus den vorangehenden Kapiteln lässt sich ableiten, dass es sich bei Suizidalität um ein komplexes Phänomen mit hoher Relevanz im klinischen Alltag sowohl in psychiatrisch-psychotherapeutischen als auch in somatischen Bereichen der Medizin und im gesamtgesellschaftlichen Kontext handelt. Sowohl die Stressforschung als auch die Psychoneuroimmunologie mit den aktuell viel beforschten Inflammationshypothesen psychischer Erkrankungen fließen neben der Berücksichtigung von Persönlichkeitsmerkmalen und zunehmend auch sogenannten Biomarkern in die Suizidforschung ein.

Wir haben in unserer Studie verschiedene Parameter hinsichtlich ihres Zusammenhangs mit Suizidalität untersucht. Diese Parameter sind einerseits im klinischen Alltag immer wieder anzutreffen und häufig verwendet, andererseits einfach zu erheben und insofern gut und ohne großen Aufwand als diagnostische Marker anwendbar: Die laborchemischen Marker gehören nahezu zu jeder Routine-Blutuntersuchung, die testpsychologischen Marker bilden zentrale psychopathologische Phänomene ab und

sind mit gut bewährten, die Gütekriterien erfüllenden Fragebögen zu erheben. Die Integration in den klinischen Alltag dürfte somit einfach umsetzbar sein.

Unsere Studie folgt also wissenschaftlichen Trends unter Berücksichtigung einer adäquaten Umsetzbarkeit im klinischen Alltag:

Mit der Untersuchung von Lipiden und Entzündungsmarkern haben wir uns dem sehr aktuellen Forschungsgebiet der Biomarker psychischer Erkrankungen gewidmet (Baruah, 2012; Singh und Rose, 2009). Ziele der Identifikation möglichst im klinischen Alltag bestimmbarer Biomarker sind einerseits eine bessere Objektivität in der psychiatrischen Diagnostik, andererseits ergeben sich therapeutische Implikationen durch Identifikation neuer insbesondere medikamentöser Behandlungsansätze. Durch Bestimmung der Interkorrelationen der verschiedenen Variablen ergaben sich zudem Anhaltspunkte für die Wechselwirkungen der jeweiligen Variablen untereinander. Insbesondere diese Zusammenhänge sind Gegenstand des großen und sehr aktuellen Forschungsfeldes der Psychoneuroimmunologie, dem sich unsere Studie somit zuordnen lässt.

Unsere Ergebnisse stützen zum Teil die auf Grundlage des aktuellen Forschungsstands abgeleiteten Annahmen:

- Stress hat eine wesentliche Bedeutung für die Entstehung einer Depression und von Suizidalität.
- Stress beeinflusst das Immunsystem.
- Stress und Alexithymie stehen miteinander in Beziehung.
- Alexithymie und Depression sind miteinander assoziiert.
- Alexithymie geht mit immunologischen bzw. inflammatorischen Veränderungen einher.
- Es gibt Wechselwirkungen zwischen Immunsystem und Lipidstoffwechsel.
- Depression und Suizidalität sind mit Veränderungen von Lipidkonzentrationen vergesellschaftet.
- Alexithymie und Depression stehen mit Suizidalität in Zusammenhang.

Paplos et al. (2012) untersuchten den Zusammenhang von Depression, Alexithymie und Lipidkonzentrationen bei Personen mit Suizidversuchen in der Vorgeschichte und fanden dabei einerseits einen Zusammenhang von Alexithymie und Depression, andererseits von

Alexithymie und Triglyceriden. Die Autoren beziehen sich bei der Erklärung ihrer Befunde in erster Linie auf Ansätze der Alexithymie-Stress-Hypothese: Über einen bei Alexithymie erhöhten Cortisolspiegel kommt es zu einer gesteigerten Freisetzung von Interleukinen, wobei insbesondere IL-2 zu einer erhöhten Serumkonzentration von Triglyceriden führt (Rosenzweig et al., 1990). Dieser Befund steht in Kontrast zu unserem Ergebnis der Hypothese 2b, wonach Patientinnen mit Suizidversuch in der Vorgeschichte signifikant niedrigere Triglycerid-Werte als Patientinnen ohne Suizidversuche in der Vorgeschichte haben. Allerdings ergaben unsere Berechnungen der Interkorrelationen in der Gesamtstichprobe in Übereinstimmung mit den Überlegungen von Pappas et al. (2012) eine signifikante Korrelation zwischen dem Inflammationsmarker CRP und Triglyceriden.

Die Arbeitsgruppe um De Berardis veröffentlichte eine Reihe von Studien zu Zusammenhängen von Suizidalität mit Alexithymie, Entzündungsparametern und Serumlipiden bei Personen mit unterschiedlichen psychischen Erkrankungen. In diesen Arbeiten wurde Suizidalität als Suizidabsichten/-gedanken, gemessen mit der Scale for Suicide Ideation (SSI), operationalisiert, sodass die sich hierdurch ergebenden Einschränkungen bei einem Vergleich mit den Ergebnissen unserer Studie zu berücksichtigen sind.

In einer Stichprobe von medikamentös unbehandelten depressiven Personen fanden sich bei Alexithymen stärkere Ausprägungen an Depressivität und Suizidgedanken, höhere CRP- und VLDL- und niedrigere Gesamtcholesterin-, Triglycerid- und HDL-Konzentrationen. Diese Ergebnisse ähneln unseren Befunden von signifikant niedrigeren Triglycerid- und höheren CRP-Werten bei Patientinnen mit Suizidversuchen in der Vorgeschichte. Weiterhin fanden die Autoren jeweils Zusammenhänge von stärkeren Suizidgedanken, niedrigeren Gesamtcholesterin-Werten und der DIF- sowie DDF-Dimension der Alexithymie mit der Stärke der Depression. Zudem korrelierten Depressivität, niedrigere HDL-Konzentrationen und die DIF-Dimension der Alexithymie mit einem erhöhten Suizidrisiko (De Berardis et al., 2008). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch bei Personen mit Zwangsstörungen, wobei alexithyme Personen insbesondere eine stärkere Ausprägung von Suizidgedanken und niedrigere Gesamtcholesterin- und HDL-Konzentrationen aufwiesen (De Berardis et al., 2014). Die Autoren interpretieren die Veränderungen der Serumlipide in Anlehnung an das Konzept der sekundären („state-

dependent“) Alexithymie als vorübergehenden Zustand und führen empirische Befunde an, die für einen Zusammenhang von Alexithymie und Suizidalität, die wie bereits erwähnt als Suizidabsichten/-gedanken operationalisiert wurde, sprechen: Unter Einbezug von Ergebnissen aus (funktionellen) Bildgebungsstudien diskutieren De Berardis et al. (2014) einen Zusammenhang von erhöhter Stressachsenaktivität und Lipiddysregulation, die insbesondere den orbitofrontalen (OFC) und ventroparietalen Cortex (VPC) betrifft und mit aggressiven Verhaltensweisen assoziiert ist. Unter der Annahme der Alexithymie-Stress-Hypothese erklärt sich somit der Zusammenhang von Alexithymie und Suizidalität, die hierbei als Variante aggressiven Verhaltens gewertet wird.

An einer Stichprobe von Personen mit Panikstörung fanden sich bei Alexithymen höhere Ausprägungen von Suizidabsichten und Depression sowie veränderte Serumlipid-Konzentrationen. Niedrigere HDL- und höhere VLDL-Werte sowie die DIF-Dimension der TAS-20 waren dabei mit stärkeren Suizidgedanken assoziiert (De Berardis et al., 2013b).

Höhere Konzentrationen von Inflammationsmarkern, z.B. CRP, wurden bei verschiedenen psychischen Erkrankungen gefunden und bilden die Grundlage der sehr aktuellen Inflammationshypothesen psychischer Erkrankungen (Brundin et al., 2015; Friedrich, 2014; Monji et al., 2012; Najjar et al., 2013). Die dargestellten Befunde von De Berardis et al. lassen sich wie bereits dargestellt im Kontext der Alexithymie-Stress-Hypothese deuten, die besagt, dass Alexithymie mit einer erhöhten Konzentration von Cortisol einhergeht. Cortisol wiederum führt zu einer Erhöhung von IL-6, das einerseits die CRP-Synthese in der Leber stimuliert und andererseits selbst direkt auf das neuroendokrine System wirkt. Man könnte hierbei von einer Alexithymie-Inflammations-Hypothese sprechen, wobei sich in unserer Stichprobe die dann zu erwartende Interkorrelation zwischen TAS-20-Score und CRP- bzw. Leukozyten-Konzentration nicht abbildete. Eine solche Hypothese ist bisher in der Literatur noch nicht spezifiziert und konzeptualisiert. Allerdings fanden De Berardis et al. (2017) an einer Stichprobe von Personen mit generalisierter Angststörung, dass bei Alexithymen zwar veränderte CRP-Konzentrationen und Veränderungen der Lipid-Konzentrationen bestehen. Diese laborchemischen Veränderungen waren jedoch nicht mit stärkeren Suizidgedanken assoziiert, vielmehr waren es Depressivität und die DIF-Dimension der TAS-20, die signifikante Zusammenhänge mit Suizidalität aufwiesen.

Das Konzept der psychopathologischen Belastung, das wir in unserer vierten Hypothese hinsichtlich seines Zusammenhangs mit Suizidalität untersuchten, findet sich insofern in der Alexithymie-Stress-Hypothese wieder, als Belastung als Stress verstanden werden kann. Wir verwendeten zur Objektivierung der Belastung mit der SCL-90-R ein Erhebungsinstrument, das insbesondere die letzten sieben Tagen bis zum Erhebungszeitpunkt abbildet und somit Belastung am ehesten als kurzfristigen Zustand („state“) versteht. Auffällig dabei ist, dass ein „state“, d.h. ein aktueller und potentiell vorübergehender Zustand einen signifikanten Zusammenhang mit zurückliegenden Suizidversuchen aufweist, und somit zwei Faktoren, die unterschiedliche zeitliche Dimensionen beinhalten, miteinander korrelieren. Die Annahme der aktuellen Belastung passt gut zum Konzept der sekundären Alexithymie, die durch Belastung bzw. Stress als vorübergehender Zustand auftritt. An dieser Stelle ergibt sich also eine interessante Schnittstelle zwischen unseren Variablen der dritten und vierten Hypothese, die über eine Verknüpfung der Alexithymie-Stress-Hypothese mit dem Konzept der sekundären Alexithymie theoretisch begründet werden kann.

Immer besser verstandene Interaktionen von Immunsystem und Lipidstoffwechsel, die vor allem im Kontext der Entstehung artherosklerotischer Gefäßveränderungen beschrieben wurden, werden dabei auch im Hinblick auf die Pathogenese psychischer Erkrankungen diskutiert (Kuo et al., 2005; Zwaka et al., 2001). Hierbei scheinen insbesondere Störungen frontal-subcorticaler Verschaltungen die gemeinsame Endstrecke darzustellen. Vor mehr als 20 Jahren stellte Penttinen (1995) die Hypothese auf, dass LDL eine T-Zell-vermittelte Immunreaktion stimuliert, die in einer verstärkten Freisetzung von IL-2 und anderen Zytokinen mündet. IL-2 wiederum führt zu einer Abnahme der Serumcholesterin- und einer Erhöhung der Triglycerid-Konzentration. Durch eine gleichzeitige Verminderung der Melatoninkonzentration kann es zu Depression und Suizidalität kommen. Penttinen geht somit davon aus, dass es sich bei IL-2 auch um einen Marker für Suizidalität handelt. Isung et al. (2012) fanden allerdings eine negative Korrelation von IL-2 und Suizidalität und diskutierten zudem die Bedeutung von VEGF, einem Faktor, der für das Wachstum von Gefäßen bedeutsam ist. Bisherige Befunde sprechen also allgemein für ein Wechselspiel zwischen verschiedenen Parametern des Immunsystems und Lipiden, das im Kontext der Pathogenese psychischer Erkrankungen eine Rolle spielt.

Hinsichtlich des Konzepts der Alexithymie, die sowohl als „state“ aber auch als „trait“ definiert werden kann, könnte mit Blick auf die Konzeptualisierung als „trait“ eine Erweiterung um weitere Persönlichkeitseigenschaften/-merkmale, die mit Suizidalität in Zusammenhang stehen, ein spannender weiterer Ansatz sein. Durch die Identifikation weiterer Persönlichkeitseigenschaften, die die Vulnerabilität für Suizidalität beeinflussen, ist es vielleicht sogar möglich, ein bestimmtes Persönlichkeitsprofil abzuleiten, das für Suizidalität prädisponiert. Einige Arbeiten haben bereits Persönlichkeitseigenschaften, z.B. Impulsivität, Neurotizismus, Extraversion im Zusammenhang mit Suizidalität untersucht (Bi et al., 2017; Hirvikoski und Jokinen, 2012; Peters et al., 2016). Da psychosoziale/-therapeutische Behandlungen der Suizidalität bislang aus den gängigen und meist nicht störungsspezifischen Therapieformen entlehnt sind, fällt die empirische Evidenz hinsichtlich der Wirksamkeit auf Suizidalität sehr unterschiedlich aus (Brown und Jager-Hyman, 2014). Insofern böte die Konzeptualisierung einer „Suizidpersönlichkeit“ die Möglichkeit, spezifische und individuelle psychotherapeutische Therapieansätze abzuleiten und suizidpräventiv bzw. nach erfolgtem Suizidversuch einzusetzen.

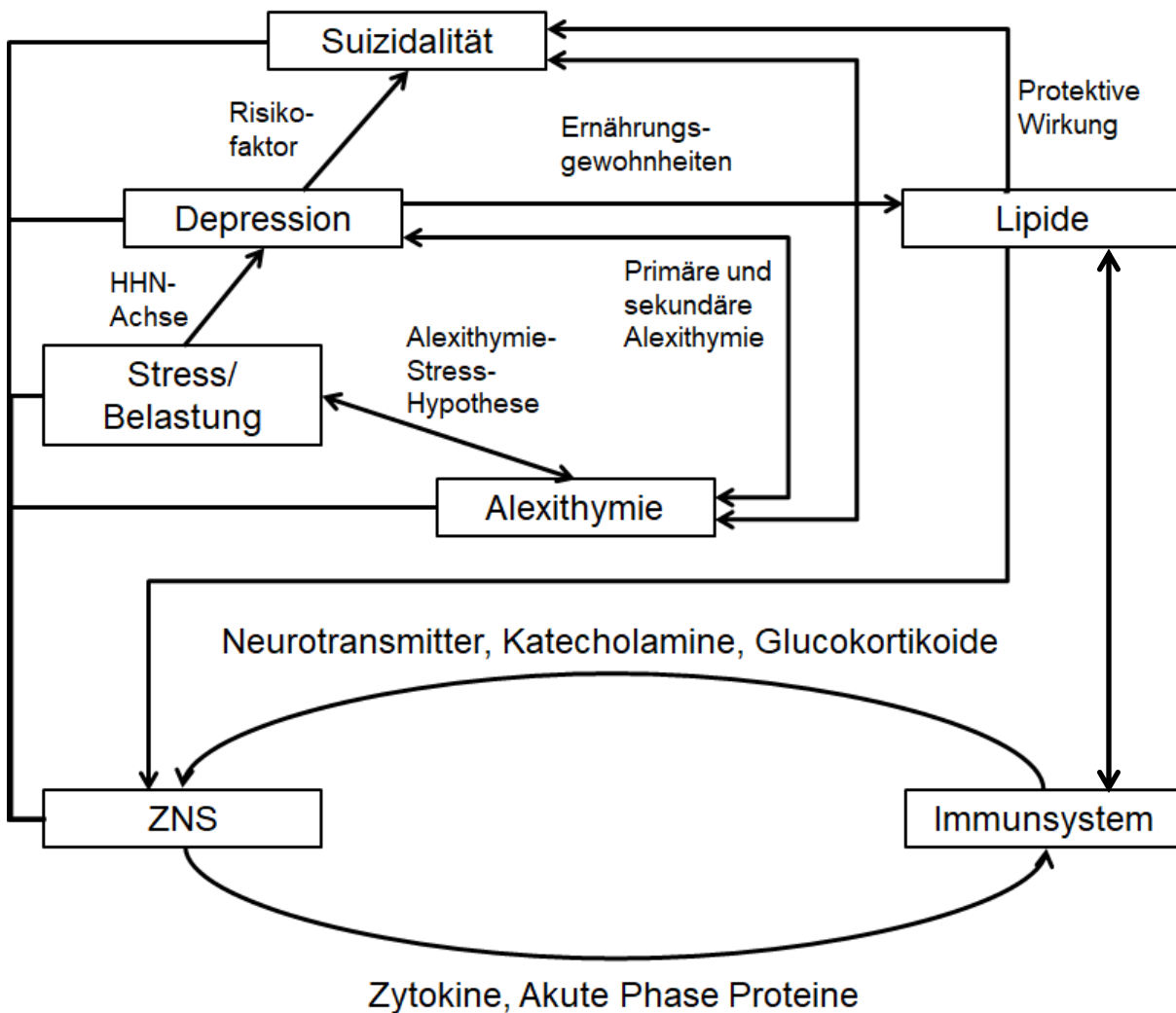


Abb. 44: Wechselwirkungen und Zusammenhänge der untersuchten Variablen

Abschließend gehen wir also – den Erklärungen von de Berardis et al. (2008) folgend – auf Grundlage unserer Daten und Ergebnisse davon aus, dass alexithyme Personen mit einer Depression Veränderungen des Lipidstoffwechsels aufweisen, die in bisher nicht abschließend gekläarter Weise zu einem erhöhten Suizidrisiko führen. In Anlehnung an das „state“-Konzept der Alexithymie, die als Reaktion auf Stress verstanden werden kann, können Veränderungen der Lipidkonzentrationen ebenfalls als „state“ gewertet werden. Die Identifikation von Stress als ätiologisch relevantem Faktor findet sich in der Alexithymie-Stress-Hypothese (Martin und Pihl, 1985), vor deren Hintergrund uns einerseits der Einbezug von psychopathologischer Belastung sinnvoll erschien und die andererseits die inflammatorischen Auswirkungen im Sinne einer CRP-Erhöhung zu erklären vermag, die auch wir nachweisen konnten.

8. Zusammenfassung

Vor dem Hintergrund neuerer Ansätze aus Biomarker-Forschung und Psychoneuroimmunologie zur Ätiologie der Suizidalität setzt sich die folgende Arbeit mit dem Einfluss von Entzündungsparametern, Lipiden sowie psychischer Belastung und Emotionsregulation auf Suizidalität bei depressiven Frauen auseinander.

In der Studie wurden stationär behandelte Patientinnen aus der Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie der Universität Bonn retrospektiv anhand der zu Beginn des stationären Aufenthalts erhobenen Routinelaborparameter und psychodiagnostischen Fragebögen untersucht. Patientinnen, bei denen die gemessenen Biomarker aufgrund von bestimmten Einflussfaktoren wie somatischer Komorbidität, Rauchen, Alkohol, Medikation oder ausgeprägter Gewichtsveränderung deutlich beeinflusst wurden, wurden ausgeschlossen. Als Biomarker für Entzündung wurden die CRP- und die Leukozyten-Konzentration herangezogen, als Lipidbiomarker Cholesterin und Triglyceride. Die Emotionsregulationsfähigkeit wurde mittels des Summenwerts der Toronto Alexithymie Skala (TAS-20) gemessen, die psychische Belastung anhand des Global Severity Index der Symptom Checkliste-90-R (SCL-90-R). Neben genannten Faktoren wurden Suizidversuche in der Vorgeschichte sowie aktuelle Suizidgedanken (SCL-Item 15) erhoben.

Insgesamt wurden 254 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 34,6 Jahren mit der Diagnose einer depressiven Episode in die Untersuchung einbezogen. 23 Frauen (9%) zeigten einen oder mehrere Suizidversuche in der Vorgeschichte.

Mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) wurden depressive Patientinnen mit und ohne Suizidversuchen in der Vorgeschichte unter Berücksichtigung aktueller Suizidgedanken als Kovariate hinsichtlich genannter Variablen untersucht. Dabei wurden die in insgesamt sechs Hypothesen operationalisierten Zusammenhänge anhand der jeweiligen Variablen überprüft.

Hypothesen 1a und 1b zu Entzündungsmarkern ließen sich bestätigen, d.h. es zeigten sich bei Frauen mit Suizidversuchen in der Vorgeschichte signifikant höhere CRP-Werte mit einer großen Effektstärke ($d=0,81$) und Leukozyten-Werte mit einer mittleren

Effektstärke ($d=0,64$). Hinsichtlich der Serumlipide ergaben sich bei depressiven Frauen mit Suizidversuchen in der Vorgeschichte signifikant niedrigere Triglycerid-Konzentrationen mit einer mittleren Effektstärke ($d=0,66$), nicht jedoch signifikant niedrigere Gesamtcholesterin-Konzentrationen. Somit konnte Hypothese 2b bestätigt werden, nicht jedoch Hypothese 2a. Bei der Prüfung der dritten Hypothese zur Emotionsregulation gemessen anhand des Alexithymie-Summenwerts zeigte sich kein Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen, allerdings konnte ein signifikanter Zusammenhang mit der Kovariate Suizidgedanken identifiziert werden, d.h. Patientinnen mit Suizidgedanken zum Erhebungszeitpunkt zeigten eine signifikant höhere Alexithymie. Zudem wiesen depressive Frauen mit Suizidversuchen in der Vorgeschichte signifikant höhere Werte für psychopathologische Belastung auf, womit Hypothese 4 bestätigt werden konnte.

Diese Befunde lassen sich im Kontext verschiedener bisher entwickelter Konzepte und Erklärungsmodelle, z.B. Inflammationshypothesen psychischer Erkrankungen, stresstheoretische Ansätze und Diathese-Stress-Modelle, diskutieren und decken sich zum Teil mit Befunden anderer Untersuchungen auf diesem Forschungsfeld. Einschränkungen der Vergleichbarkeit mit anderen Studien ergeben sich insbesondere aufgrund methodischer Unterschiede wie z.B. der weiteren Spezifizierung der Variablen oder auch der Operationalisierung von Suizidalität. Limitationen der Studie ergeben sich u.a. aus dem retrospektiven Studiendesign, der Beschränkung auf weibliche Patienten, der hohen Komorbidität der Stichprobe, der relativ kleinen Zahl an Patientinnen mit Suizidversuchen sowie der Unvollständigkeit von Datensätzen.

Weitere Studien zu Markern von Suizidalität sind dringend erforderlich, um Prävention, Diagnostik und Therapie dieser hoch relevanten Symptomatik zu optimieren.

9. Anhang

9.1 Gruppen verschiedener Zytokine und ihre Funktionen

Tab. 10: Gruppen verschiedener Zytokine und ihre Funktionen

Interleukine	<ul style="list-style-type: none"> - Aktivierung, Proliferation und Differenzierung von sowie Kommunikation zwischen Leukozyten - Akute Phase Reaktion (APR)
Chemokine	<ul style="list-style-type: none"> - Anlocken von Immunzellen und Förderung der Immunzellmigration (Chemotaxis)
Interferone (IFN)	<ul style="list-style-type: none"> - antivirale Effekte - Aktivierung von Immunzellen
Tumornekrosefaktoren (TNF)	<ul style="list-style-type: none"> - Zytotoxische und apoptotische Effekte, insbesondere auch für Tumorzellen
Wachstumsfaktoren	<ul style="list-style-type: none"> - Stimulation anderer (Immun-)Zellen und Gewebe - Förderung der Geweberegeneration
Hämatopoietine	<ul style="list-style-type: none"> - Stimulation, Entwicklung und Differenzierung von Leukozyten bzw. der verschiedenen Blutzellreihen

9.2 Übersicht über ausgewählte Zytokine

Tab. 11: Übersicht über ausgewählte Zytokine und ihre Funktionen (Delves, 2017; Dinarello, 2007; Janeway et al., 2001)

Zytokin	Produzierende Zellen	Funktionen
IL-1 α IL-1 β	Makrophagen, Monozyten, Epi- und Endothel- zellen, B-Zellen	- proinflammatorisch - T-Zell- und Makrophagenaktivierung - B-Zellproliferation und -reifung - Fieber
IL-2	T-Zellen	- proinflammatorisch - Lymphozytenwachstumsfaktor - T-Zellproliferation und -reifung - gesteigerte TH1-Antwort
IL-4	T-Zellen, Mastzellen	- antiinflammatorisch - Lymphozytenwachstumsfaktor - B-Zellaktivierung, Antikörper-, z.B. IgE-Synthese - gesteigerte TH2-Antwort - Hemmung der TH1-Zelldifferenzierung
IL-6	T-Zellen, Makrophagen, Endothelzellen	- proinflammatorisch - T- und B-Zellwachstum und -differenzierung, - Induktion der Synthese von Akute Phase Proteinen (z.B. CRP) - Fieber - Wirkung auf HHN-Achse - artherogen - angiogenetisch (Neovaskularisation) - prometastatisch
IL-10	B- und T-Zellen, Makrophagen	- antiinflammatorisch - Suppression von Makrophagenaktivität und -funktionen - Hemmung der T-Zell-Proliferation
IL-12	B-Zellen, Makrophagen	- proinflammatorisch - Steigerung der TH1-Antwort durch Induktion der T- Zelldifferenzierung - Aktivierung von NK-Zellen
IL-13	T-Zellen, Mastzellen	- B-Zellwachstum und -differenzierung - Hemmung der Produktion proinflammatorischer Zytokine durch Makrophagen - gesteigerte MHC II-Produktion - IgE-Isotypenwechsel - verminderte TH1-Antwort
IL-18	Aktivierte Makrophagen und Kupffer-Zellen	- proinflammatorisch - Induktion von IFN γ -Produktion durch T- und NK- Zellen - gesteigerte TH1- und TH2-Antwort

Zytokin	Produzierende Zellen	Funktionen
IFN- α	Leukozyten	<ul style="list-style-type: none"> - antiviral - gesteigerte MCH I-Expression - antiinflammatorisch - antiangiogenetisch
IFN- β	Fibroblasten	
IFN- γ	T-Zellen, Natürliche Killerzellen	<ul style="list-style-type: none"> - Makrophagenaktivierung - gesteigerte Expression von MCH II-Molekülen und Antigen-prozessierenden Komponenten - Immunglobulin-Klassenwechsel - gesteigerte TH1-Antwort - Hemmung der TH2-Proliferation - IL-4-Antagonist
TNF- α	Makrophagen, Mastzellen, Monozyten, NK- Zellen, T-Zellen	<ul style="list-style-type: none"> - proinflammatorisch - antiviral - zytotoxisch für Tumorzellen - Makrophagenaktivierung - Induktion der Synthese von Akute Phase Proteinen - Fieber - Wirkung auf die HHN-Achse - Apoptoseinduktion - artherogen: Endothelaktivierung
TNF- β	T-Zellen	<ul style="list-style-type: none"> - antiviral - zytotoxisch für Tumorzellen - Verbesserung der Phagozytose durch Neutrophile und Makrophagen
G-CSF	Endothelzellen, Fibroblasten	<ul style="list-style-type: none"> - Wachstumsstimulation von Neutrophilenvorläufern
GM-CSF	Endothelzellen, Fibroblasten, Makrophagen, Mastzellen, T-Zellen	<ul style="list-style-type: none"> - Wachstumsstimulation von Monozyten-, Neutrophilen-, Eosinophilen- und Basophilen-Vorläufern - Makrophagenaktivierung

9.3 Lipoproteine

Tab. 12: Lipoproteine (Caballero, 2006; Feingold und Grunfeld, 2000; Jairam et al., 2012; NCEP-ATP III, 2002; Spinass und Heitz, 2004)

<u>Lipo- protein</u>	<u>Größe</u>	<u>Dichte</u>	<u>Synthese- ort</u>	<u>Apolipo- proteine</u>	<u>Hauptlipid</u>	<u>Funktion</u>
CM	A B N	Z U N	Dünndarm	B48 C (I,II,III) E A (I,II,IV)	Exogene TG	Transport vom Darm zur Leber
VLDL	E H M E	E H M E	Leber	B-100 C (I,II,III) E	Endogene TG	Transport von der Leber in Muskel- und Fettgewebe
IDL	N D	N D	Blut	B-100 C E	Cholesterin	VLDL-/ Chylomikronen- LDL-Zwischen- produkt
LDL			Blut	B100	Cholesterin	Cholesterin- transport zu extra- hepatischen Geweben
HDL			Leber, Dünndarm	A(I,II,IV,V) C D E M	Phospho- lipide	Reverser Cholesterin- transport von extra- hepatischen Geweben zur Leber

9.4 Übersicht über endokrine Faktoren

Tab. 13: Neuroendokrine Faktoren mit immunregulatorischen Eigenschaften (nach Schedlowski et al., 2006)

Endokrine Faktoren	Rezeptoren auf Zielzellen	Effekte auf Immunfunktion
<i>Hormone</i>		
Cortisol	Alle Lymphozyten-subpopulationen	Inhibiert Zytokinsekernierung
Prolaktin	Lymphozyten	Stimuliert T- und B-Lymphozytenproliferation
Wachstumshormon (GH)	Lymphozyten, Thymozyten	Stimuliert T- und NK-Zellaktivität
<i>Katecholamine</i>		
Adrenalin/Noradrenalin	β -adrenerge Rezeptoren auf B-, T- und NK-Lymphozyten	Stimuliert Lymphozytenmigration und NK-Aktivität, inhibiert T-Lymphozyten-Proliferation
<i>Neuropeptide</i>		
β -Endorphin	T-, B- und NK-Lymphozyten	Stimuliert Lymphozytenmigration, T-Zellproliferation und NK-Aktivität
Vasointestinales Peptid (VIP)	T-, B- und NK-Lymphozyten	Inhibiert T-Zell-Proliferation
Methionin-Enkephalin	Lymphozyten	Inhibiert T-Zell-Proliferation und NK-Aktivität
Substanz P	Lymphozyten	Stimuliert Zytokinproduktion und T-Zell-Proliferation

9.5 Referenzbereiche Laborwerte Uniklinik Bonn

Bereich Klinische Chemie

Referenzbereiche Zentrallabor UKB

Seite 1

CODE	BESCHREIBUNG	EINHEIT	GESCHLECHT	ZEITRAUM VON	BIS	NORMVON	NORMBIS
5HISK	5-Hydroxyindolessigsäure i.U.	mg/g Krea.	AL	Jahr	18	99 1.3	6.9
A1AT	alpha1-Antitrypsin	g/L	AL	Jahr	0	99 0.9	2.0
ACCP	Anti CCP	U/ml	AL	Jahr	0	999 0	5
ACE	Angiotensin Conv. Enzyme	U/l	AL	Jahr	18	99 16	85
ACTMN	Paracetamol	µg/ml	AL	Jahr	0	99 0	30
ADRK	Adrenalin i.U.	µg/g Krea	AL	Jahr	10	19	35
ADRK	Adrenalin i.U.	µg/g Krea	AL	Jahr	20	99	25
AHDL	HDL-Cholesterin	mg/dl	AL	Jahr	0	99 40	
ALB	Albumin	g/l	AL	Jahr	0	100 35.0	52.0
ALC	Alkohol	mg/dl	AL	Jahr	0	99	
ALDL	LDL-Cholesterin	mg/dl	AL	Jahr	0	99 0	150
ALP	alk.Phosphatase 37 C	U/l	AL	Jahr	16	99 45	117
ALT	ALT(GPT) 37 C	U/l	M	Jahr	18	99	50
ALT	ALT(GPT) 37 C	U/l	W	Jahr	18	99	35
AMIK	Amikacin	µg/ml	AL	Jahr	0	99 20.0	30.0
AMIO	Amiodaron	mg/l s. Bem.	AL	Jahr	0	99 1	2
AMMO	Ammoniak	µmol/l	M	Jahr	1	99 15	55
AMMO	Ammoniak	µmol/l	W	Jahr	1	99 11	48
AMY	alpha-Amylase 37 C	U/l	AL	Jahr	1	18	106
AMY	alpha-Amylase 37 C	U/l	AL	Jahr	19	99 25	115
APKN	Knochen alk. Phosphatase	µg/l	M	Jahr	17	18 11	78
APKN	Knochen alk. Phosphatase	µg/l	M	Jahr	19	99 6	33
APKN	Knochen alk. Phosphatase	µg/l	W	Jahr	17	18 6	20
APKN	Knochen alk. Phosphatase	µg/l	W	Jahr	19	50 5	27
APKN	Knochen alk. Phosphatase	µg/l	W	Jahr	51	99 6	27
APOA1	Apolipoprotein A1	g/l	M	Jahr	0	99 1,1	2,05
APOA1	Apolipoprotein A1	g/l	W	Jahr	0	99 1,25	2,15
APOB	Apolipoprotein B	g/l	M	Jahr	0	99 0,55	1,4
APOB	Apolipoprotein B	g/l	W	Jahr	0	99 0,55	1,25
ASL	Antistreptolysin	IU/mL	AL	Jahr	0	99 0	408
AST	AST(GOT) 37 C	U/l	M	Jahr	18	99	50
AST	AST(GOT) 37 C	U/l	W	Jahr	18	99	35
ATG	Anti TG	IU/ml	AL	Jahr	12	18	64
ATG	Anti TG	IU/ml	AL	Jahr	19	99	115
ATPO	Anti TPO	IU/mL	AL	Jahr	19	99	5.6

Stand: 15.01.2015

Bereich Klinische Chemie

Referenzbereiche Zentrallabor UKB

Seite 2

CODE	BESCHREIBUNG	EINHEIT	GESCHLECHT	ZEITRAUM VON	BIS	NORMVON	NORMBIS
ATSHR	Anti TSH-Rezeptor	IU/l	AL	Jahr	0	99 0	1.75
BC	konjugiertes Bilirubin	mg/dl	AL	Jahr	0	99	0.25
BCH	konjugiertes Bilirubin	mg/dl	AL	Jahr	0	99	0.25
BEMI	β-2-Mikroglobulin	mg/l	AL	Jahr	0	99 0	3
BNP	NT pro-BNP	pg/ml	AL	Jahr	0	74 0	125
BNP	NT pro-BNP	pg/ml	AL	Jahr	75	99 0	450
BU	unkonjugiertes Bilirubin	mg/dl	AL	Jahr	0	99	0.25
BUN	Harnstoff	mg/dl	AL	Jahr	14	19 14	45
BUN	Harnstoff	mg/dl	AL	Jahr	20	99 15	39
C1I	C1-Esterase Inhibitor	g/L	AL	Jahr	0	99 0.21	0.39
C3C	Komplement C3	g/L	AL	Jahr	0	99 0.9	1.8
C4	Komplement C4	g/L	AL	Jahr	0	99 0.1	0.4
CA	Calcium	mmol/l	AL	Jahr	0	99 2.12	2.52
CA12	CA 125	U/ml	AL	Jahr	0	99	35
CDT	Carbohydrate-deficient transferrin	mg/l	AL	Jahr	0	99 28,1	76
CDTP	CDT	%	AL	Jahr	0	99 1.2	2.5
CER	Coeruloplasmin	g/L	AL	Jahr	1	99 0.2	0.6
CHOL	Cholesterin	mg/dl	AL	Jahr	0	99	200
CK	Creatinkinase 37 C	U/l	M	Jahr	15	18 49	168
CK	Creatinkinase 37 C	U/l	M	Jahr	19	99	171
CK	Creatinkinase 37 C	U/l	W	Jahr	15	18 43	163
CK	Creatinkinase 37 C	U/l	W	Jahr	19	99	145
CL	Chlorid	mmol/l	AL	Jahr	0	99 95	105
CRBM	Carbamazepin	µg/ml	AL	Jahr	0	99 4.0	12.0
CREA	Kreatinin	mg/dl	AL	Jahr	10	18 0.5	1.1
CREA	Kreatinin	mg/dl	AL	Jahr	19	99 0.6	1.3
CREA_KK	Kreatinin	mg/dl	AL	Jahr	16	99 0.5	1.4
CRP	C-reactives Protein	mg/l	AL	Jahr	0	99	3
CSA	Ciclosporin Vista	ng/ml s. Bem.	AL	Jahr	0	99	
CTNI	Troponin I	ng/ml	AL	Jahr	0	99	0.05
CU	Kupfer	µg/dl	AL	Jahr	14	19 64	117
CU	Kupfer	µg/dl	M	Jahr	20	99 56	111
CU	Kupfer	µg/dl	W	Jahr	20	99 68	169
CYFRA	Cyfra 21-1	ng/ml	AL	Jahr	0	99 0	3.3
CYSC	Cystatin C (IFCC)	mg/l	AL	Jahr	1	99 0.62	1.11

Stand: 15.01.2015

CODE	BESCHREIBUNG	EINHEIT	GESCHLECHT	ZEITRAUM VON	BIS	NORMVON	NORMBIS
D125	1,25-Dihydr.-Vit. D3	pg/ml	AL	Jahr	18	99,26	95
D5HIS	5-Hydroxyindolesigsre i.U.	mg/24 h	AL	Jahr	18	99,2,0	9,0
DADR	Adrenalin i.U.	µg/24h	AL	Jahr	20	99	2,7
DAMIO	Desethylamiodaron	mg/l s. Bem.	AL	Jahr	0	99,1	2
DBIL	Bilirubin direkt	mg/dl	AL	Jahr	0	99,0	0,2
DDOP	Dopamin i.U.	µg/24h	AL	Jahr	15	99	500
DGNA	Digoxin	ng/ml	AL	Jahr	0	99,0,8	2,0
DGTX	Digitoxin	ng/ml	AL	Jahr	0	99,14	26
DHVAN	Homovanillinsäure i.U.	mg/24h	AL	Jahr	20	99	6,9
DMETA	Metanephrin i.U.	µg/24h	AL	Jahr	18	99	400
DNMET	Normetanephrin i.U.	µg/24h	AL	Jahr	18	99	800
DNOR	Noradrenalin i.U.	µg/24h	AL	Jahr	20	99	105
DOPK	Dopamin i.U.	µg/g Krea	AL	Jahr	17	99	500
DSERO	Serotonin i.U.	µg/24h	AL	Jahr	0	99,50	250
DVANI	Vanillinmandelsäure i.U.	mg/24h	AL	Jahr	20	99	6,6
EFOL	Erythrozytenfolat	s.Bem.	AL	Jahr	0	99,164	
EIW	Gesamteiweiss	g/dl	AL	Jahr	0	99,6,0	8,0
ELP_A1	Alpha-1-Globulin	%	AL	Jahr	10	99,2,9	4,9
ELP_A1AB	Alpha-1-Globulin	g/l	AL	Jahr	10	99,1,9	4,1
ELP_A2	Alpha-2-Globulin	%	AL	Jahr	10	99,7,1	11,8
ELP_A2AB	Alpha-2-Globulin	g/l	AL	Jahr	10	99,4,5	9,7
ELP_ALB	Albumin	%	AL	Jahr	10	99,55,8	66,1
ELP_ALBAB	Albumin	g/l	AL	Jahr	10	99,35,7	54,2
ELP_B	Beta-Globulin	%	AL	Jahr	10	99,8,4	13,1
ELP_BAB	Beta-Globulin	g/l	AL	Jahr	10	99,5,4	10,8
ELP_G	Gamma-Globulin	%	AL	Jahr	10	99,11,1	18,8
ELP_GAB	Gamma-Globulin	g/l	AL	Jahr	10	99,7,1	15,4
ETHO	Ethosuximid	µg/ml	AL	Jahr	0	99,40	100
EVE	Everolimus	ng/ml	AL	Jahr	0	99	
FBC	Freies β-hCG	ng/ml	AL	Jahr	0	99	2
FERR	Ferritin	ng/ml	M	Jahr	16	99,26	388
FERR	Ferritin	ng/ml	W	Jahr	16	99,13	252
FKAPP	freie kappa-Leichtketten	mg/l	AL	Jahr	0	99,3,30	19,40
FKFL	Quotient freier Leichtketten	mg/mg	AL	Jahr	0	99,0,26	1,65
FLAMB	freie lambda-Leichtketten	mg/l	AL	Jahr	0	99,5,71	26,30

Stand: 15.01.2015

CODE	BESCHREIBUNG	EINHEIT	GESCHLECHT	ZEITRAUM VON	BIS	NORMVON	NORMBIS
FOL	Folsäure	ng/ml	AL	Jahr	0	99,3,1	17,5
FRHB	freies Hämoglobin	mg/l	AL	Jahr	0	99	50
G6PDH	Glucose-6-Phosphat-DH	U/g Hb	M	Jahr	0	99,5,1	10,1
G6PDH	Glucose-6-Phosphat-DH	U/g Hb	W	Jahr	0	99,5,9	10,9
GAL	Gallensäuren	µmol/l	AL	Jahr	0	99	10
GENT	Gentamicin	µg/ml	AL	Jahr	0	99,4,0	8,0
GGT	gamma-GT 37 C	U/l	M	Jahr	16	19,6	30
GGT	gamma-GT 37 C	U/l	M	Jahr	20	99	55
GGT	gamma-GT 37 C	U/l	W	Jahr	16	19,6	23
GGT	gamma-GT 37 C	U/l	W	Jahr	20	99	38
GLDH	GLDH 37 C	U/l	M	Jahr	17	99	5
GLDH	GLDH 37 C	U/l	W	Jahr	17	99	7
GLU	Glucose	mg/dl	AL	Jahr	0	99,80	100
HAP	Haptoglobin	g/l	AL	Jahr	0	99,0,3	2
HBA1	HBA1c	%	AL	Jahr	0	99,3	6,4
HBA1I	HBA1c (IFCC)	mmol/mol	AL	Jahr	0	99,9	46,4
HCG	hCG	IU/l	W	Jahr	18	62,1	3
HCG	hCG	IU/l	W	Jahr	63	99	10
HCG_IM	Gesamt-hCG	IU/l	AL	Jahr	0	99,0	2,5
HSCRIP	CRP (hochsensitiv)	mg/l	AL	Jahr	0	99	3
HVANK	Homovanillinsäure i.U.	mg/g Krea.	AL	Jahr	20	99	7,6
IBIL	Bilirubin indirekt	mg/dl	AL	Jahr	1	99,0	0,8
IGA	Immunglobulin A	g/l	AL	Jahr	14	99,0,7	4
IGE	Immunglobulin E	IU/ml	AL	Jahr	16	99	100
IGG	Immunglobulin G	g/l	AL	Jahr	14	99,7	16
IGG1	IgG Subklasse 1	g/l	AL	Jahr	18	99,4,05	10,11
IGG2	IgG Subklasse 2	g/l	AL	Jahr	18	99,1,69	7,86
IGG3	IgG Subklasse 3	g/l	AL	Jahr	18	99,0,11	0,85
IGG4	IgG Subklasse 4	g/l	AL	Jahr	18	99,0,03	2,01
IGGV	Immunglobulin G	g/l	AL	Jahr	14	99,7	16
IGM	Immunglobulin M	g/l	AL	Jahr	14	99,0,4	2,3
IL2R	IL2 Rezeptor	U/ml	AL	Jahr	0	99,223	710
IL6	Interleukin-6	pg/ml	AL	Jahr	18	99	5
IL8	Interleukin-8	pg/ml	AL	Jahr	0	99,0	15
IRN	Eisen	µg/dl	M	Jahr	18	99,65	175

Stand: 15.01.2015

CODE	BESCHREIBUNG	EINHEIT	GESCHLECHT	ZEITRAUM VON	BIS	NORMVON	NORMBIS
IRN	Eisen	µg/dl	W	Jahr	18	99 50	170
K	Kalium	mmol/l	AL	Jahr	0	99 3.5	5.1
KAPP	kappa-Leichtketten	mg/l	AL	Jahr	0	99 1700	3700
KRYOAB	Kryoglobuline quant.	mg/l	AL	Jahr	0	99	80
LA	Lactat	mmol/l	AL	Jahr	0	99 0.4	2
LAMB	lambda-Leichtketten Vista	mg/l	AL	Jahr	0	99 900	2100
LAMMO	Ammoniak	µmol/l	AL	Jahr	14	99 16	53
LDH	LDH 37 C	U/l	M	Jahr	16	19 140	250
LDH	LDH 37 C	U/l	M	Jahr	20	99	248
LDH	LDH 37 C	U/l	W	Jahr	16	19 140	246
LDH	LDH 37 C	U/l	W	Jahr	20	99	247
LDL	LDL-Cholesterin	mg/dl	AL	Jahr	0	99	150
LHOCY	Homocystein	µmol/l	AL	Jahr	0	99 3.2	10.7
LI	Lithium	mmol/l	AL	Jahr	0	99 0.6	1.2
LIP	Lipase 37°C	U/l	AL	Jahr	0	99 73	393
LPA	Lipoprotein (a)	mg/l	AL	Jahr	0	99 0	300
MG	Magnesium	mmol/l	AL	Jahr	16	99 0.74	0.99
MMB	CK-MB Masse	µg/l	AL	Jahr	0	99 0.5	3.6
MTX	Methotrexat	µmol/l s.Bem.	AL	Jahr	0	99	
MYO	Myoglobin	ng/ml	M	Jahr	18	99 16	116
MYO	Myoglobin	ng/ml	W	Jahr	18	99 13	71
NA	Natrium	mmol/l	AL	Jahr	16	99 135	145
NETIL	Netilmicin	µg/ml	AL	Jahr	0	99 6.0	10.0
NORK	Noradrenalin i.U.	µg/g Krea	AL	Jahr	20	99	115
NSE	NSE	ng/ml	AL	Jahr	0	99 0	17
OSMO	Osmolalität	mosmol/kg	AL	Jahr	0	99 275	300
OSTCAL	Osteocalcin (Cobas)	ng/ml	M	Jahr	18	29 24	70
OSTCAL	Osteocalcin (Cobas)	ng/ml	M	Jahr	30	50 14	42
OSTCAL	Osteocalcin (Cobas)	ng/ml	M	Jahr	51	70 14	46
OSTCAL	Osteocalcin (Cobas)	ng/ml	W	Jahr	20	49 11	43
OSTCAL	Osteocalcin (Cobas)	ng/ml	W	Jahr	50	99 15	46
PAPPA	PAPP-A	mIU/l	AL	Jahr	0	99 0	7.15
PCHE	Cholinesterase 37 C	U/l	AL	Jahr	0	99 7000	19000
PCT	Procalcitonin	µg/l	AL	Jahr	0	99	0.5
PGRP	Pro GRP	pg/ml	AL	Jahr	18	99 0	63

Stand: 15.01.2015

CODE	BESCHREIBUNG	EINHEIT	GESCHLECHT	ZEITRAUM VON	BIS	NORMVON	NORMBIS
PHNO	Phenobarbital	µg/ml	AL	Jahr	0	99 15	40
PHOS	anorg. Phosphat	mmol/l	AL	Jahr	19	99 0.81	1.58
PHOS	anorg. Phosphat	mmol/l	M	Jahr	16	18 1	1.65
PHOS	anorg. Phosphat	mmol/l	W	Jahr	16	18 1	1.55
PRIM	Primidon	µg/ml	AL	Jahr	0	99 5	12
PRL	Prolaktin	ng/ml	M	Jahr	18	99 2.5	17
PRL	Prolaktin	ng/ml	W	Jahr	18	99 1.9	25
PSAR	PSA-Ratio	%	AL	Jahr	0	99 20	100
PTH	Parathormon (intakt)	pg/ml	AL	Jahr	18	99 12	65
PTHr	Parathormon Rapid	pg/ml	AL	Jahr	0	99 15	68.3
PTN	Phenytoin	µg/ml	al	Jahr	1	99 10	20
RF	Rheumafaktoren	IU/mL	AL	Jahr	0	99 0	15
S100	S 100	µg/l	AL	Jahr	0	99 0	0.10
SALB	Albumin (Vista)	g/l	AL	Jahr	0	99 35	52
SB2M	beta-2-Mikroglobulin i. S.	mg/l	AL	Jahr	0	99 1.09	2.53
SCC	SCC	ng/ml	AL	Jahr	0	99 0	1.5
SERO	Serotonin i.S.	µg/l	AL	Jahr	0	99 40	200
SIRO	Sirolimus	ng/ml	AL	Jahr	0	99	
STFR	löslicher Transferrinrez.	mg/L	AL	Jahr	0	99 0.76	1.76
TACR	Tacrolimus	ng/ml	AL	Jahr	0	99 5	20
TBIL	Gesamtbilirubin	mg/dl	AL	Jahr	1	99 0.2	1
TGII	Thyreoglobulin	ng/ml	AL	Jahr	18	99 3.5	77
TGL	Triglyceride	mg/dl	AL	Jahr	0	99	150
THEO	Theophyllin	µg/ml	AL	Jahr	0	99 10	20
TOBR	Tobramycin	µg/ml	AL	Jahr	0	99 4.0	8.0
TP	Gesamteiweiss	g/l	M	Jahr	10	99 64	82
TP	Gesamteiweiss	g/l	M	Jahr	10	99 64	82
TP	Gesamteiweiss	g/l	W	Jahr	10	99 64	82
TP	Gesamteiweiss	g/l	W	Jahr	10	99 64	82
TP_KK	Gesamteiweiss	g/l	AL	Jahr	16	99 60	80
TPM	Topiramate	µg/ml	AL	Jahr	0	99 2	25
TPU	Eiweiss i.U.	mg/l	AL	Jahr	0	99	120
TRFE	Transferrin	g/l	AL	Jahr	16	99 2.0	3.6
TRFS	Transferrinsättigung	%	AL	Jahr	18	99 16	45
TSH	TSH	µU/ml	AL	Jahr	2	99 0.4	4

Stand: 15.01.2015

CODE	BESCHREIBUNG	EINHEIT	GESCHLECHT	ZEITRAUM	VON	BIS	NORMVON	NORMBIS
URCA	Harnsäure	mg/dl	M	Jahr		17	99 3.5	7.2
URCA	Harnsäure	mg/dl	W	Jahr		17	99 2.6	6.0
VA	Vitamin A	µg/dl	AL	Jahr		18	99 30	80
VALP	Valproinsäure	µg/ml	AL	Jahr		0	99 50	100
VANIK	Vanillinmandelsäure i.U.	mg/g Krea.	AL	Jahr		20	99	6.0
VB1	Vitamin B1	nmol/l	AL	Jahr		18	99 66,1	200,6
VB12	Vitamin B12	pg/ml	AL	Jahr		0	99 193	986
VB2	Vitamin B2	nmol/l	AL	Jahr		18	99 174,4	471
VB6	Vitamin B6	µg/l	AL	Jahr		18	99 8,7	27,2
VE	Vitamin E	µg/dl	AL	Jahr		18	99 500	1800
ZN	Zink	µg/dl	M	Jahr		16	99 73	127
ZN	Zink	µg/dl	W	Jahr		16	99 70	114

Stand: 15.01.2015

CODE	BESCHREIBUNG	EINHEIT	GESCHLECHT	ZEITRAUM	VON	BIS	NORMVON	NORMBIS
ABAS	Basophile	%	AL	Jahr		4	99 0	1.75
ABAS	Basophile	%	AL	Jahr		18	99 0	2
AEO	Eosinophile	%	AL	Jahr		4	99 0.5	5.5
ALYM	Lymphozyten	%	AL	Jahr		15	99 20	44
AMON	Monozyten	%	AL	Jahr		18	99 2	9.5
ANEU	Neutrophile	%	AL	Jahr		18	99 42	77
APMN	Granulozyten i.ASC	/µl	AL	Jahr		0	99	250
ARBC	Erythrozyten i.ASC	/µl	AL	Jahr		0	99	10000
ATC	Gesamtzellzahl i.ASC.	/µl	Al	Jahr		0	99	500
AWBC	Leukozyten i.ASC.	/µl	AL	Jahr		0	99	500
BASAB	Basophile (absolut)	G/l	AL	Jahr		1	99 0	0.2
CPMN	Granulozyten i.CAPD	/µl	AL	Jahr		0	99	50
CRBC	Erythrozyten i.CAPD	/µl	AL	Jahr		0	99	10000
CTC	Gesamtzellzahl i.CAPD	/µl	AL	Jahr		0	99	100
CWBC	Leukozyten i.CAPD	/µl	AL	Jahr		0	99	100
EOAB	Eosinophile (absolut)	G/l	AL	Jahr		18	99 0.02	0.5
ERY	Erythrozyten	T/l	M	Jahr		18	64 4.3	5.75
ERY	Erythrozyten	T/l	M	Jahr		65	99 4	5.65
ERY	Erythrozyten	T/l	W	Jahr		12	49 3.9	5.15
ERY	Erythrozyten	T/l	W	Jahr		50	64 3.9	5.2
ERY	Erythrozyten	T/l	W	Jahr		65	99 3.85	5.2
HB	Hb	g/dl	M	Jahr		18	64 13.5	17.2
HB	Hb	g/dl	M	Jahr		65	99 12.5	17.2
HB	Hb	g/dl	W	Jahr		15	49 12	15.4
HB	Hb	g/dl	W	Jahr		50	64 12	15.6
HB	Hb	g/dl	W	Jahr		65	99 11.8	15.8
HK	Haematokrit	%	M	Jahr		18	64 39.5	50.5
HK	Haematokrit	%	M	Jahr		65	99 37	49
HK	Haematokrit	%	W	Jahr		12	49 35.5	45
HK	Haematokrit	%	W	Jahr		50	99 35.5	45.5
IG	Immature Granulozyten	%	AL	Jahr		0	99 0	0.6
IGAB	Immature Granulozyten (absolut)	G/l	AL	Jahr		0	99 0	0.06
IPF	Immature Thrombozyten	%	M	Jahr		0	99 0.8	6.3
IPF	Immature Thrombozyten	%	W	Jahr		0	99 0.8	6.2
IRF	Immature Retikulozyten	%	AL	Jahr		0	99 1.6	10.5

Stand: 15.01.2015


CODE	BESCHREIBUNG	EINHEIT	GESCHLECHT	ZEITRAUM VON	BIS	NORMVON	NORMBIS
LEUK	Leukozyten	G/l	AL	Jahr	18	64 3.9	10.2
LEUK	Leukozyten	G/l	AL	Jahr	65	99 3.6	10.5
LYMAB	Lymphozyten (absolut)	G/l	AL	Jahr	18	64 1.1	4.5
LYMAB	Lymphozyten (absolut)	G/l	AL	Jahr	65	99 1.1	4
MBAS	Basophile	%	AI	Jahr	4	99 0	1.75
MBAS	Basophile	%	AI	Jahr	4	99 0	1.75
MBASAB	Basophile (abs.)	G/l	AL	Jahr	12	99 0	0.2
MCH	MCH	pg	AL	Jahr	14	30 27.5	36.5
MCH	MCH	pg	AL	Jahr	18	64 27	33.5
MCH	MCH	pg	AL	Jahr	65	99 27	34
MCHC	MCHC	g/dl	AL	Jahr	12	99 31.5	36
MCV	MCV	fl	AL	Jahr	18	64 80	99
MCV	MCV	fl	AL	Jahr	65	99 80	101
MEO	Eosinophile	%	AL	Jahr	4	99 0.5	5.5
MEO	Eosinophile	%	AL	Jahr	4	99 0.5	5.5
MEOAB	Eosinophile (abs.)	G/l	AL	Jahr	18	99 0.02	0.5
MLYM	Lymphozyten	%	AL	Jahr	15	99 20	44
MLYM	Lymphozyten	%	AL	Jahr	15	99 20	44
MLYMAB	Lymphozyten (abs.)	G/l	AI	Jahr	18	64 1.1	4.5
MLYMAB	Lymphozyten (abs.)	G/l	AL	Jahr	65	99 1.1	4
MMON	Monozyten	%	AL	Jahr	18	99 2	9.5
MMON	Monozyten	%	AL	Jahr	18	99 2	9.5
MMONAB	Monozyten (abs.)	G/l	AL	Jahr	15	99 0.1	0.9
MNK	NK-Zellen	%	AL	Jahr	0	99 0	10
MNK	NK-Zellen	%	AL	Jahr	0	99 0	10
MONAB	Monozyten (absolut)	G/l	AL	Jahr	15	99 0.1	0.9
MPV	MPV	fl	AL	Jahr	0	99 6	12
MSEG	Neutr. Segmentkernige	%	AL	Jahr	18	99 40	70
MSEG	Neutr. Segmentkernige	%	AL	Jahr	18	99 40	70
MSEGAB	Neutr. Segmentk. (abs.)	G/l	AL	Jahr	18	99 1.7	7.2
MSTA	Neutr. Stabkernige	%	AL	Jahr	15	99 0.5	10
MSTA	Neutr. Stabkernige	%	AL	Jahr	15	99 0.5	10
MSTAAB	Neutr. Stabk. (abs.)	G/l	AL	Jahr	12	99 0	1.1
NEUAB	Neutrophile (absolut)	G/l	AL	Jahr	18	64 1.5	7.7
NEUAB	Neutrophile (absolut)	G/l	AL	Jahr	65	99 1.5	7.7

Stand: 15.01.2015

CODE	BESCHREIBUNG	EINHEIT	GESCHLECHT	ZEITRAUM VON	BIS	NORMVON	NORMBIS
PPMN	Granulozyten i.PLF	/µl	AL	Jahr	0	99	150
PRBC	Erythrozyten i.PLF	/µl	AL	Jahr	0	99	1000
PTC	Gesamtzellzahl i.PLF	/µl	AL	Jahr	0	99	300
PWBC	Leukozyten i.PLF	/µl	AL	Jahr	0	99	300
RDW	Erythrozytenverteil.breite	%	M	Jahr	0	99 11.5	15
RDW	Erythrozytenverteil.breite	%	W	Jahr	0	99 11.5	15
RETAB	Retikulozyten (absolut)	G/l	AL	Jahr	18	99 25	105
RETHE	Retikulozyten Hb	pg	AL	Jahr	0	99 28	35
RETI	Retikulozyten	%	AL	Jahr	18	99 0.5	2
SYMN	Lymphozyten/Monozyten i.SYN	/µl	AL	Jahr	0	99	80
SYPMN	Granulozyten i.SYN	/µl	AL	Jahr	0	99	10
SYRBC	Erythrozyten i.SYN	/µl	AL	Jahr	0	99	5000
SYTC	Gesamtzellzahl i.SYN	/µl	AL	Jahr	0	99	100
SYWBC	Leukozyten i.SYN	/µl	AL	Jahr	0	99	100
THRO	Thrombozyten	G/l	AL	Jahr	18	64 150	370
THRO	Thrombozyten	G/l	AL	Jahr	65	99 160	370
THROF	Thrombozyten (FI)	G/l	AL	Jahr	18	64 150	370
THROF	Thrombozyten (FI)	G/l	AL	Jahr	65	99 160	370
VLYM	Lymphozytenvariante !!!	G/l	AL	Jahr	0	99 0	0

Stand: 15.01.2015

9.6 CRP, Leistungsverzeichnis Uniklinik Bonn (LV_CRP)

 universitäts klinikum bonn Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie -Zentrallabor-	Leistungsverzeichnis	Version: 3 gültig ab: 01.09.2014 Revision: 08.08.2016
	LV_CRP	Intranet Seite 1 von 3

1. Klinische Indikation

Analyt: CRP (C-reaktives Protein)


Bei CRP handelt es sich um eines der „Akutphasen“- Proteine, deren Serum bzw. Plasmakonzentrationen bei allgemeinen unspezifischen Reaktionen auf infektiöse und nicht infektiöse entzündliche Prozesse ansteigen. CRP wird in der Leber synthetisiert und liegt normalerweise im Serum oder Plasma nur in Spuren vor. Bei verschiedenen Krankheitszuständen, die zu Gewebeschäden, Infektionen oder akuten Entzündungen führen, können die CRP- Werte auf 20 bis 500 mg/l ansteigen. Da erhöhte CRP- Werte immer mit pathologischen Veränderungen verbunden sind, liefert die CRP- Methode wertvolle Informationen für die Diagnose, Therapie und Überwachung entzündlicher Prozesse und der damit zusammenhängenden Krankheiten. Erhöhte CRP- Konzentrationen sind unspezifisch und dürfen nur im Rahmen einer vollständigen klinischen Anamnese interpretiert werden.

Indikationen:

- Diagnostik und Verlaufskontrolle akuter Entzündungen
- Erfassung infektiöser Komplikationen nach OPs
- Kontrolle infektionsgefährdeter Patienten
- Orientierende Unterscheidung bakterieller und viraler Infektionen
- Therapiekontrolle bei antibiotischen und antiinflammatorischen Maßnahmen
- Orientierende Unterscheidung von M.Crohn und Colitis ulcerosa
- Erkennung intrauteriner Entzündungen bei vorzeitigem Blasensprung

	Erstellt von:	Geprüft von:	Freigegeben von:
Name	Doreen Grun	Berndt Zur	Birgit Stoffel-Wagner
Datum	01.09.2014	01.09.2014	01.09.2014

Gedruckt: 05.01.2016 12:57:49, Andreas Grigull

 universitäts klinikumbonn Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie -Zentrallabor-	Leistungsverzeichnis	Version: 3 gültig ab: 01.09.2014 Revision: 08.08.2016
	LV_CRP	Intranet Seite 2 von 3

2. Anforderung / Befundmitteilung

Anforderungsformular	Laboranforderungskarte des Zentrallabors oder Lauris Laboranforderungssystem
DKGNT-Nummer /-Punkte	3741 / 200
Probenart, -volumen	Serum, Monovette braun, mind. 1 ml.
Versand	ungekühlt bis 1 Tag
Nachforderung nach Probengewinnung	3 Tage
Häufigkeit der Untersuchung	tägl. 24 h
Befundung	nach Validation über KAS und / oder Netzdruck bzw. Fax

3. Anforderungen an das Untersuchungsgut

3.1 Anforderung an die Patientenvorbereitung

Die Blutentnahme sollte möglichst am nüchternen Patienten oder nach einem leichten Frühstück erfolgen.

3.2 Entnahme, Transport

Die Dauer der Stauung sollte 30-60 Sekunden nicht übersteigen. Nach erfolgreicher Punktion ist die Stauung zu lösen und das Blut ohne zu schnelles Aufziehen zu entnehmen.

Bei einer Blutentnahme von Serum-, EDTA-, Citratröhrchen muss das Serumröhrchen immer als erstes abgenommen werden, um eine Kontamination mit den Inhaltsstoffen der anderen beiden Röhrchen zu vermeiden.

Blutentnahmen aus Kathetern und Venenverweilkanülen sollten vermieden werden. Muss aus einem Katheter abgenommen werden, wird der Katheter zweimal mit je 5 ml physiologischer Kochsalzlösung durchgespült, 2 ml Blut sind zu verwerfen und erst dann kann die Blutentnahme für die Analytik erfolgen.


Die Proben sind schnellst möglich in das Labor zu transportieren.

4. Prinzip des Untersuchungsverfahrens

4.1 Methode und Prinzip und Kurzbeschreibung der Ergebnisberechnung

Messverfahren: Immunnephelometrie.

Mit monoklonalen Antikörpern beschichtete Polystyrolpartikel, die spezifisch auf humanes CRP reagieren, bilden beim Mischen Aggregate mit dem CRP einer Patientenprobe. Diese Aggregate streuen das eingestrahlte Licht. Die Intensität des Streulichts ist proportional zur

 universitäts klinikumbonn Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie -Zentrallabor-	Leistungsverzeichnis	Version: 3 gültig ab: 01.09.2014 Revision: 08.08.2016
	LV_CRP	Intranet Seite 3 von 3

Konzentration des jeweiligen Proteins in der Probe. Die Auswertung erfolgt durch Vergleich mit einem Standard bekannter Konzentration.

Auskünfte zur Messunsicherheit erteilen wir auf Anfrage, damit die medizinische Interpretation labordiagnostischer Ergebnisse sinnvoll und patientenorientiert erfolgen kann. (siehe Homepage, Rubrik Qualitätsmanagement)

Reagenz: CRP Flex® reagent cartridge, Siemens Healthcare Diagnostics GmbH

Gerät: Dimension Vista® System, Siemens Healthcare Diagnostics GmbH

4.1 Mögliche Störfaktoren und Fehlerquellen

Trübungen und Partikel in den Proben können die Bestimmung stören. Deshalb sollten Proben, die Partikel enthalten, vor der Bestimmung zentrifugiert werden. Lipämische oder trübe Proben, die durch Zentrifugieren (10 Minuten bei etwa 15 000 x g) nicht geklärt werden können, dürfen nicht verwendet werden.

5. Referenzbereiche

< 3 mg/l

Quelle: Beipackzettel des Herstellers

9.7 Bestimmung der CRP-Konzentration, CRP-Methode (Siemens)

REF K7032

SIEMENS

Dimension Vista® System
Flex® reagent cartridge

CRP

Ausgabedatum 2011-03

C-reaktives Protein

Verwendungszweck: Die CRP-Methode ist ein *in-vitro*-Diagnostikum zur quantitativen Bestimmung von C-reaktivem Protein (CRP) in Humanserum und Heparinplasma mit dem Dimension Vista® System. Bei Akutphasenreaktionen werden erhöhte Konzentrationen einer Reihe von Plasmaproteinen, darunter des C-reaktiven Proteins, beobachtet. CRP-Messungen sind hilfreich für den Nachweis und die Beurteilung von Infektionen, Gewebeverletzungen und Entzündungen.

Zusammenfassung: Bei CRP handelt es sich um eines der „Akute-Phase“-Proteine, deren Serum- bzw. Plasmakonzentrationen bei allgemeinen unspezifischen Reaktionen auf infektiöse und nicht infektiöse entzündliche Prozesse ansteigen. CRP wird in der Leber synthetisiert und liegt normalerweise im Serum oder Plasma nur in Spuren vor.

Bei verschiedenen Krankheitszuständen, die zu Gewebeschäden, Infektionen oder akuten Entzündungen führen, können die CRP-Werte auf 20 bis 500 mg/l ansteigen¹. Da erhöhte CRP-Werte immer mit pathologischen Veränderungen verbunden sind, liefert die CRP-Methode wertvolle Informationen für die Diagnose, Therapie und Überwachung entzündlicher Prozesse und der damit zusammenhängenden Krankheiten^{2,3,4}. Erhöhte CRP-Konzentrationen sind unspezifisch und dürfen nur im Rahmen einer vollständigen klinischen Anamnese interpretiert werden.

Grundlagen des Verfahrens: Mit monoklonalen Antikörpern beschichtete Polystyrolpartikel, die spezifisch auf humanes CRP reagieren, werden beim Vermischen mit einer CRP-haltigen Probe aggregiert. Diese Aggregate streuen das eingestrahle Licht. Die Intensität des Streulichts ist proportional zur Konzentration des jeweiligen Proteins in der Probe. Die Auswertung erfolgt durch Vergleich mit einem Standard bekannter Konzentration.

Reagenzien

Zellen ^{a,b}	Form	Bestandteil	Konzentration ^c	Quelle
1 - 8	Flüssig	CRP-Zusatzreagenz: Phosphatpuffer; Polidocanol	1,9 g/l	
9 - 12	Flüssig	CRP-Reagenz: Polystyrolpartikel; Monoklonale Antikörper	1 g/l 13 mg/l	Maus

a) Die Zellen sind vom breiten Ende der Kassette aus durchgehend nummeriert.

b) Enthalten Konservierungsmittel.

c) Nominalwert pro Zelle in einer Kassette.

Vorsichtsmaßnahmen:

Enthält Natriumazid (< 0,1 %) als Konservierungsmittel. Natriumazid kann mit kupfer- oder bleihaltigen Abflussrohren explosive Verbindungen eingehen. Entsorgen Sie bitte ordnungsgemäß entsprechend den örtlichen Richtlinien.

Enthält Material menschlichen Ursprungs.

Jede individuelle Blutspende wurde mit negativem Befund auf humane Immundefizienz-Viren (HIV 1 und 2, Hepatitis B-Viren (HBV) und Hepatitis C-Viren (HCV) getestet. Die eingesetzten Teste entsprachen entweder den Anforderungen der EU Richtlinie über *In-vitro*-Diagnostika oder waren von der FDA zugelassen. Da kein Test mit völliger Sicherheit die Abwesenheit von Infektionserregern garantieren kann, sollten alle Produkte mit humanen Bestandteilen mit angemessener Sorgfalt behandelt werden.

Gebrauchte Küvetten enthalten menschliche Körperflüssigkeiten; die Küvetten mit der entsprechenden Vorsicht handhaben; Hautkontakt oder Verschlucken vermeiden.

Nur zur *in-vitro*-diagnostischen Anwendung.

Reagenz Vorbereitung:

Alle Reagenzien sind flüssig und gebrauchsfertig.

Lagerung: 2 - 8 °C.

Verfallsdatum: Verfallsdatum einzelner ungeöffneter Reagenzkassetten siehe Umverpackung.

Versiegelte Zellen sind im Gerät 90 Tage lang stabil.

Stabilität geöffneter Zellen: 21 Tage für Zellen 1 - 12.

Probengewinnung und Probenvorbereitung:

Empfohlene Probenarten: Serum oder Heparinplasma.

Serum und Plasma können mit den empfohlenen Verfahren zur Gewinnung von diagnostischen Blutproben durch Venenpunktion gewonnen werden⁵.

Anweisungen zur Verwendung der Probenentnahmeverrichtung und zur Probenverarbeitung beachten⁶.

Für Serum sollte vor dem Zentrifugieren eine vollständige Gerinnung abgewartet werden. Das Serum oder Plasma sollte so schnell wie möglich physikalisch von den Zellen getrennt werden, spätestens aber zwei Stunden nach der Probengewinnung⁷.

Es sollten möglichst frische (maximal sieben Tage bei 2 - 8 °C aufbewahrt) oder gefroren gelagerte Proben eingesetzt werden. Proben können unter -20 °C bis zu acht Monate⁸ lang aufbewahrt werden, wenn sie maximal 24 Stunden nach Probenahme eingefroren werden und wiederholtes Auftauen und Einfrieren vermieden wird. Lipämische oder tiefgefrorene Proben, die nach dem Auftauen eine Trübung aufweisen, müssen vor dem Test durch Zentrifugation geklärt werden (10 Minuten bei etwa 15 000 x g). Die Proben sollten frei von Partikeln sein.

Testverfahren

Inhalt der Handelspackung

CRP Flex® reagent cartridge, Kat.-Nr. K7032

Zusätzlich benötigte Materialien

PROT2 CAL, Kat.-Nr. KC780
Systemverdünnungslösung, Kat.-Nr. KS804
N Diluens, Kat.-Nr. OUMT05
Qualitätskontrollmaterialien, z. B.:
PROT2 CON L, Kat.-Nr. KC785
PROT2 CON H, Kat.-Nr. KC787

Testschritte

Probennahme, Reagenzzugabe, Mischen und Bearbeitung werden vom Dimension Vista® System automatisch durchgeführt. Genaue Informationen zu diesen Vorgängen entnehmen Sie bitte dem Dimension Vista® Bedienungshandbuch.

Testbedingungen

Initiale Probenverdünnung	1:20
Verdüntes Probenvolumen (pipettiert in Küvette)	1,37 µl
Diluens Volumen	118 µl
CRP-Reagenz	27,3 µl
Temperatur	37,0 °C
Reaktionszeit	5 Minuten 50 Sekunden
Wellenlänge	840 nm
Messverfahren	Nephelometrisch

Kalibration

PROT2 CAL, Kat.-Nr. KC780
7 Level, n = 3
mg/dl [mg/l]^d

(mg/dl x 10) = [mg/l]
0,012, 0,025, 0,056, 0,111, 0,222, 0,50, 1,0 mg/dl
[0,12, 0,25, 0,56, 1,11, 2,22, 5,0, 10,0 mg/l]

Multiplizieren Sie den Kalibrations-Level mit der Probenverdünnung, um den Analytischen Messbereich zu erhalten.

Um Kalibrator-Level zu erhalten, die den Messbereich abdecken, wird PROT2 CAL automatisch vom Gerät mit Systemverdünnungslösung auf die folgenden Verdünnungen verdünnt:

Level 1: Verdünnung 1:162

Level 2: Verdünnung 1:81

Level 3: Verdünnung 1:36

Level 4: Verdünnung 1:18

Level 5: Verdünnung 1:9

Level 6: Verdünnung 1:4

Level 7: Verdünnung 1:2

Kalibrationshäufigkeit

Alle 45 Tage für jede Charge

Basierend auf der Überprüfung einer akzeptierten Kalibration kann das Kalibrationsintervall ausgedehnt werden.

Eine neue Kalibration ist erforderlich:

- Für jede neue Charge von Flex® reagent cartridges
- Nach größeren Wartungs- oder Servicemaßnahmen, nach Maßgabe der Kontrollergebnisse
- Nach Maßgabe der Qualitätskontrollverfahren des Labors
- Nach Maßgabe behördlicher Vorschriften

d) Systeme International d'Unités [SI-Einheiten] stehen in Klammern.

Qualitätskontrolle

Für die Durchführung der Qualitätskontrolle sind behördliche Vorgaben oder Akkreditierungsanforderungen maßgebend. Sofern nicht anders vorgegeben, analysieren Sie mindestens einmal im täglichen Gebrauch mindestens zwei Level eines Qualitätskontrollmaterials (QC-Materials) mit bekannter C-reaktives Protein-Konzentration, z. B. PROT2 CON L oder H.

Wenn die ermittelten Ergebnisse außerhalb des akzeptablen Bereichs liegen, befolgen Sie die laborinternen QC-Bestimmungen.

Ergebnisse: Das Gerät berechnet die Konzentration von C-reaktives Protein in mg/dl [mg/l] nach dem Berechnungsschema, das im Dimension Vista® Bedienungshandbuch dargestellt ist.

Resultate dieses Tests sollten stets in Verbindung mit der Vorgeschichte des Patienten, dem klinischen Bild und anderen Untersuchungsergebnissen interpretiert werden.

Analytischer Messbereich (AMR): 0,29 - 19 mg/dl [2,90 - 190 mg/l]

Dies ist der Messbereich für die anfängliche 1:20-Verdünnung von Proben, die vom Gerät automatisch verarbeitet werden. Wenn die Messergebnisse außerhalb des ersten Messbereichs liegen, kann die Bestimmung mit einer höher verdünnten Probe wiederholt werden.

Weitere Informationen zu Wiederholungsmessungen mit anderen Verdünnungen entnehmen Sie bitte dem Dimension Vista® Bedienungshandbuch.

- Proben mit Ergebnissen von über 19,0 mg/dl [190 mg/l] können mit einer höheren Verdünnung erneut analysiert werden.
- Ergebnisse kleiner 0,29 mg/dl [2,90 mg/l] werden vom Gerät als „kleiner 0,29 mg/dl“ ausgegeben.

Grenzen des Verfahrens

Trübungen und Partikel in den Proben können die Bestimmung stören. Deshalb sollten Proben, die Partikel enthalten, vor der Bestimmung zentrifugiert werden. Lipämische oder trübe Proben, die durch Zentrifugation (10 Minuten bei etwa 15 000 x g) nicht geklärt werden können, dürfen nicht verwendet werden.

Aufgrund von Matrixeffekten können für Kontroll- und Ringversuchsproben unterschiedliche Ergebnisse in Abhängigkeit von der verwendeten Bestimmungsmethode resultieren. Es kann daher notwendig sein, die Bewertung dieser Ergebnisse an methodenspezifischen Zielwerten vorzunehmen.

Das integrierte Meldesystem des Geräts verfügt über Markierungen und Kommentare, die Informationen zu Verarbeitungsfehlern des Geräts, Gerätestatusinformationen und Informationen zu möglichen Fehlern bei C-reaktives Protein-Ergebnissen enthalten. Näheres zur Bedeutung der Markierungen und Kommentare entnehmen Sie bitte dem Dimension Vista® Bedienungshandbuch. Berichte, die Markierungen und/oder Kommentare enthalten, sollten gemäß den Verfahrensanweisungen Ihres Labors behandelt und nicht weitergegeben werden.

Patientenproben können heterophile Antikörper enthalten, die in Immunoassays zu falsch erhöhten oder falsch erniedrigten Ergebnissen führen können. Diese Methode wurde so entwickelt, dass die Einflüsse durch heterophile Antikörper auf ein Minimum reduziert werden*. Dennoch kann eine vollständige Unterdrückung dieser Einflüsse nicht bei allen Patientenproben garantiert werden. Ein Resultat, das im Widerspruch zum klinischen Bild oder den Vorwerten eines Patienten steht, sollte daher mit entsprechendem Vorbehalt interpretiert werden.

Überschreitet ein Ergebnis die Obergrenze des erweiterten Messbereichs, kann die Messung nach einer manuellen Verdünnung wiederholt werden.

Manuelle Verdünnung: Verdünnen Sie die Probe mit N Diluents, um Ergebnisse innerhalb des Analytischen Messbereichs zu erhalten. Geben Sie am Gerät den Verdünnungsfaktor ein, und wiederholen Sie den Test. Die Ergebnisse werden mit dem Verdünnungsfaktor multipliziert.

Erwartete Werte: unter 0,30 mg/dl [3,00 mg/l]

Dieser Referenzbereich gilt für Serumproben gesunder Erwachsener^{4,10}.

Weil CRP ein unspezifischer Marker für eine Vielzahl von Krankheitsprozessen ist, gelten je nach klinischer Indikation verschiedene Referenzbereiche. Außerdem wirken sich je nach Population noch zahlreiche weitere Faktoren auf den Referenzbereich aus. Jedes Labor sollte seine eigenen erwarteten Werte für CRP mit dem Dimension Vista® System ermitteln.

Maximal beobachtete Wiederholbarkeit

Die maximal zu erwartenden Standardabweichungen (SA) für die Wiederholbarkeit (Präzision in der Serie) mit n = 5 Wiederholungsmessungen bei den folgenden nominalen CRP-Konzentrationen betragen:

CRP-Konzentration	Maximal akzeptable SA
1,25 mg/dl [12,50 mg/l]	0,239 mg/dl [2,39 mg/l]
5,00 mg/dl [50,00 mg/l]	0,768 mg/dl [7,68 mg/l]

Wenn die maximal akzeptable Standardabweichung überschritten wird, kann eine Systemfunktionsstörung vorliegen.

Spezifische Leistungscharakteristika

Die folgenden Daten stellen typische Leistungsmerkmale für das Dimension Vista® System dar.

Präzision^{11a}

Material	Mittelwert		Standardabweichung mg/dl [mg/l] (% VK)					
	mg/dl	[mg/l]	Wiederholbarkeit		Intra-Labor			
PROT2 CON L	1.191	[11.911]	0.057	[0.57]	(4.8)	0.072	[0.72]	(6.0)
PROT2 CON H	4.947	[49.47]	0.183	[1.83]	(3.7)	0.214	[2.14]	(4.3)
Serumpool	0.569	[5.69]	0.030	[0.30]	(5.3)	0.038	[0.38]	(6.7)
Serumpool	4.479	[44.79]	0.217	[2.17]	(4.9)	0.232	[2.32]	(5.2)
Serumpool	17.67	[176.7]	0.65	[6.5]	(3.7)	0.68	[6.8]	(3.8)

e) CLSI EP5-A2 wurde angewandt. Es wurden 20 Tage lang jeden Tag zwei separate Durchläufe mit zwei Proben für jedes Probenmaterial analysiert.

Methodenvergleich¹²

Vergleichsmethode	Regressionsstatistik ¹			n
	Steigung	Achsenabschnitt	Korrelationskoeffizient	
CRP am BN ProSpec® System	0.985	-0.0353 [-0.353]	0.997	140 ^a

f) CLSI EP9-A2 wurde angewandt. Die lineare Regressionsgerade wurde mit der Passing-Bablok-Methode angepasst.

g) Der Bereich der CRP-Werte in der Korrelationsstudie lag zwischen 0,336 mg/dl und 18,276 mg/dl [3,36 mg/l und 182,76 mg/l].

Spezifität

HIL-Interferenz

Die CRP-Methode wurde nach CLSI EP7-A2 auf mögliche Interferenz evaluiert¹³. Die Abweichung berechnet sich aus dem Werteunterschied zwischen der Kontrollprobe (ohne Störsubstanz) und der Testprobe (mit Störsubstanz) in Prozent. Eine Abweichung von über 10 % wird als Interferenz bewertet.

Gestörte Substanz	Substanzkonzentration	CRP mg/dl [mg/l]	Systematischer Fehler* %
Hämoglobin (Hämolyt)	1000 mg/dl [0.155 mmol/l]	1.368 [13.68]	-1
Bilirubin (unkonjugiert)	60 mg/dl [1026 µmol/l]	1.370 [13.70]	-6
Bilirubin (konjugiert)	60 mg/dl [1026 µmol/l]	1.370 [13.70]	-1
Lipämie	Siehe Abschnitt „Probengewinnung und Probenvorbereitung“		

* **Ermittelte Analytkonzentrationen sollten nicht anhand dieses systematischen Fehlers korrigiert werden.**

Nicht störende Substanzen

Die folgenden Substanzen haben keinen Einfluss auf die CRP-Methode, wenn sie in Serum und Plasma in den genannten Konzentrationen enthalten sind. Ungenauigkeiten (Abweichungen) aufgrund dieser Substanzen belaufen sich auf unter 10 % bei einer CRP-Konzentration von 0,309 mg/dl bis 11,239 mg/dl [3,09 mg/l bis 112,39 mg/l].

Substanz	Testkonzentration	SI-Einheiten
Acetaminophen	0,025 mg/dl	1,66 µmol/l
Amikacin	15 mg/dl	256 µmol/l
Ammoniumheparin	3 U/ml	3000 U/l
Ampicillin	3,3 mg/dl	152 µmol/l
Ascorbinsäure	5 mg/dl	227 µmol/l
Koffein	6 mg/dl	308 µmol/l
Carbamazepin	3 mg/dl	127 µmol/l
Chloramphenicol	5 mg/dl	155 µmol/l
Chlordiazepoxid	1 mg/dl	33,3 µmol/l
Chlorpromazin	0,2 mg/dl	6,27 µmol/l
Cholesterin	500 mg/dl	12,9 mmol/l
Cimetidin	2 mg/dl	79,2 µmol/l
Kreatinin	30 mg/dl	2652 µmol/l
Dextran 40	6000 mg/dl	1500 µmol/l
Diazepam	0,5 mg/dl	17,0 µmol/l
Digoxin	5 ng/ml	6,15 nmol/l
Erythromycin	6 mg/dl	81,6 µmol/l
Ethanol	400 mg/dl	86,8 mmol/l
Ethosuximid	25 mg/dl	1770 µmol/l
Furosemid	6 mg/dl	181 µmol/l
Gentamicin	12 mg/dl	251 µmol/l
Ibuprofen	50 mg/dl	2425 µmol/l
Immunglobulin G (IgG)	5 g/dl	50 g/l
Lidocain	1,2 mg/dl	51,2 µmol/l
Lithiumchlorid	2,3 mg/dl	3,2 mmol/l
Lithiumheparin	3 U/ml	3000 U/l
Nikotin	0,1 mg/dl	6,2 µmol/l
Penicillin G	25 U/ml	25000 U/l
Pentobarbital	8 mg/dl	354 µmol/l
Phenobarbital	10 mg/dl	431 µmol/l
Phenytin	5 mg/dl	198 µmol/l
Primidon	4 mg/dl	183 µmol/l
Propoxyphen	0,2 mg/dl	4,91 µmol/l
Protein, Albumin	6 g/dl	60 g/l
Rheumafaktoren	500 IU/ml	500 IU/ml
Salicylsäure	60 mg/dl	4,34 mmol/l
Natriumheparin	3 U/ml	3000 U/l
Theophyllin	4 mg/dl	222 µmol/l
Harnstoff	500 mg/dl	83,3 mmol/l
Harnsäure	20 mg/dl	1190 µmol/l
Valproinsäure	50 mg/dl	3467 µmol/l

Hook-Effekt

Die CRP-Methode zeigt bei Werten bis zu 134,79 mg/dl [1347,9 mg/l] keinen Hook-Effekt.

Wiederfindung

Die Wiederfindung des Referenzmaterials ERM®-DA470 (CRM 470) liegt bei 90,7 bis 96,5 % mit einer mittleren Wiederfindung von 94,1 %.

Nachweisgrenze: 0,29 mg/dl [2,90 mg/l]

Die Nachweisgrenze ist die untere Grenze des Nachweisbereichs für CRP.

Literatur: Siehe Verzeichnis im Anhang.

Symbol Schlüssel: Siehe Verzeichnis im Anhang.

Dimension Vista®, Dimension®, Flex® und BN ProSpec® sind Warenzeichen von Siemens Healthcare Diagnostics.

ERM® ist die eingetragene Marke für Europäische Referenzmaterialien.

Bibliography/Literatur/Références bibliographiques/Bibliografia/Bibliografía:

1. Kushner I, Rzewnicki DL. The acute phase response: general aspects. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994;8:313-30.
2. Dixon JS, Bird HA, Sitton NG, et al. C-reactive protein in the serial assessment of disease activity in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheum* 1984;13:39-44.
3. Hind CRK, Pepys MB. The role of serum C-reactive (CRP) measurement in clinical practice. *Int Med* 1984;5:112-51.
4. van Leeuwen M, van Rijswijk MH. Acute phase proteins in monitoring of inflammatory disorders. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994;8:531-52.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Procedures for the collection of diagnostic blood specimens by venipuncture: Approved Standard-Sixth Edition. CLSI document H3-A6 (ISBN 1-56238-650-6). CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2007.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Tubes and additives for venous and capillary blood specimen collection: Approved Standard-Sixth Edition. CLSI document H1-A6 (ISBN 1-56238-740-5). CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2010.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Procedures for the handling and processing of blood specimens for common laboratory tests: Approved Guideline-Fourth Edition. CLSI document H18-A4 (ISBN 1-56238-724-3). CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2010.
8. Kricka LJ. Human anti-animal antibody interference in immunological assays. *Clin Chem* 1999; 45:942-956.
9. Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, et al. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly. Results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1121-7.
10. Macy EM, Hayes TE, Tracy RP. Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: implications for reference intervals and epidemiological applications. *Clin Chem* 1997;43:52-8.
11. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Evaluation of precision performance of quantitative measurement methods: Approved Guideline-Second Edition. CLSI document EP5-A2 (ISBN 1-56238-542-9). CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2004.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Method comparison and bias estimation using patient samples: Approved Guideline-Second Edition. CLSI document EP9-A2 (ISBN 1-56238-472-4). CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2002.
13. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Interference testing in clinical chemistry: Approved Guideline-Second Edition. CLSI document EP7-A2 (ISBN 1-56238-584-4). CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2005.
14. Schreiber W, Rausch S, Lammers M. Choice of specimen for immunonephelometric protein assays. *Clin Chim Acta* 2005;355:S407.


Symbols Key
Symbolschlüssel
Explication des Symboles
Interpretazione simboli
Clave de los Símbolos

	Do not reuse / Nicht zur Wiederverwendung / Ne pas réutiliser / Non riutilizzare / No reutilizar
EXP <small>COY-MM-DD</small>	Use By / Verwendbar bis / Utiliser jusque / Utilizzare entro / Fecha de caducidad
LOT	Batch Code / Chargenbezeichnung / Code du lot / Codice del lotto / Código de lote
REF	Catalogue Number / Bestellnummer / Référence du catalogue / Numero di catalogo / Número de catálogo
	Caution, consult accompanying documents / Achtung, Begleiddokumente beachten / Attention voir notice d'instructions / Attenzione, vedere le istruzioni per l'uso / Atención, ver instrucciones de uso
	Manufacturer / Hersteller / Fabricant / Fabricante / Fabricante
EC REP	Authorized Representative in the European Community / Bevollmächtigter in der Europäischen Gemeinschaft / Mandataire dans la Communauté européenne / Mandatario nella Comunità Europea / Representante autorizado en la Comunidad Europea
	Contains sufficient for <n> tests / Inhalt ausreichend für <n> Tests / Contenu suffisant pour "n" tests / Contenido suficiente per "n" saggi / Contenido suficiente para <n> ensayos
IVD	In Vitro Diagnostic Medical Device / In-Vitro-Diagnostikum / Dispositif médical de diagnostic in vitro / Dispositivo medico-diagnostico in vitro / Producto sanitario para diagnóstico in vitro
	Temperature Limitation / Temperaturbegrenzung / Limites de température / Limiti di temperatura / Limite de temperatura
	Consult Instructions for Use / Gebrauchsanweisung beachten / Consulter les instructions d'utilisation / Consultare le istruzioni per l'uso / Consulte las instrucciones de uso
	Non-sterile / Nicht steril / Non stérile / Non sterile / No estéril
CE	CE Mark / CE Zeichen / Marquage CE / Marchio CE / Marca CE
CONTENTS	Contents / Inhalt / Contenu / Contenido / Contenido
	Reconstitution Volume / Rekonstitutionsvolumen / Volume de reconstitution / Volume di ricostituzione / Volumen de reconstitución
LEVEL	Level / Konzentration / Niveau / Livello / Nivel

2006-06_EFIGS

© 2009 Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH.
 All rights reserved.

9.8 Kleines Blutbild, Leistungsverzeichnis Uniklinik Bonn (LV_KBB)

 universitäts klinikum bonn Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie -Zentrallabor-	Leistungsverzeichnis	Version: 5 gültig ab: 04.09.2014 Revision: 11.08.2016
	LV_KBB	Intranet Seite 1 von 7

1. Klinische Indikation

Analyt: Kleines Blutbild

- Allgemeines Screening
- Anämie-, Leukämiediagnostik und andere hämatologische Fragestellungen
- Infektdiagnostik
- Verlaufsbeurteilung und Therapieüberwachung der genannten Störungen wie auch unter Immunsuppression, medikamentöser Therapie, Blutproduktsubstitution etc.

2. Anforderung / Befundmitteilung


Anforderungsformular	Laboranforderungskarte des Zentrallabors oder Lauris Laboranforderungssystem
DKGNT-Nummer /-Punkte	3550 / 60
Probenart, -volumen	EDTA-Vollblut, Monovette rot, 1,3 ml
Versand	Ungekühlt bis 4 h
Nachforderung nach Probengewinnung	Bis 4 h
Häufigkeit der Untersuchung	täglich 24 h
Befundung	nach Validation über KAS und / oder Netzdruck bzw. Fax

3. Anforderungen an das Untersuchungsgut

3.1 Anforderung an die Patientenvorbereitung

Die Blutentnahme erfolgt optimal am nüchternen, liegenden Patienten nach 15minütiger Ruhe. Änderungen der Körperlage (Auswirkungen des hydrostatischen Drucks) oder körperliche Leistung beeinflussen vor allem die Konzentrationen der Blutzellen. Blutentnahmen nach Mahlzeiten können mit einer Lipämie einhergehen.

	Erstellt von:	Gepprüft von:	Freigegeben von:
Name	Martina Schmidt	Berndt Zur	Birgit Stoffel-Wagner
Datum	03.09.2014	03.09.2014	04.09.2014

 universitäts klinikumbonn Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie -Zentrallabor-	Leistungsverzeichnis	Version: 5 gültig ab: 04.09.2014 Revision: 11.08.2016
	LV_KBB	Intranet Seite 2 von 7

3.2 Entnahme, Transport

Die Venenstauung vor der Blutentnahme sollte möglichst kurz sein. Stauung von mehr als 2 Minuten resultiert in einem Anstieg der Zellzahlen von ca. 10% durch Abpressen von Plasma in das Gewebe (falsch hoher Hämatokrit und Veränderung der daraus berechneten Größen). Protrahiertes oder zu starkes Stauen, forcierte Aspiration sowie nicht sofortiges Schwenken des Röhrchens nach der Blutentnahme können zu Hämolyse oder Gerinnung der Probe führen. Bei Blutentnahme aus liegenden Venenkathetern sollte der Katheter zweimal mit je 5 ml physiol. NaCl durchgespült werden, 2 ml Blut sind zu verwerfen und erst dann kann die Blutentnahme für die Analytik erfolgen.

Proben sollten innerhalb von 4-8 Stunden zum Labor transportiert und analysiert werden. Bei älteren Proben kann es zu einer Schwellung der Erythrozyten mit Auswirkung auf die Bestimmung von MCV, MCHC und Hämatokrit kommen. Bei längerem Transport sollte die Probe auf 2-8°C gekühlt werden.

4. Prinzip des Untersuchungsverfahrens

4.1 Methode, Prinzip und Kurzbeschreibung der Ergebnisberechnung

Der Hämatologie-Analyzer Sysmex XN9000 arbeitet mit dem Prinzip der Fluoreszenz-Durchflusszytometrie, der Widerstandsmessmethode und der Photometrie.

Gerät: Sysmex XN9000, Sysmex XN1000

Auskünfte zur Messunsicherheit erteilen wir auf Anfrage, damit die medizinische Interpretation labordiagnostischer Ergebnisse sinnvoll und patientenorientiert erfolgen kann. (siehe Homepage, Rubrik Qualitätsmanagement)

4.2 Mögliche Störfaktoren und Fehlerquellen


Fehler in der Präanalytik wie z.B. Probennahme aus nicht gespülten Venenkathetern können kritische Probenwerte vortäuschen.

Lipämische Proben können falsch hohe Werte der Hämoglobinkonzentration bewirken.

Kälteagglutinine können bereits makroskopisch zur Verklumpung führen.

Bakterien können zu falsch erhöhten Thrombozytenwerten führen.

EDTA kann zu Thrombozytenaggregaten in der Probe führen. In diesem Fall kann Citratblut zur Messung der Thrombozytenkonzentration verwendet werden. Die Citratmonovette muss in diesem Fall mit dem EDTA-Aufkleber versehen werden.

 universitäts klinikumbonn Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie -Zentrallabor-	Leistungsverzeichnis	Version: 5 gültig ab: 04.09.2014 Revision: 11.08.2016
	LV_KBB	Intranet Seite 3 von 7

5. Referenzwerte

Weißes Blutbild

Neugeborene:

Alter	0-11 h	12-23 h	1-2 d	3-6 d	7-13 d	14-30 d
Leukozyten [G/L]	9,9-26,4	9,9-28,2	9,0-24,3	8,1-21,6	8,1-20,4	7,2-19,2

Säuglinge/Kinder:

Alter	1-2 m	3-5 m	6-11 m	1 a	2-3 a	4-5 a	6-11 a
Leukozyten [G/L]	6,6-16,2	6,6-15,6	6,6-15,6	6,0-15,0	5,4-13,8	5,1-12,9	4,8-12,0


Jugendliche/Erwachsene:

Alter	12-14 a	15-17 a	18-64 a	>65
Leukozyten [G/L]	4,5-11,4	4,2-10,8	3,9-10,2	3,6-10,5

Rotes Blutbild

Neugeborene/Säuglinge:

Alter	0-2 d	3-13 d	14-30 d	1 m	2 m	3-5 m	6-11 m
Hämoglobin [g/dl]	14,2-21,7	13,2-20,2	10,7-17,2	9,4-14,6	9,4-13,4	9,7-13,4	10,2-13,4
Hämatokrit [%]	47-58	44-66	41-54	28-43,5	28-40,5	29-40,5	31,5-40,5
Erythrozyten [T/L]	4,1-6,25	3,9-6,05	3,5-5,5	3,1-4,75	3,1-4,75	3,3-4,75	3,7-5,15


 universitäts klinikumbonn Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie -Zentrallabor-	Leistungsverzeichnis				Version: 5 gültig ab: 04.09.2014 Revision: 11.08.2016	
	LV_KBB				Intranet Seite 4 von 7	

MCH [pg]	31,5- 39,5	30,0- 39,0	27,5- 36,5	26,0- 35,0	26,0- 33,0	24,5- 33,0	23,0- 31,5
MCV [fl]	96-124	91-124	86-118	80-111	80-103	76-103	72-93
RDW [%]	11,5-15	11,5-15	11,5-15	11,5-15	11,5-15	11,5-15	11,5-15
MCHC [g/dl]	29,5- 36,0	29,0- 35,5	29,0- 35,0	29,0- 35,0	29,0- 35,0	29,5- 35,0	30,0- 35,0

Kinder:

Alter	1 a	2-3 a	4-5 a	6-11 a
Hämoglobin [g/dl]	10,2-13,4	10,7-13,9	10,7-13,9	11,2-14,6
Hämatokrit [%]	31,5-40,5	32,5-41,5	32,5-41,5	34,0-43,5
Erythrozyten [T/L]	3,70-5,15	3,85-5,15	3,85-5,15	3,95-5,25
MCH [pg]	23,5-31,0	24,0-31,0	24,5-31,0	25,0-31,5
MCV [fl]	72-93	73-91	74-89	76-91
RDW [%]	11,5-15	11,5-15	11,5-15	11,5-15
MCHC [g/dl]	30,0-35,0	30,0-35,5	31,0-36,0	31,5-36,0

Jugendliche/Erwachsene:


 universitäts klinikumbonn Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie -Zentrallabor-	Leistungsverzeichnis	Version: 5 gültig ab: 04.09.2014 Revision: 11.08.2016
	LV_KBB	Intranet Seite 5 von 7

Alter	Geschlecht	12-14 a	15-17 a	18-49 a	50-64 a	> 64 a
Hämoglobin [g/dl]	M	12,5-16,0	13,0-16,6	13,5-17,2	13,5-17,2	12,5-17,2
Hämoglobin [g/dl]	F	12,0-15,4	12,0-15,4	12,0-15,4	12,0-15,6	11,8-15,8
Hämatokrit [%]	M	36,5-47,5	38,0-49,0	39,5-50,5	39,5-50,5	37,0-49,0
Hämatokrit [%]	F	35,5-45,0	35,5-45,0	35,5-45,0	35,5-45,5	35,5-45,5
Erythrozyten [T/L]	M	4,10-5,55	4,20-5,65	4,30-5,75	4,30-5,75	4,00-5,65
Erythrozyten [T/L]	F	3,90-5,15	3,90-5,15	3,90-5,15	3,90-5,20	3,85-5,20
MCH [pg]	M/F	26,0-32,5	26,5-33,0	27,0-33,5	27,0-33,5	27,0-34,0
MCV [fl]	M/F	78,-93	79-96	80-99	80-99	80-101
RDW [%]	M/F	11,5-15	11,5-15	11,5-15	11,5-15	11,5-15
MCHC [g/dl]	M/F	31,5-36,0	31,5-36,0	31,5-36,0	31,5-36	31,5-36,0

Thrombozyten

Neugeborene:

Alter	0-1 d	2-3 d	4-6 d	7-30 d
-------	-------	-------	-------	--------

 universitäts klinikumbonn Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie -Zentrallabor-	Leistungsverzeichnis	Version: 5 gültig ab: 04.09.2014 Revision: 11.08.2016
	LV_KBB	Intranet Seite 6 von 7

Thrombozyten [G/L]	220-490	220-490	220-490	230-520
IPF [%]	0,8-6,2	0,8-6,2	0,8-6,2	0,8-6,2

Säuglinge:


Alter	31-44 d	45-60 d	2 m	3-5 m	6-11 m
Thrombozyten [G/L]	240-550	240-550	240-550	240-550	240-520
IPF [%]	0,8-6,2	0,8-6,2	0,8-6,2	0,8-6,2	0,8-6,2

Kinder:

Alter	1 a	2-3 a	4-5 a	6-11 a
Thrombozyten [G/L]	220-490	200-460	200-445	180-415
IPF [%]	0,8-6,2	0,8-6,2	0,8-6,2	0,8-6,2

Jugendliche/Erwachsene:

Alter	12-14 a	15-17 a	18-64 a	> 64 a
Thrombozyten [G/L]	170-400	160-385	150-370	160-370

 universitäts klinikumbonn Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie -Zentrallabor-	Leistungsverzeichnis	Version: 5 gültig ab: 04.09.2014 Revision: 11.08.2016
	LV_KBB	Intranet Seite 7 von 7

IPF [%]	0,8-6,2	0,8-6,2	0,8-6,2	0,8-6,2
------------	---------	---------	---------	---------

(Quelle: _Sysmex Europe GmbH, Bornbarch 1, D-22848 Norderstedt)

9.9 Bestimmung der Leukozyten-Zahl, Fluorocell-WDF



Fluorocell™ WDF

REF CV-377-552

Identifizierung des IVD-Reagenz

Fluorocell™ WDF

Vorgesehene Anwendung

Fluorocell WDF dient dazu, die Leukozyten in verdünnten und lysierten Blutproben zu markieren, um mit den automatisierten Sysmex-Hämatalogie-Analysatoren ein vierteiliges Differentialblutbild zu bestimmen.

Grundprinzipien des Untersuchungsverfahrens

Ein Probenvolumen einer kompletten Blutprobe wird in den Analysator gegeben, wobei ein Teil dieser Probe bereits automatisch in eine 1:60 Verdünnung verdünnt und durch Zugabe des speziellen Sysmex-Lysereagenzes Lysercell WDF lysiert wird. Anschließend wird Fluorocell WDF hinzugefügt. Die gesamte Verdünnung wird dann über einen festgelegten Zeitraum bei konstanter Temperatur aufbewahrt, um die in der Probe vorhandenen kernhaltigen Zellen zu markieren. Die markierte Probe wird dann in den Durchflussmesser mit hydrodynamischer Fokussierung gegeben, in dem das Seitenstreulicht und die Seitwärtsfluoreszenz gemessen werden. Dies ermöglicht die Berechnung der Neutrophilenzahl (NEUT#), der Lymphozytenzahl (LYMPH#), der Monozytenzahl (MONO#), der Eosinophilenzahl (EO#), der prozentualen Neutrophilenverteilung (NEUT%), der prozentualen Lymphozytenverteilung (LYMPH%), der prozentualen Monozytenverteilung (MONO%) und der prozentualen Eosinophilenverteilung (EO%). Lesen Sie die Gebrauchsanweisung Ihres jeweiligen Sysmex-Analysators. Sie enthält zusätzliche Informationen in Bezug auf Verfahren und Prinzipien der vierteiligen Differentialanalyse.

Bestandteile

Polymethin	0,002%
Methanol	3,0%
Ethylenglykol	96,9%

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen (Nur zur In-vitro-Diagnostik)

- Bei der Arbeit sind Schutzhandschuhe und Laborkleidung zu tragen. Kontakt mit Haut und Augen vermeiden.
- Bei Hautkontakt sofort mit reichlich Seife und Wasser abspülen.
- Bei Augenkontakt sofort mit reichlich Wasser oder Kochsalzlösung ausspülen. Dabei oberes und unteres Augenlid zwischendurch anheben, um jegliche Rückstände gründlich auszuwaschen. Ärztlich behandeln lassen.
- Bei Verschlucken unverzüglich einen Arzt aufsuchen.
- Dämpfe nicht einatmen. Bei einem Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt hinzuziehen (wenn möglich, dieses Etikett vorzeigen).

R20/21/22: Gesundheitsschädlich beim Einatmen, Verschlucken und Berührung mit der Haut.

R68/20/21/22:

Gesundheitsschädlich: Möglichkeit irreversiblen Schadens durch Einatmen, Berührung mit der Haut und durch Verschlucken.

S23: Gas/Rauch/Dampf/Aerosol nicht einatmen (geeignete Bezeichnung(en) vom Hersteller angeben).

S24/25: Berührung mit den Augen und der Haut vermeiden.

S37/39: Bei der Arbeit geeignete Schutzhandschuhe und Schutzbrille/Gesichtsschutz tragen.

S45: Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt zuziehen (wenn möglich, dieses Etikett vorzeigen).

Sysmex Produkte sind mit den Gefahrensymbolen sowie den nach EG Regelungen vorgeschriebenen Gefahren- und Sicherheitsmaßnahmen gekennzeichnet.

Untersuchungsverfahren

- Setzen Sie eine Fluorocell WDF-Kartusche an die vorgeschriebene Position und schließen Sie die Fluorocell WDF-Leitung an.
- Entfernen Sie das IC-Tag erst bei Entsorgung des Produkts. Alle Produktinformationen werden mit dem IC-Tag auf dem Etikett verwaltet.

- Nach dem Einsetzen der Reagenzkartusche in den Analysator empfiehlt es sich, das Paket nicht zu entfernen. Das Entfernen der Reagenzkartusche aus dem Analysator kann zur Zersetzung des Reagenzes durch Verschmutzung und Öffnung des Siegfelms führen.

- Weitere Informationen finden Sie in der Gebrauchsanweisung des Analysators.

Lagerung und Haltbarkeit des ungeöffneten Produkts

Lagerung und Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen

- Ungeöffnet bleibt Fluorocell WDF für die Dauer von 12 Monaten ab Herstellungsdatum stabil, wenn es bei einer Temperatur zwischen 2 und 35°C im Dunkeln gelagert wird. Das Haltbarkeitsdatum ist auf der Umverpackung bzw. auf dem Kartuschenetikett angegeben. Reagenz niemals im gefrorenen Zustand verwenden.
- Nach Anbrechen/Öffnen und Einsetzen in das Gerät ist Fluorocell WDF für einen Zeitraum von 90 Tagen stabil.

Leistungsmerkmale

Einschränkungen des Untersuchungsverfahrens

Die Leistung sollte den Gerätespezifikationen entsprechen. Der Umgebungstemperaturbereich für den Einsatz von Fluorocell WDF liegt zwischen 15 und 30°C. Aufgrund der Einflüsse durch anormale Proben können ggf. ungenaue vierteilige Differentialzahlen ermittelt werden. Lesen Sie die Gebrauchsanweisung, um nähere Angaben zu diesen Bedingungen zu erhalten. Überprüfen Sie die WBC-Differenzierung durch Referenzmethoden, wenn diese Bedingungen vorliegen.

Der Gebrauch dieses Reagenz bzw. der Kontrolle oder des Kalibrators ist zur Optimierung der Produktleistung und zur Erfüllung der Produktvoraussetzungen an spezifischen Analysatoren validiert worden. Bitte entnehmen Sie der Gebrauchsanweisung Ihres Analysators, ob der Gebrauch dieses Reagenz, bzw. dieser Kontrolle oder dieses Kalibrators von Sysmex zugelassen ist. Sysmex kann keine Verantwortung für Patientenergebnisse übernehmen, die aus dem Gebrauch von Sysmex-Reagenzien, Kontrollen oder Kalibratoren an nicht zugelassenen Analysatoren erhalten werden. Der Anwender ist dafür verantwortlich, Modifizierungen dieser Gebrauchsanweisung oder des Gebrauchs des Reagenz, der Kontrolle oder des Kalibrators an anderen Analysatoren als den von Sysmex zugelassenen, zu validieren.

Zusätzlich geforderte Ausrüstung

Fluorocell WDF ist nur für den Einsatz in Verbindung mit dem Sysmex-Lysereagenz Lysercell WDF bestimmt. Besondere Reagenzanforderungen finden Sie in der Gebrauchsanweisung des Analysators.

Gewinnung, Handhabung und Lagerung der Primärprobe

Fluorocell WDF ist nur für den Einsatz mit Blutproben bestimmt, die entweder durch Venenpunktion oder durch Mikroprobenentnahme (durch Hautpunktion) entnommen wurden. Proben müssen in EDTA-Antikoagulans (EDTA-K₂, EDTA-K₃ oder EDTA-Na₂) entnommen werden.

Hinweis: Das Antikoagulans EDTA-Na₂ löst sich u. U. nicht so schnell in Blut auf und führt daher möglicherweise zu Fibrinbildung oder zu Thrombozytenaggregation in einigen Proben. Eine Gründliche Durchmischung ist daher erforderlich, damit sich alle trockenen Antikoagulansbestandteile auflösen. Besondere Probennahmeanforderungen finden Sie in der Gebrauchsanweisung des Analysators.


Entsorgungsverfahren

- Dichten Sie die Tülle der Kartusche gut ab, bevor Sie sie entsorgen, um zu verhindern, dass Reagenzlösungsrückstände austreten. Für das Abdichten der Tülle können Sie Klebeband verwenden.
- Die Entsorgung muss unter Einhaltung der örtlich geltenden Vorschriften erfolgen.

Hersteller

Sysmex Corporation
1-5-1 Wakinohama-Kaigandori, Chuo-ku, Kobe
651-0073, Japan

Bevollmächtigter / Vertreiber

Europa:  **Sysmex Europe GmbH**
Bornbarch 1, 22848 Norderstedt, Germany

Amerika: **Sysmex America, Inc.**
577 Aptakistic Road, Lincolnshire, IL 60069, U.S.A.

Region Asien-Pazifik:
Sysmex Asia Pacific Pte Ltd.
9 Tampines Grande #06-18, Singapore 528735

Produktinformation


Fluorocell WDF (WDF-800A) 42 mL x 2 Kartuschen

Datum der Herausgabe oder Überarbeitung

03/2014



9.10 Cholesterin, Leistungsverzeichnis Uniklinik Bonn (LV_CHOL)

 universitäts klinikum bonn Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie -Zentrallabor-	Leistungsverzeichnis	Version: 5 gültig ab: 01.09.2014 Revision: 08.08.2016
	LV_CHOL	Intranet Seite 1 von 3

1. Klinische Indikation

Analyt: Cholesterin

Hohe Cholesterinwerte sind mit einem erhöhten Atheroskleroserisiko verbunden. Die Cholesterinbestimmung wird vor allem zur Erkennung des Atheroskleroserisikos sowie zur Therapiekontrolle bei Behandlung mit lipidsenkenden Medikamenten eingesetzt.

Erhöhte Werte

- Hereditäre bzw. familiäre Hyperlipoproteinämien
- Hypothyreose
- Nephrotisches Syndrom
- Diabetes mellitus


Erniedrigte Werte

- Analpha- bzw. Abetalipoproteinämie
- Hyperthyreose
- Steatorrhoe
- Mangelernährung
- Malabsorption bzw. Maldigestion

2. Anforderung / Befundmitteilung

Anforderungsformular	Laboranforderungskarte des Zentrallabors oder Lauris Laboranforderungssystem
DKGNT-Nummer /-Punkte	3562 / 40
Probenart, -volumen	Serum, Monovette braun, mind. 1 ml.
Versand	ungekühlt bis 1 Tag
Nachforderung nach Probengewinnung	3 Tage
Häufigkeit der Untersuchung	tägl. 24 h
Befundung	nach Validation über KAS und / oder Netzdruck bzw. Fax

	Erstellt von:	Geprüft von:	Freigegeben von:
Name	Doreen Grun	Berndt Zur	Birgit Stoffel-Wagner
Datum	01.09.2014	01.09.2014	01.09.2014

 universitäts klinikumbonn Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie -Zentrallabor-	Leistungsverzeichnis	Version: 5 gültig ab: 01.09.2014 Revision: 08.08.2016
	LV_CHOL	Intranet Seite 2 von 3

3. Anforderungen an das Untersuchungsgut

3.1 Anforderung an die Patientenvorbereitung

Die Blutentnahme sollte möglichst am nüchternen Patienten oder nach einem leichten Frühstück erfolgen. Die Körperlage oder längere Blutstauung beeinflussen alle Lipoproteine, auch das Cholesterin mit einem Anstieg von 5 bis 10% bei sitzender gegenüber liegender Position.

3.2 Entnahme, Transport

Die Dauer der Stauung sollte 30-60 Sekunden nicht übersteigen. Nach erfolgreicher Punktion ist die Stauung zu lösen und das Blut ohne zu schnelles Aufziehen zu entnehmen.

Bei einer Blutentnahme von Serum-, EDTA-, Citratröhrchen muss das Serumröhrchen immer als erstes abgenommen werden, um eine Kontamination mit den Inhaltsstoffen der anderen beiden Röhrchen zu vermeiden.

Blutentnahmen aus Kathetern und Venenverweilkanülen sollten vermieden werden. Muss aus einem Katheter abgenommen werden, wird der Katheter zweimal mit je 5 ml physiologischer Kochsalzlösung durchgespült, 2 ml Blut sind zu verwerfen und erst dann kann die Blutentnahme für die Analytik erfolgen.

Die Proben sind schnellst möglich in das Labor zu transportieren.

4. Prinzip des Untersuchungsverfahrens

4.1 Methode und Prinzip und Kurzbeschreibung der Ergebnisberechnung


Messverfahren: VIS Photometrie

Die CHOL-Methode beruht auf einem zuerst von Stadtman beschriebenen und später von anderen Forschern: z. B. Rautela und Liedtke, überarbeiteten Prinzip.

Cholesterinesterase (CE) katalysiert eine Hydrolyse von Cholesterinestern, wodurch freies Cholesterin gebildet wird, das zusammen mit bereits vorhandenem freien Cholesterin in einer durch Cholesterinoxidase katalysierten Reaktion oxidiert und Cholest-4-en-3-on (auch Cholestenon genannt) und Wasserstoffperoxid bildet. Bei Vorhandensein von Meerrettichperoxidase (HPO) wird das gebildete Wasserstoffperoxid zur Oxidation von N, N-Diethylanilin-HCl/4-Aminoantipyrin (DEA-HCl/AAP) verwendet, um ein Chromophor zu erzeugen, das bei 540 nm absorbiert. Die Extinktion durch die Oxidierung von DEA-HCl/AAP ist direkt proportional zur Gesamtcholesterin-Konzentration und wird mit der polychromatischen Endpunkttechnik (540, 452 und 700 nm) gemessen.

Auskünfte zur Messunsicherheit erteilen wir auf Anfrage, damit die medizinische Interpretation labordiagnostischer Ergebnisse sinnvoll und patientenorientiert erfolgen kann. (siehe Homepage, Rubrik Qualitätsmanagement)

Gerät: Dimension Vista® System, Siemens Healthcare Diagnostics GmbH

 universitäts klinikumbonn Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie -Zentrallabor-	Leistungsverzeichnis	Version: 5 gültig ab: 01.09.2014 Revision: 08.08.2016
	LV_CHOL	Intranet Seite 3 von 3

4.2 Mögliche Störfaktoren und Fehlerquellen

Kaliumoxalat/ Natriumfluorid können die Cholesterinergebnisse um durchschnittlich 12 % senken.

Ab einer Bilirubinkonzentration von 10 mg/dl kann die Messung durch ikterische Trübung gestört werden.

Ab einer Intralipidkonzentration von 3000 mg/dl kann die Messung durch lipämische Trübung gestört werden.

5. Referenzbereiche

< 200 mg/dl

Der Referenzbereich für alle Altersgruppen wird grundsätzlich mit <200mg/dl angegeben. Zusätzlich werden bei jedem Befund die Referenzwerte gemäß der NCEP-ATP III – Empfehlung (National Cholesterol Education – Adult Treatment Panel III) angegeben:

Normal: <200mg/dl

Grenzwertig Hoch: 200-239mg/dl

Hoch: ≥240mg/dl

Quelle: Circulation (2002), Vol. 106, p.3143

9.11 Bestimmung der Cholesterin-Konzentration, CHOL-Methode (Siemens)

REF K1027

SIEMENS

Dimension Vista® System
Flex® reagent cartridge

CHOL

Siehe schraffierte Abschnitte; Aktualisierte Informationen gegenüber der Version 2007-01.

Ausgabedatum 2013-08-06

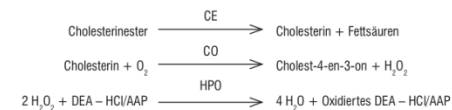
Cholesterin

Verwendungszweck: Die CHOL-Methode ist ein *in-vitro*-Diagnostikum für die quantitative Bestimmung von Cholesterin in Humanserum und -plasma auf dem System Dimension Vista®.

Zusammenfassung: Die CHOL-Methode beruht auf einem zuerst von Stadtman¹ beschrieben und später von anderen Forschern^{2, 3}, z. B. Rautela und Liedtke⁴, überarbeiteten Prinzip.

Lipide und Lipoproteine des Blutkreislaufes spielen eine große Rolle bei Herzerkrankungen (CHD), damit verbundenen Lipidstoffwechsel-Fehlfunktionen sowie durch CHD verursachter Arteriosklerose.⁵

Grundlagen des Verfahrens: Cholesterinesterase (CE) katalysiert eine Hydrolyse von Cholesterinester, wodurch freies Cholesterin gebildet wird, das zusammen mit bereits vorhandenem freien Cholesterin in einer durch Cholesterinoxidase katalysierten Reaktion oxidiert und Cholest-4-en-3-on (auch Cholestenon genannt) und Wasserstoffperoxid bildet. Bei Vorhandensein von Meerrettichperoxidase (HPO) wird das gebildete Wasserstoffperoxid zur Oxidation von N, N-Diethylanilin-HCl/4-Aminoantipyrin (DEA-HCl/AAP) verwendet, um ein Chromophor zu erzeugen, das bei 540 nm absorbiert. Die Extinktion durch die Oxidierung von DEA-HCl/AAP ist direkt proportional zur Gesamtcholesterin-Konzentration und wird mit der polychromatischen Endpunkttechnik (540, 452 und 700 nm) gemessen.



Reagenzien:

Zellen ^a	Form	Bestandteil	Konzentration ^b	Quelle
3-8	Tablette ^c	CE	0,7 U/ml	fungale
		CO	0,1 U/ml	mikrobiell
		HPO	2,4 U/ml	pflanzlich
3-8	Tablette ^c	AAP, Puffer Cholat	4,5 µmol/l	
1-2, 9-12	Flüssig	DEA, Tensid	5,8 µmol/l	

a. Die Zellen sind vom breiten Ende der Kassette aus durchnummeriert.

b. Nominalwert in aufgelöster Kassette.

c. Tabletten enthalten Trägerstoffe, Puffer und Stabilisatoren.

Vorsichtsmaßnahmen: Gebrauchte Küvetten enthalten menschliche Körperflüssigkeiten; behandeln Sie die Küvetten mit der entsprechenden Vorsicht; vermeiden Sie Hautkontakt oder Verschlucken.

Nur zur *in-vitro*-diagnostischen Anwendung.

Reagenz Vorbereitung: Auflösung, Verdünnung und Mischung werden vom Dimension Vista® System automatisch durchgeführt.

Lagerung bei: 2-8 °C

Verfallszeit: Verfalldatum einzelner ungeöffneter Reagenzkassetten siehe Umverpackung. Versiegelte Zellen sind im Gerät 30 Tage stabil.

Stabilität geöffneter Zellen: 7 Tage für Zellen 1-12

Probengewinnung und Probenvorbereitung: Empfohlene Probenarten: Serum und Plasma (Lithiumheparin).

Serum und Plasma können mit den empfohlenen Verfahren zur Gewinnung von diagnostischen Blutproben durch Venenpunktion gewonnen werden.⁶

Anweisungen zur Verwendung der Probenentnahmeverrichtung und zur Probenverarbeitung beachten.⁹

Vor dem Zentrifugieren sollte eine vollständige Gerinnung abgewartet werden. Serum und Plasma sollten so schnell wie möglich, maximal jedoch zwei Stunden nach der Probengewinnung, physikalisch von den Zellen getrennt werden.⁷ Die Proben sollten frei von Partikeln oder Klumpen sein.

Cholesterin in Serum ist für 5-7 Tage bei 4 °C, für 3 Monate bei -20 °C und mehrere Jahre bei -70 °C stabil. Erneutes Einfrieren und Auftauen ist zu vermeiden.⁸

Testverfahren

Inhalt der Handelspackung

CHOL Flex®-Reagenzkassette, Kat.-Nr. K1027

Zusätzlich benötigte Materialien

CHEM 1 CAL, Kat.-Nr. KC110
Qualitätskontrollmaterialien

Testschritte

Probennahme, Reagenzzugabe, Mischen und Bearbeitung werden vom Dimension Vista® System automatisch durchgeführt. Genaue Informationen zu diesen Vorgängen entnehmen Sie bitte dem Dimension Vista® Bedienungshandbuch.

Testbedingungen

Probenvolumen (pipettiert in Küvette)	1,25 µl
Reagenz 1 Volumen	36,5 µl
Reagenz 2 Volumen	10,8 µl
Temperatur	37,0 °C
Reaktionszeit	5,6 Minuten
Wellenlänge	540, 452 und 700 nm
Messverfahren	Polychromatische Endpunktmessung

Kalibration

Kalibrationsmaterial CHEM 1 CAL, Kat.-Nr. KC110
Kalibrationschema 2 Level, n = 5
Einheiten mg/dl [mmol/l]^a
(mg/dl x 0,0259) = [mmol/l]

Typische Kalibrations-Level

Level 1 (Kalibrator A): 0 mg/dl [0 mmol/l]
Level 2 (Kalibrator B): 459 mg/dl [11,89 mmol/l]

Alle 90 Tage für jede Charge
Basierend auf der Überprüfung einer akzeptierten Kalibration kann das Kalibrationsintervall ausgedehnt werden.

Eine neue Kalibration ist erforderlich:

- Für jede neue Charge von Flex®-Reagenzkassetten
- Nach größeren Wartungs- oder Servicemaßnahmen, nach Maßgabe der Kontrollergebnisse
- Nach Maßgabe der Qualitätskontrollverfahren des Labors
- Nach Maßgabe behördlicher Vorschriften

d. SI-Einheiten sind in Klammern angegeben.

Qualitätskontrolle

Analysieren Sie mindestens einmal im täglichen Gebrauch zwei Level eines Qualitätskontrollmaterials (QC-Materials) mit bekannten Cholesterinkonzentrationen. Wenn die ermittelten Ergebnisse außerhalb des akzeptablen Bereichs liegen, befolgen Sie die laborinternen QC-Bestimmungen.

Ergebnisse: Das Gerät berechnet die Cholesterinkonzentration in mg/dl [mmol/l] nach dem Berechnungsschema, das im Dimension Vista® Bedienungshandbuch dargestellt ist.

Resultate dieses Tests sollten stets in Verbindung mit der Vorgeschichte des Patienten, dem klinischen Bild und anderen Untersuchungsergebnissen interpretiert werden.

Analytischer Messbereich (AMR): 50-600 mg/dl [1,29-15,54 mmol/l]

Dies ist der Bereich von Analytwerten, die in der Probe direkt ermittelt werden können, ohne dass eine Verdünnung oder eine Vorbehandlung erfolgen muss, die nicht Teil des gewöhnlichen Analysevorgangs ist. Dieser Bereich entspricht dem Nachweisbereich.

- Proben mit Ergebnissen von über 600 mg/dl [15,54 mmol/l] sollten verdünnt und erneut analysiert werden.

Manuelle Verdünnung: Verdünnen Sie die Probe mit Wasser in Reagenzqualität, um Ergebnisse innerhalb des Nachweisbereichs zu erhalten. Geben Sie am Gerät den Verdünnungsfaktor ein und wiederholen Sie den Test. In der Ergebnisausgabe wird die Verdünnung berücksichtigt.

Automatische Verdünnung (AD): Das automatische Probenverdünnungsvolumen (AD-Probenvolumen) beträgt 13 µl (Verdünnungsfaktor = 4) für Serum/Plasma. Siehe Dimension Vista® Bedienungshandbuch.

- Ergebnisse kleiner 50 mg/dl [1,29 mmol/l] werden vom Gerät als „kleiner 50 mg/dl [1,29 mmol/l]“ ausgegeben.

Grenzen des Verfahrens

Das integrierte Meldesystem des Geräts verfügt über Markierungen und Kommentare, die Informationen zu Verarbeitungsfehlern des Geräts, Gerätestatusinformationen und Informationen zu möglichen Fehlern bei Cholesterinergebnissen enthalten. Näheres zur Bedeutung der Markierungen und Kommentare entnehmen Sie bitte dem Dimension Vista® Bedienungshandbuch. Berichte, die Markierungen und/oder Kommentare enthalten, sollten gemäß den Verfahrensanweisungen Ihres Labors behandelt und nicht weitergegeben werden.

‡ Störsubstanzen:

Kaliumoxalat/Natriumfluorid können die Cholesterinergebnisse um durchschnittlich 12 % senken und sollten daher nicht verwendet werden.

Erwartete Werte:¹⁹

<200 mg/dl	[5.2 mmol/l]	Erwünscht
200–240 mg/dl	[5.2–6.2 mmol/l]	Grenzbereich
>240 mg/dl	[6.2 mmol/l]	Hohes Risiko

Jedes Labor sollte seine eigenen erwarteten Werte für CHOL auf dem Dimension Vista® System ermitteln.

Maximal beobachtete Reproduzierbarkeit

Die erwarteten Werte für die maximal beobachteten Standardabweichungen für die Reproduzierbarkeit (Präzision in der Serie) mit n=5 Replikaten bei den folgenden Cholesterinkonzentrationen betragen:

CHOL-Konzentration	Maximal akzeptable SA
180 mg/dl [4.66 mmol/l]	17 mg/dl [0.44 mmol/l]
450 mg/dl [11.66 mmol/l]	30 mg/dl [0.78 mmol/l]

Wenn die maximal akzeptable Standardabweichung überschritten wird, kann eine Systemfehlfunktion vorliegen.

Spezifische Leistungscharakteristika

Die folgenden Daten stellen eine Normalfunktion des Systems Dimension Vista® dar.

Material	Präzision ^{11, *}		
	Mittelwert mg/dl [mmol/l]	Standardabweichung (%VK)	
		Reproduzierbarkeit	Intra-Labor
Multiqual®-Kontrolle			
Level 1	176 [4.56]	4 [0.10] (2)	5 [0.13] (3)
Level 2	278 [7.20]	4 [0.11] (2)	7 [0.18] (2)

e. CLSI/NCCLS EP5-A2 wurde angewandt. Es wurden 20 Tage lang jeden Tag zwei separate Durchläufe mit zwei Proben für jedes Probenmaterial analysiert.

Multiqual® ist eine eingetragene Marke von Bio-Rad Laboratories, Irvine, CA 92618, USA.

**Methodenvergleich¹²
Regressionsstatistik¹**

Vergleichsmethode	Steigung	Achsenabschnitt mg/dl [mmol/l]	Korrelationskoeffizient	n
Dimension® RxL System Serum/Plasma	0.99	7 [0.18]	0.992	185 ^a

f. CLSI/NCCLS EP9-A2 wurde angewandt. Die lineare Regressionsgerade wurde mit einer einfachen Kleinste-Quadrate-Methode angepasst.

g. Der Bereich von Cholesterin-Werten in Serum/Plasma in der Korrelationsstudie lag zwischen 57 und 540 mg/dl [1.48–13.99 mmol/l].

Spezifität

HIL-Interferenz

Die CHOL-Methode wurde nach CLSI/NCCLS EP7-A2 auf mögliche Interferenz evaluiert.¹³ Der systematische Fehler ist die Abweichung zwischen den Ergebnissen der Kontrollprobe (ohne Störsubstanz) und der Testprobe (mit Störsubstanz), ausgedrückt in Prozent. Eine Abweichung von über 10 % wird als Interferenz bewertet.

Getestete Substanz	Substanzkonzentration	Cholesterin mg/dl [mmol/l]	Abweichung* %
Hämoglobin (Hämolyt)	Hämoglobin (Monomer) 1000 mg/dl [0.62 mmol/l]	202 [5.23]	<10
Bilirubin (unkonjugiert)	5 mg/dl [85.5 µmol/l]	202 [5.23]	<10
	10 mg/dl [171 µmol/l]		-11
	20 mg/dl [342 µmol/l]		-13
	40 mg/dl [684 µmol/l]		-26
Bilirubin (konjugiert)	5 mg/dl [85.5 µmol/l]	202 [5.23]	<10
	10 mg/dl [171 µmol/l]		-12
	20 mg/dl [342 µmol/l]		-13
	40 mg/dl [684 µmol/l]		-32
Lipämie (Intralipid®)	1000 mg/dl [11.3 mmol/l]	202 [5.23]	<10
	3000 mg/dl [33.9 mmol/l]		-11.3

Intralipid® ist eine eingetragene Marke der Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Deutschland.

* Ermittelte Analytkonzentrationen sollten nicht anhand dieser Abweichung korrigiert werden.

Nicht störende Substanzen

Die folgenden Substanzen haben keinen Einfluss auf CHOL-Testergebnisse, wenn sie in Serum und Plasma in den genannten Konzentrationen enthalten sind. Ungenauigkeiten (Abweichungen) aufgrund dieser Substanzen betragen sich auf unter 10 % bei einer Cholesterin-Konzentration von 202 mg/dl [5.23 mmol/l].

Substanz	Testkonzentration	SI Einheiten
Acetaminophen	0.025 mg/dl	1.66 µmol/l
Amikacin	15 mg/dl	256 µmol/l
Ampicillin	5.3 mg/dl	152 µmol/l
Ascorbinsäure	5 mg/dl	227 µmol/l
Koffein	6 mg/dl	308 µmol/l
Carbamazepin	3 mg/dl	127 µmol/l
Chloramphenicol	5 mg/dl	155 µmol/l
Chlordiazepoxid	1 mg/dl	33.3 µmol/l
Chlorpromazin	0.2 mg/dl	6.27 µmol/l
Cimetidin	2 mg/dl	79.2 µmol/l
Kreatinin	30 mg/dl	2652 µmol/l
Dextran 40	6000 mg/dl	1500 µmol/l
Diazepam	0.5 mg/dl	17.6 µmol/l
Digoxin	5 ng/ml	6.15 nmol/l
Erythromycin	6 mg/dl	81.6 µmol/l
Ethanol	400 mg/dl	86.8 mmol/l
Ethosuximid	25 mg/dl	1770 µmol/l
Furosemid	6 mg/dl	181 µmol/l
Gentamicin	12 mg/dl	251 µmol/l
Heparin	3 U/ml	3000 U/l
Ibuprofen	50 mg/dl	2425 µmol/l
Lidocain	1.2 mg/dl	51.2 µmol/l
Lithium	2.3 mg/dl	3.2 mmol/l
Nikotin	0.1 mg/dl	6.2 µmol/l
Penicillin G	25 U/ml	25000 U/l
Pentobarbital	8 mg/dl	354 µmol/l
Phenobarbital	10 mg/dl	431 µmol/l
Phenytol	5 mg/dl	198 µmol/l
Primidon	4 mg/dl	183 µmol/l
Propoxyphen	0.2 mg/dl	4.91 µmol/l
Salicylsäure	60 mg/dl	4.34 mmol/l
Theophyllin	4 mg/dl	222 µmol/l
Valproinsäure	50 mg/dl	3467 µmol/l

‡ Die folgenden Substanzen haben in den angegebenen Konzentrationen einen vernachlässigbaren Effekt (< 10 mg/dl [0.3 mmol/l]) auf die CHOL-Methode:

Substanz	Testkonzentration	SI Einheiten
EDTA	200 mg/dl	2 g/l ^b
Nortriptylin	1000 ng/ml	3797 nmol/l

h. Normalerweise in Blutentnahmeröhrchen enthaltene Konzentrationen.

‡ Die Interferenz durch die Statine in den angegebenen Konzentrationen nach Zugabe zu einem Serumpool mit 151 mg/dl [3.9 mmol/l] Cholesterin ist kleiner als 10 %.

Substanz	Testkonzentration	SI Einheiten
Atorvastatin	3.6 µg/ml	2.98 µmol/l
Lovastatin	2.0 µg/ml	4.94 µmol/l
Pravastatin	10.3 µg/ml	23.07 µmol/l
Simvastatin	6.9 µg/ml	16.48 µmol/l

‡ Die Dimension Vista® CHOL-Methode (REF K1027) und die Dimension® CHOL-Methode (REF DF27) setzen dieselben Reagenzien unter vergleichbaren Reaktionsbedingungen ein. Interferenzteste wurde mit der Dimension® CHOL-Methode (REF DF27) durchgeführt; die Ergebnisse sind für beide Methoden repräsentativ.

Symbolschlüssel: Siehe Verzeichnis im Anhang.
Literatur: Siehe Verzeichnis im Anhang.

Dimension Vista®, Dimension® und Flex® sind Warenzeichen von Siemens Healthcare Diagnostics.

©2008 Siemens Healthcare Diagnostics
Alle Rechte vorbehalten.

Bibliography / Literatur / Bibliographie / Bibliografia / Bibliografía:


1. Stadman TC. *Methods in Enzymology*, Vol. III, Colowick, SP and Caplan, NO, (Eds.), Academy Press, New York, NY, 1957; pp 392–394, 678–681.
2. Flegg HM. An investigation of the determination of serum cholesterol by an enzymatic method. *Ann Clin Biochem* 1973; 10:79–84.
3. Roschlau P, Berni EM, Gruber W. Enzymatische Bestimmung des Gesamt-Cholesterins im Serum. *Z Klin. Chem. Klin. Biochem.* 1974; 12: 403–407.
4. Rautela GS, Liedtke RJ. Automated enzymic measurement of total cholesterol in serum. *Clin Chem* 1978; 24.
5. Tietz NW. *Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*, 4th ed., Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, Elsevier Saunders, 2006; pp 903-943, 1695.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Procedures for the Collection of Diagnostic Blood Specimens by Venipuncture; Approved Standard—Fifth Edition*. CLSI/NCCLS document H3-A5 [ISBN 1-56238-515-1]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2003.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens; Approved Guideline—Third Edition*. CLSI/NCCLS document H18-A3 [ISBN 1-56238-555-0]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2004.
8. Tietz NW. *Clinical Guide to Laboratory Tests—3rd ed.* Philadelphia: W. B. Saunders Co., 1995: 186-188.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Tubes and Additives for Venous Blood Specimen Collection; Approved Standard—Fifth Edition*. CLSI/NCCLS document H1-A5 [ISBN 1-56238-519-4]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2003.
10. National Cholesterol Education Program. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III) Final Report. NIH Publication No. 02-5215, 2002.
11. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline—Second Edition*. CLSI/NCCLS Document EP5-A2 [ISBN 1-56238-542-9]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA, 19087, 2004
12. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline—Second Edition*. CLSI/NCCLS document EP9-A2 [ISBN 1-56238-472-4]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2002.
13. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline—Second Edition*. CLSI/NCCLS document EP7-A2 [ISBN 1-56238-584-4]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2005.

**Symbols Key
 Symbolschlüssel
 Explication des Symboles
 Interpretazione simboli
 Clave de los Símbolos**

	Do not reuse / Nicht zur Wiederverwendung / Ne pas réutiliser / Non riutilizzare / No reutilizar
EXP <small>CCYY-MM-DD</small>	Use By / Verwendbar bis / Utiliser jusque / Utilizzare entro / Fecha de caducidad
LOT	Batch Code / Chargenbezeichnung / Code du lot / Codice del lotto / Código de lote
REF	Catalogue Number / Bestellnummer / Référence du catalogue / Numero di catalogo / Número de catálogo
	Caution, consult accompanying documents / Achtung, Begleitdokumente beachten / Attention voir notice d'instructions / Attenzione, vedere le istruzioni per l'uso / Atención, ver instrucciones de uso
	Manufacturer / Hersteller / Fabricant / Fabricante / Fabricante
EC REP	Authorized Representative in the European Community / Bevollmächtigter in der Europäischen Gemeinschaft / Mandataire dans la Communauté européenne / Mandatario nella Comunità Europea / Representante autorizado en la Comunidad Europea
	Contains sufficient for <n> tests / Inhalt ausreichend für <n> Tests / Contenu suffisant pour <n> tests / Contenuto sufficiente per <n> saggi / Contenido suficiente para <n> ensayos
IVD	<i>In Vitro</i> Diagnostic Medical Device / <i>In-Vitro</i> -Diagnostikum / Dispositif médical de diagnostic <i>in vitro</i> / Dispositivo medico-diagnostico <i>in vitro</i> / Producto sanitario para diagnóstico <i>in vitro</i>
	Temperature Limitation / Temperaturbegrenzung / Limites de température / Limiti di temperatura / Limite de temperatura
	Consult Instructions for Use / Gebrauchsanweisung beachten / Consulter les instructions d'utilisation / Consultare le istruzioni per l'uso / Consulte las instrucciones de uso
	Non-sterile / Nicht steril / Non stérile / Non sterile / No estéril
CE	CE Mark / CE Zeichen / Marquage CE / Marchio CE / Marca CE
CONTENTS	Contents / Inhalt / Contenu / Contenido / Contenido
	Reconstitution Volume / Rekonstitutionsvolumen / Volume de reconstitution / Volume di ricostituzione / Volumen de reconstitución
LEVEL	Level / Konzentration / Niveau / Livello / Nivel

2006-06_EFIS

9.12 Triglyceride, Leistungsverzeichnis Uniklinik Bonn (LV_TGL)

 universitäts klinikum bonn Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie -Zentrallabor-	Leistungsverzeichnis	Version: 3 gültig ab: 01.09.2014 Revision: 08.08.2016
	LV_TGL	Intranet Seite 1 von 4

1. Klinische Indikation

Analyt: Triglyceride

Hohe Triglyceridwerte sind, insbesondere bei gleichzeitiger LDL-Erhöhung, mit einem erhöhten Atheroskleroserisiko verbunden. Ausgeprägte Triglyceriderhöhungen können darüber hinaus eine Pankreatitis auslösen.

Die Triglyceridbestimmung wird vor allem zur Erkennung des Atheroskleroserisikos bzw. zur Klassifizierung einer Fettstoffwechselstörung, sowie bei der Kontrolle diätetischer und medikamentöser Lipid-senkender Therapie eingesetzt.

Erhöhte Werte:


- Hyperlipoproteinämien
- Diabetes mellitus
- Hepatopathien
- Nephropathien
- Pankreatitis
- Alkoholismus
- postprandial

Erniedrigte Werte:

- Maldigestion
- Hyperthyreose
- A- β -Lipoproteinämie

	Erstellt von:	Geprüft von:	Freigegeben von:
Name	Doreen Grun	Berndt Zur	Birgit Stoffel-Wagner
Datum	01.09.2014	01.09.2014	01.09.2014

Gedruckt: 05.01.2016 13:07:12, Andreas Grigull

 universitäts klinikumbonn Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie -Zentrallabor-	Leistungsverzeichnis	Version: 3 gültig ab: 01.09.2014 Revision: 08.08.2016
	LV_TGL	Intranet Seite 2 von 4

2. Anforderung / Befundmitteilung

Anforderungsformular	Laboranforderungskarte des Zentrallabors oder Lauris Laboranforderungssystem
DKGNT-Nummer /-Punkte	3565 / 40
Probenart, -volumen	Serum, Monovette braun, mind. 1 ml.
Versand	ungekühlt bis 1 Tag
Nachforderung nach Probengewinnung	3 Tage
Häufigkeit der Untersuchung	tägl. 24 h
Befundung	nach Validation über KAS und / oder Netzdruck bzw. Fax

3. Anforderungen an das Untersuchungsgut

3.1 Anforderung an die Patientenvorbereitung

Die Blutentnahme muss am mindestens 12 Stunden nüchternen Patienten erfolgen. Zwei bis drei Stunden vor der Blutentnahme sollte körperliche Anstrengung vermieden werden. Die Körperlage oder längere Blutstauung beeinflussen alle Lipoproteine, auch die Triglyceride mit einem Anstieg von 5 bis 10% bei sitzender gegenüber liegender Position. Die intraindividuelle Varianz der Triglyceride ist mit 25 – 30% hoch. Häufige Ursachen hierfür sind Konsum wechselnder Alkoholmengen, die unterschiedliche Zusammensetzung der Mahlzeiten oder auch wechselnde körperliche Aktivität.


3.2 Entnahme, Transport

Die Dauer der Stauung sollte 30-60 Sekunden nicht übersteigen. Nach erfolgreicher Punktion ist die Stauung zu lösen und das Blut ohne zu schnelles Aufziehen zu entnehmen.

Bei einer Blutentnahme von Serum-, EDTA-, Citratröhrchen muss das Serumröhrchen immer als erstes abgenommen werden, um eine Kontamination mit den Inhaltsstoffen der anderen beiden Röhrchen zu vermeiden.

Blutentnahmen aus Kathetern und Venenverweilkanülen sollten vermieden werden. Muss aus einem Katheter abgenommen werden, wird der Katheter zweimal mit je 5 ml physiologischer Kochsalzlösung durchgespült, 2 ml Blut sind zu verwerfen und erst dann kann die Blutentnahme für die Analytik erfolgen.

Die Proben sind schnellst möglich in das Labor zu transportieren.

 universitäts klinikumbonn Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie -Zentrallabor-	Leistungsverzeichnis	Version: 3 gültig ab: 01.09.2014 Revision: 08.08.2016
	LV_TGL	Intranet Seite 3 von 4

4. Prinzip des Untersuchungsverfahrens

4.1 Methode, Prinzip und Kurzbeschreibung der Ergebnisberechnung

Messverfahren: VIS- Photometrie

Die Triglycerid-Methode basiert auf einem enzymatischen Vorgang, in dem Enzymkombinationen zur Bestimmung von Triglyceriden im Serum oder Plasma zum Einsatz kommen. Die Probe wird mit einem Enzymreagenz auf der Basis von Lipoproteinlipase inkubiert, das Triglyceride in freies Glycerin und Fettsäuren umwandelt. Glycerinkinase katalysiert die Phosphorylierung von Glycerin durch Adenosin-5-Triphosphat zu Glycerin-3-Phosphat. Durch Glycerin-3-Phosphat-Oxidase wird das Glycerin-3-Phosphat zu Dihydroxyacetonphosphat und Wasserstoffperoxid oxidiert.

Durch die katalytische Wirkung von Peroxidase entsteht ein Chinonimin aus H₂O₂, Aminoantipyrin und 4-Chlorphenol. Die Absorptionsänderung durch die Bildung des Chinonimins ist direkt proportional zur Gesamtkonzentration von Glycerin und seiner Vorläufer in der Probe und wird mit einer bichromatischen Endpunktmessung (510 und 700 nm) ermittelt

Auskünfte zur Messunsicherheit erteilen wir auf Anfrage, damit die Medizinische Interpretation labordiagnostischer Ergebnisse sinnvoll und patientenorientiert erfolgen kann. (siehe Homepage, Rubrik Qualitätsmanagement)

TRIG Flex®-Reagenzkassette, Siemens Healthcare Diagnostics GmbH


Gerät: Dimension Vista® System, Siemens Healthcare Diagnostics GmbH

4.1 Mögliche Störfaktoren und Fehlerquellen

Ascorbinsäure bei einer Konzentration von 5 mg/dl [227 µmol/l] senkt die Triglycerid-Ergebnisse um 11,8 % bei einer Triglyceridkonzentration von 180 mg/dl.

Aufgrund natürlicher Lipolyse können in Blutproben gesunder Personen geringe Konzentrationen von freiem Glycerin auftreten. Die Konzentration freien Glycerins kann durch Stress, Krankheitszustände oder die Verabreichung intravenöser Infusionen erhöht sein. Durch freies Glycerin oder andere Polyole kann eine positive Interferenz gegeben sein.

Ab einer Bilirubinkonzentration von 5 mg/dl wird dem Befundergebnis der Text: „Messung durch ikterische Trübung gestört.“ beigefügt.

 universitäts klinikumbonn Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie -Zentrallabor-	Leistungsverzeichnis	Version: 3 gültig ab: 01.09.2014 Revision: 08.08.2016
	LV_TGL	Intranet Seite 4 von 4

5. Referenzbereiche

< 150 mg/dl

Der Referenzbereich für alle Altersgruppen wird grundsätzlich mit <150mg/dl angegeben. Zusätzlich werden bei jedem Befund die Referenzwerte gemäß der NCEP-ATP III – Empfehlung (National Cholesterol Education – Adult Treatment Panel III) angegeben:

Normal: <150mg/dl

Grenzwertig Hoch: 150-199mg/dl

Hoch: 200-499mg/dl

Sehr Hoch: □500mg/dl

(Quelle: Circulation (2002), Vol. 106, p.3143)

9.13 Bestimmung der Triglycerid-Konzentration, TRIG-Methode (Siemens)

REF K2069

SIEMENS**Dimension Vista® System****Flex® reagent cartridge****TRIG**

Siehe schraffierte Abschnitte; Aktualisierte Informationen gegenüber der Version 2007-01.

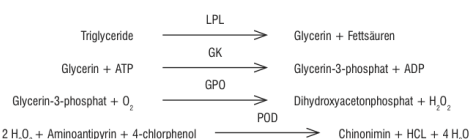
Ausgabedatum 2013-08-20

Triglycerid

Verwendungszweck: Die TRIG-Methode ist ein *in-vitro*-Diagnostikum für die quantitative Bestimmung von Triglyceriden in Humanserum und -plasma auf dem System Dimension Vista®. Die Messergebnisse kommen zum Einsatz in der Diagnose und Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus, Nephrose, Leberobstruktion, anderen Erkrankungen mit Beteiligung des Lipidstoffwechsels und verschiedenen endokrinen Störungen.

Zusammenfassung: Triglyceride sind in Wasser nichtlösliche Lipide bestehend aus drei Fettsäuren, die an ein Glycerin-Molekül gebunden sind. Triglyceride werden als Kernbestandteile aller Lipoproteine im Blut transportiert, die höchste Konzentration dieser Moleküle liegt jedoch in den Triglycerid-reichen Chylomikronen und den VLDL (Very Low Density Lipoproteins=Lipoproteine sehr niedriger Dichte) vor.¹ Unter der Einwirkung von Lipasen und Gallensäuren werden Triglyceride hydrolysiert zu Glycerin und Fettsäuren, die vom Fettgewebe zur Speicherung oder von anderen Geweben zur Energiegewinnung absorbiert werden. Eine Maximalkonzentration von Chylomikron-assoziierten Triglyceriden tritt innerhalb von 3–6 Stunden nach der Einnahme einer fettreichen Mahlzeit auf; die Extinktionsgeschwindigkeit bei Fetten variiert jedoch stark und ist abhängig von der Einzelperson und der Zusammensetzung des aufgenommenen Fetts. Nach der Absorption werden Triglyceride in den Epithelzellen neu synthetisiert und mit Cholesterin sowie einer Reihe von Apolipoproteinen zu Chylomikronen kombiniert.²

Grundlagen des Verfahrens: Die Triglycerid-Methode basiert auf einem enzymatischen Vorgang, in dem Enzymkombinationen zur Bestimmung von Triglyceriden im Serum oder Plasma zum Einsatz kommen. Die Probe wird mit einem Enzymreagenz auf der Basis von Lipoproteinlipase (LPL) inkubiert, das Triglyceride in freies Glycerin und Fettsäuren umwandelt. Glycerinkinase (GK) katalysiert die Phosphorylierung von Glycerin durch Adenosin-5-Triphosphat (ATP) zu Glycerin-3-Phosphat. Durch Glycerin-3-Phosphat-Oxidase (GPO) wird das Glycerin-3-Phosphat zu Dihydroxyacetonphosphat und Wasserstoffperoxid (H₂O₂) oxidiert. Durch die katalytische Wirkung von Peroxidase (POD) entsteht ein Chinonimin aus H₂O₂, Aminoantipyrin und 4-Chlorphenol. Die Absorptionsänderung durch die Bildung des Chinonimins ist direkt proportional zur Gesamtkonzentration von Glycerin und seiner Vorläufer in der Probe und wird mit einer bichromatischen Endpunktmessung (510 und 700 nm) ermittelt.

**Reagenzien**

Zellen*	Form	Bestandteil	Konzentration ^{b,c}
1–12	Flüssig	Lipoproteinlipase	7,5 kU/l
		ATP	3 mmol/l
		Glycerinkinase	0,5 kU/l
		Glycerin-3-Phosphat-Oxidase	2,2 kU/l
		4-Aminoantipyrin	0,75 mmol/l
		4-Chlorphenol	6 mmol/l
		Peroxidase	5 kU/l
		Mg ²⁺	22,5 mmol/l
		Puffer pH 7,2	50 mmol/l

- a. Die Zellen sind vom breiten Ende der Kassette aus durchnummeriert.
 b. Stellt den Nennwert in der fertigen Reaktionsmischung dar.
 c. Enthält Rinderserumalbumin.

Vorsichtsmaßnahmen: Enthält Natriumazid (<0,1 %) als Konservierungsmittel. Natriumazid kann mit kupfer- oder bleihaltigen Abflussrohren explosive Verbindungen eingehen. Bei der Entsorgung die geltenden örtlichen Bestimmungen beachten.

Gebrauchte Küvetten enthalten menschliche Körperflüssigkeiten; behandeln Sie die Küvetten mit der entsprechenden Vorsicht; vermeiden Sie Hautkontakt oder Verschlucken.

Nur zur *in-vitro*-diagnostischen Anwendung.

Reagenz Vorbereitung: Alle Reagenzien sind flüssig und gebrauchsfertig.

Lagerung: 2–8 °C

Verfallszeit: Verfalldatum einzelner ungeöffneter Reagenzkassetten siehe Umverpackung. Versiegelte Zellen sind im Gerät 30 Tage lang stabil.

Stabilität geöffneter Zellen: 7 Tage für Zellen 1–12

Probengewinnung und Probenvorbereitung: Empfohlene Probenarten: Serum, Lithiumheparin-Plasma.

Serum und Plasma können mit den empfohlenen Verfahren zur Gewinnung von diagnostischen Blutproben durch Venenpunktion gewonnen werden.^{3,4} Blutentnahmeröhrchen mit Glycerin-geschmierten Stopfen sollten vermieden werden, da sie fälschlich erhöhte Ergebnisse ausgeben.

Anweisungen zur Verwendung der Probenentnahmeverrichtung und zur Probenverarbeitung beachten.⁷

Vor dem Zentrifugieren sollte eine vollständige Gerinnung abgewartet werden. Das Serum oder Plasma sollte möglichst schnell physikalisch von den Zellen getrennt werden, spätestens aber zwei Stunden nach der Probengewinnung.⁵

Proben sollten bei 4 °C gelagert und innerhalb von 24 Stunden getestet werden. Proben können bis zu 7 Tage gekühlt gelagert werden. Bei -20 °C können Proben bis zu 3 Monate oder bei -70 °C viele Jahre gelagert werden.⁵

Testverfahren**Inhalt der Handelspackung**

TRIG Flex®-Reagenzkassette, Kat.-Nr. K2069

Zusätzlich benötigte MaterialienCHEM 2 CAL, Kat.-Nr. KC120
Qualitätskontrollmaterialien**Testschritte**

Probennahme, Reagenzzugabe, Mischen und Bearbeitung werden vom Dimension Vista® System automatisch durchgeführt. Genaue Informationen zu diesen Vorgängen entnehmen Sie bitte dem Dimension Vista® Bedienungshandbuch.

Testbedingungen

Probenvolumen (pipettiert in Küvette)	1,6 µl
Reagenzvolumen	55 µl
Temperatur	37,0 °C
Reaktionszeit	5,6 Minuten
Wellenlänge	510 und 700 nm
Messverfahren	Bichromatische Endpunktmessung

Kalibration

Kalibrationsmaterial	CHEM 2 CAL, Kat.-Nr. KC120
Kalibrationschema	2 Level, n=5
Einheiten	mg/dl [mmol/l] ^d (mg/dl x 0,0113) = [mmol/l]
Typische Kalibrations-Level	Level 1 (Kalibrator A): 0 mg/dl [0,00 mmol/l] Level 2 (Kalibrator B): 106,4 mg/dl [12,02 mmol/l]
Kalibrationshäufigkeit	Alle 90 Tage für jede Charge Basierend auf der Überprüfung einer akzeptierten Kalibration kann das Kalibrationsintervall ausgedehnt werden.
Eine neue Kalibration ist erforderlich:	<ul style="list-style-type: none"> Für jede neue Charge von Flex®-Reagenzkassetten Nach größeren Wartungs- oder Servicemaßnahmen, nach Maßgabe der Kontrollergebnisse Nach Maßgabe der Qualitätskontrollverfahren des Labors Nach Maßgabe behördlicher Vorschriften

d. SI-Einheiten sind in Klammern angegeben.

Qualitätskontrolle

Analysieren Sie mindestens einmal im täglichen Gebrauch zwei Level eines Qualitätskontrollmaterials (QC-Materials) mit bekannten Triglyceridkonzentrationen. Wenn die ermittelten Ergebnisse außerhalb des akzeptablen Bereichs liegen, befolgen Sie die laborinternen QC-Bestimmungen.

Ergebnisse: Das Gerät berechnet die Triglyceridkonzentration in mg/dl [mmol/l] nach dem Berechnungsschema, das im Dimension Vista® Bedienungshandbuch dargestellt ist.

Resultate dieses Tests sollten stets in Verbindung mit der Vorgeschichte des Patienten, dem klinischen Bild und anderen Untersuchungsergebnissen interpretiert werden.

Analytischer Messbereich (AMR): 2–1000 mg/dl [0,02–11,30 mmol/l]^d

Dies ist der Bereich von Analytwerten, die in der Probe direkt ermittelt werden können, ohne dass eine Verdünnung oder eine Vorbehandlung erfolgen muss, die nicht Teil des gewöhnlichen Analysevorgangs ist. Dieser Bereich entspricht dem Nachweisbereich.

- Proben mit Ergebnissen von über 1000 mg/dl [11,30 mmol/l] sollten verdünnt und erneut analysiert werden.

Manuelle Verdünnung: Verdünnen Sie die Probe mit Wasser in Reagenzqualität, um Ergebnisse innerhalb des Nachweisbereichs zu erhalten. Geben Sie am Gerät den Verdünnungsfaktor ein, und wiederholen Sie den Test. In der Ergebnisausgabe wird die Verdünnung berücksichtigt.

Automatische Verdünnung (AD): Das automatische Probenverdünnungsvolumen (AD-Probenvolumen) beträgt 13 µl (Verdünnungsfaktor = 4) für Serum/Plasma. Siehe Dimension Vista® Bedienungshandbuch.

- Ergebnisse kleiner 2 mg/dl [0,02 mmol/l] werden vom Gerät als „kleiner 2 mg/dl [0,02 mmol/l]“ ausgegeben.
- Zur Überprüfung des Testbereichs dieser Methode sollten Triglycerid-haltige Proben (nicht Glycerin-haltige Proben) verwendet werden.

Grenzen des Verfahrens

Das integrierte Meldesystem des Geräts verfügt über Markierungen und Kommentare, die Informationen zu Verarbeitungsfehlern des Geräts, Gerätestatusinformationen und Informationen zu möglichen Fehlern bei Triglycerid-Ergebnissen enthalten. Nheres zur Bedeutung der Markierungen und Kommentare in Berichten entnehmen Sie bitte dem Dimension Vista® Bedienungshandbuch. Berichte, die Markierungen und/oder Kommentare enthalten, sollten gemäß den Verfahrensweisungen Ihres Labors behandelt und für Folgemaßnahmen aufbewahrt werden.

Störsubstanzen:

- Ascorbinsäure bei einer Konzentration von 5 mg/dl [227 µmol/l] senkt die Triglycerid-Ergebnisse um 11,8 % bei einer Triglyceridkonzentration von 180 mg/dl [2,03 mmol/l].
- Aufgrund natürlicher Lipolyse können in Blutproben gesunder Personen geringe Konzentrationen von freiem Glycerin auftreten. Die Konzentration freien Glycerins kann durch Stress, Krankheitszustände oder die Verabreichung intravenöser Infusionen erhöht sein.⁴ Durch freies Glycerin oder andere Polyole kann eine positive Interferenz gegeben sein.
- † Glycerin-basierte Qualitätskontrollprodukte sollten nicht mit dieser Methode verwendet werden.

Erwartete Werte:

Im Bericht des National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III)⁵ werden folgende Kategorien für Triglyceridkonzentrationen empfohlen:

Kategorie	Serum-Triglyceride	
	mg/dl	[mmol/l]
Normal	<150	<1.70
Oberer Grenzbereich	150–199	1.70–2.25
Hoch	200–499	2.26–5.64
Sehr hoch	≥500	≥5.65

Jedes Labor sollte seine eigenen erwarteten Werte für TRIG auf dem Dimension Vista® System ermitteln.

Maximal beobachtete Reproduzierbarkeit

Die erwarteten Werte für die maximal beobachteten Standardabweichungen für die Reproduzierbarkeit (Präzision in der Serie) mit n=5 Replikaten bei den folgenden Analytkonzentrationen betragen:

TRIG-Konzentration	Maximal akzeptable SA
70 mg/dl [0.79 mmol/l]	9 mg/dl [0.10 mmol/l]
375 mg/dl [4.24 mmol/l]	26 mg/dl [0.29 mmol/l]

Wenn die maximal akzeptable Standardabweichung überschritten wird, kann eine Systemfehlfunktion vorliegen.

Spezifische Leistungscharakteristika

Die folgenden Daten stellen eine Normalfunktion des Systems Dimension Vista® dar.

Material	Präzision ^{10,11}		
	Mittelwert mg/dl [mmol/l]	Standardabweichung (%VK)	
		Reproduzierbarkeit	Intra-Labor
Multiquel®-Kontrolle			
Level 1	68 [0.77]	2 [0.02] (3)	3 [0.03] (4)
Level 2	384 [4.34]	6 [0.07] (2)	9 [0.11] (2)

f. CLSI/NCCLS EP5-A2 wurde angewandt. Es wurden 20 Tage lang jeden Tag zwei separate Durchläufe mit zwei Proben für jedes Probenmaterial analysiert.

Multiquel® ist eine eingetragene Marke von Bio-Rad Laboratories, Irvine, CA 92618, USA.

Methodenvergleich¹¹**Regressionsstatistik⁸**

Vergleichsmethode	Steigung	Achsenabschnitt mg/dl [mmol/l]	Korrelations- koeffizient	n
Dimension® RxD System Serum/Plasma	1.04	7.8 [0.09]	0.991	113*

g. CLSI/NCCLS-EP9-A2 wurde angewandt. Die lineare Regressionsgerade wurde mit einer einfachen Kleinst-Quadrat-Methode angepasst.

h. Der Bereich der Triglyceridwerte in Serum und Plasma in der Korrelationsstudie lag zwischen 50 und 968 mg/dl [0.57–10.94 mmol/l].

Spezifität**HIL-Interferenz**

Die TRIG-Methode wurde nach CLSI/NCCLS EP7-A2 auf mögliche Interferenz evaluiert.¹² Der systematische Fehler ist die Abweichung zwischen den Ergebnissen der Kontrollprobe (ohne Störsubstanz) und der Testprobe (mit Störsubstanz), ausgedrückt in Prozent. Eine Abweichung von über 10 % wird als Interferenz bewertet.

Getestete Substanz	Substanzkonzentration	Triglycerid mg/dl [mmol/l]	Abweichung* %
Hämoglobin (Hämolyt)	Hämoglobin (Monomer) 1000 mg/dl [0.62 mmol/l]	180 [2.03]	<10
Bilirubin (unkonjugiert)	5 mg/dl [86 µmol/l]	180 [2.03]	<10
	10 mg/dl [171 µmol/l]		11
	20 mg/dl [342 µmol/l]		20
Bilirubin (konjugiert)	60 mg/dl [1026 µmol/l]		24
	60 mg/dl [1026 µmol/l]	180 [2.03]	<10

* Ermittelte Analytkonzentrationen sollten nicht anhand dieser Abweichung korrigiert werden.

Nicht störende Substanzen

Die folgenden Substanzen haben keinen Einfluss auf TRIG-Testergebnisse, wenn sie in Serum und Plasma in den genannten Konzentrationen enthalten sind. Ungenauigkeiten (Abweichungen) aufgrund dieser Substanzen belaufen sich auf unter 10 % bei einer Triglyceridkonzentrationen von 180 mg/dl [2,03 mmol/l].

Substanz	Testkonzentration	SI-Einheiten
Acetaminophen	0.025 mg/dl	1.66 µmol/l
Amikacin	15 mg/dl	256 µmol/l
Ampicillin	5.3 mg/dl	152 µmol/l
Koffein	6 mg/dl	308 µmol/l
Carbamazepin	3 mg/dl	127 µmol/l
Chloramphenicol	5 mg/dl	155 µmol/l
Chlordiazepoxid	1 mg/dl	33.3 µmol/l
Chlorpromazin	0.2 mg/dl	6.27 µmol/l
Cholesterin	500 mg/dl	12.9 mmol/l
Cimetidin	2 mg/dl	79.2 µmol/l
Kreatinin	30 mg/dl	2652 µmol/l
Dextran 40	6000 mg/dl	1500 µmol/l
Diazepam	0.5 mg/dl	17.6 µmol/l
Digoxin	5 ng/ml	6.15 nmol/l
Erythromycin	6 mg/dl	81.6 µmol/l
Ethanol	400 mg/dl	86.8 mmol/l
Ethosuximid	25 mg/dl	1770 µmol/l
Furosemid	6 mg/dl	181 µmol/l
Gentamicin	12 mg/dl	251 µmol/l
Heparin	3 U/ml	3000 U/l
Ibuprofen	50 mg/dl	2425 µmol/l
Immunglobulin G (IgG)	5 g/dl	50 g/l
Lidocain	1.2 mg/dl	51.2 µmol/l
Lithium	2.3 mg/dl	3.2 mmol/l
Nikotin	0.1 mg/dl	6.2 µmol/l
Penicillin G	25 U/ml	25000 U/l
Pentobarbital	8 mg/dl	354 µmol/l
Phenobarbital	10 mg/dl	431 µmol/l
Phenytoln	5 mg/dl	198 µmol/l
Primidon	4 mg/dl	183 µmol/l
Propoxyphen	0.2 mg/dl	4.91 µmol/l
Protein: Albumin	6 g/dl	60 g/l
Protein: Gesamt	12 g/dl	120 g/l
Salicylsäure	60 mg/dl	4.34 mmol/l
Theophyllin	4 mg/dl	222 µmol/l
Harnstoff	500 mg/dl	83.3 mmol/l
Harnsäure	20 mg/dl	1190 µmol/l
Valproinsäure	50 mg/dl	3467 µmol/l

‡ Die folgenden Substanzen haben keinen Einfluss auf TRIG-Testergebnisse, wenn sie in Serum und Plasma in den genannten Konzentrationen enthalten sind.

Substanz	Testkonzentration	SI-Einheiten
Dextran 75	2500 mg/dl	333 mmol/l
Natriumheparin	8000 U/l	8000 U/l
Lithium (Lithiumchlorid)	3.5 mg/dl	5.07 mmol/l
Rheumafaktor	500 IU/ml	500 IU/ml

Analytische Sensitivität: 2 mg/dl [0.02 mmol/l]

Die analytische Sensitivität stellt die niedrigste TRIG-Konzentration dar, die von Null unterschieden werden kann. Diese Sensitivität ist definiert als Mittelwert (n=20) plus zwei Standardabweichungen über dem Level 1 (0 mg/dl [0 mmol/l]) des CHEM 2 CAL-Kalibrators.

‡ Die Dimension Vista® TRIG-Methode (REF K2069) und die Dimension® TGL-Methode (REF DF69A) setzen dieselben Reagenzien unter vergleichbaren Reaktionsbedingungen ein. Interferenzttests wurden mit der Dimension® TGL-Methode (REF DF69A) durchgeführt; die Ergebnisse sind für beide Methoden repräsentativ.

Symbolschlüssel: Siehe Verzeichnis im Anhang.

Literatur: Siehe Verzeichnis im Anhang.

Dimension Vista®, Dimension® und Flex® sind Warenzeichen von Siemens Healthcare Diagnostics.

©2008 Siemens Healthcare Diagnostics
Alle Rechte vorbehalten.

Bibliography / Literatur / Bibliographie / Bibliografia / Bibliografía:

- Rifal N, Russell Warrick G, Dominiczak MH. Handbook of Lipoprotein Testing, AACC Press, Washington, DC 1997: p. 115.
- Burtis CA, Ashwood ER. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 2nd Edition, W.B. Saunders Co., Philadelphia, PA 1994: p 1017.
- Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Procedures for the Collection of Diagnostic Blood Specimens by Venipuncture: Approved Standard—Fifth Edition*. CLSI/NCCLS document H3-A5 [ISBN 1-56238-515-1]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2003.
- Tietz NW. Textbook of Clinical Chemistry, W.B. Saunders Co., Philadelphia, PA 1986, pp. 52-53 (techniques and procedures to minimize laboratory infections) and pp 478-497 (specimen collection and storage recommendations).
- Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens: Approved Guideline—Third Edition*. CLSI/NCCLS document H18-A3 [ISBN 1-56238-555-0]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2004.
- Tietz NM. Clinical Guide to Laboratory Tests, 2nd Edition, W.B. Saunders Co., Philadelphia, PA 1990: pp 554.
- Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Tubes and Additives for Venous Blood Specimen Collection: Approved Standard—Fifth Edition*. CLSI/NCCLS document H1-A5 [ISBN 1-56238-519-4]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2003.
- Kaplan AK, Amadeo JP. Clinical Chemistry: Theory, Analysis, and Correlation, 3rd Edition, Mosby, St. Louis Missouri, 1996, pp. 680.
- National Cholesterol Education Program: Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Journal of American Medical Association, May 16, 2001: p 18.
- Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods: Approved Guideline—Second Edition*. CLSI/NCCLS Document EP5-A2 [ISBN 1-56238-542-9]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA, 19087-1898 USA, 2004.
- Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples: Approved Guideline—Second Edition*. CLSI/NCCLS document EP9-A2 [ISBN 1-56238-472-4]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2002.
- Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Interference Testing in Clinical Chemistry: Approved Guideline—Second Edition*. CLSI/NCCLS document EP7-A2 [ISBN 1-56238-584-4]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2005.

Symbols Key Symbolschlüssel Explication des Symboles Interpretazione simboli Clave de los Símbolos	
	Do not reuse / Nicht zur Wiederverwendung / Ne pas réutiliser / Non riutilizzare / No reutilizar
EXP	Use By / Verwendbar bis / Utiliser jusque / Utilizzare entro / Fecha de caducidad
LOT	Batch Code / Chargenbezeichnung / Code du lot / Codice del lotto / Código de lote
REF	Catalogue Number / Bestellnummer / Référence du catalogue / Numero di catalogo / Número de catálogo
	Caution, consult accompanying documents / Achtung, Begleitdokumente beachten / Attention voir notice d'instructions / Attenzione, vedere le istruzioni per l'uso / Atención, ver instrucciones de uso
	Manufacturer / Hersteller / Fabricant / Fabricante / Fabricante
EC REP	Authorized Representative in the European Community / Bevollmächtigter in der Europäischen Gemeinschaft / Mandataire dans la Communauté européenne / Mandatario nella Comunità Europea / Representante autorizado en la Comunidad Europea
	Contains sufficient for <n> tests / Inhalt ausreichend für <n> Tests / Contenu suffisant pour <n> tests / Contenido suficiente per <n> saggi / Contenido suficiente para <n> ensayos
IVD	<i>In Vitro</i> Diagnostic Medical Device / <i>In-Vitro</i> -Diagnostikum / Dispositif médical de diagnostic <i>in vitro</i> / Dispositivo medico-diagnostico <i>in vitro</i> / Producto sanitario para diagnóstico <i>in vitro</i>
	Temperature Limitation / Temperaturbegrenzung / Limites de température / Limiti di temperatura / Limite de temperatura
	Consult Instructions for Use / Gebrauchsanweisung beachten / Consulter les instructions d'utilisation / Consultare le istruzioni per l'uso / Consulte las instrucciones de uso
	Non-sterile / Nicht steril / Non stérile / Non sterile / No estéril
	CE Mark / CE Zeichen / Marquage CE / Marchio CE / Marca CE
CONTENTS	Contents / Inhalt / Contenu / Contenido / Contenido
	Reconstitution Volume / Rekonstitutionsvolumen / Volume de reconstitution / Volume di ricostituzione / Volumen de reconstitución
LEVEL	Level / Konzentration / Niveau / Livello / Nivel

2006-06_EFIGS

9.14 Screeningfragebogen der Universitätsklinik und Poliklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Bonn

Universitätsklinik und Poliklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Bonn
Direktorin: Prof. Dr. F. Geiser

Datum: _____

Vorbemerkung: Der Arzt oder Psychologe, der mit Ihnen sprechen wird, möchte sich ein umfassendes Bild von Ihrem Gesundheitszustand und Ihren Lebensverhältnissen machen. Sie helfen ihm dabei, wenn Sie **die folgenden Fragen vollständig und so genau wie möglich beantworten**. Diese Informationen sind absolut vertraulich und unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht.

Name: _____ Vorname: _____

Geburtsdatum: _____

Straße: _____ PLZ / Wohnort: _____

Telefonnummer priv.: _____

dienstl.: _____

Handy: _____

Bei welcher Krankenkasse sind Sie versichert? _____

Wer ist Ihr Hausarzt (Name / Anschrift)? _____

Welcher Arzt hat Sie zur Psychosomatik überwiesen? _____

Bei den folgenden Fragen können Sie jeweils mehrere Antworten ankreuzen!

PERSÖNLICHE DATEN

Ihr Familienstand:

- unverheiratet
- verheiratet, seit: _____
- getrennt lebend bzw. geschieden, seit: _____
- verwitwet, seit: _____

Religionszugehörigkeit:

- keine
- christlich
- muslimisch
- andere: _____

Haben Sie aktuell eine Partnerschaft? ja nein

Höchster erreichter Schul- und Ausbildungsabschluss:

- ohne Schulabschluss
- Sonderschule
- Hauptschulabschluss
- Realschulabschluss, Mittlere Reife
- Fachhochschulreife / Fachabitur / Abitur
- Hochschul- / Fachhochschulabschluss
- anderer: _____

Wie viele Jahre waren Sie in...

- ...Schulausbildung? _____
- ...Studium? _____
- ...Berufsausbildung? _____

ANGABEN ÜBER IHREN BERUF

Sind Sie zur Zeit

- berufstätig, seit: _____
- in Schulausbildung / Studium, seit: _____
- in Berufsausbildung / Umschulung, seit: _____
- arbeitslos, seit: _____
- Rentner bzw. Pensionär, seit: _____
- Hausfrau / Hausmann, seit: _____
- sonstiges: _____

In welcher Stellung haben Sie zuletzt gearbeitet?

- Arbeiter(in)
- Facharbeiter(in)
- einfache(r) Angestellte(r)/Beamt(in/er)
- mittlere(r) Angestellte(r)/Beamt(in/er)
- höhere(r) Angestellte(r)/Beamt(in/er)
- selbständig ohne bezahlte Beschäftigte
- selbständig mit bezahlten Beschäftigten
- sonstiges: _____

Erlernete Berufe: _____

Aktuell ausgeübter Beruf: _____

ANGABEN ZU BELASTUNG, SYMPTOMEN, KRANKHEIT

Nennen Sie bitte Ihre **wichtigsten aktuellen Beschwerden und Probleme** und geben Sie an, **seit wann** sie bestehen und **wie stark** sie sind.

Körperliche Beschwerden/Probleme:	besteht seit:		Stärke:				
			gering	mittel	stark	sehr stark	
1. _____	_____	Jahr (en)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2. _____	_____	Jahr (en)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Psychische Beschwerden/Probleme:	besteht seit:		Stärke:				
			gering	mittel	stark	sehr stark	
1. _____	_____	Jahr (en)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2. _____	_____	Jahr (en)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Gibt/gab es darüber hinaus schwere und / oder chronische Erkrankungen? ja nein
 Wenn ja: welche? _____

Wie stark fühlen Sie sich belastet durch...

	gar nicht	etwas	ziemlich	stark	sehr stark
Familie/Partnerschaft?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Arbeit/Beruf?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Wie oft waren Sie **in den letzten 2 Jahren** bei einem Arzt oder Psychotherapeuten?

	0 mal	1-4 mal	5-10 mal	11-20 mal	mehr als 20 mal
Allgemeinarzt oder Facharzt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Psychotherapeut, Psychologe, Psychiater	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Waren oder sind Sie in nervenfachärztlicher oder psychotherapeutischer Behandlung?

nein
 ja, ambulant von _____ (Monat, Jahr) bis _____ (Monat, Jahr)

Name und Anschrift Ihres aktuellen Therapeuten: _____

Sind Sie einverstanden, dass Ihr aktueller Therapeut eine Kopie unseres Arztbriefes erhält? ja nein

ja, stationär: Klinik / Ort _____ Jahr (z.B. 1998) _____ Dauer (in Wochen) _____

Wegen welcher Erkrankungen wurden Sie behandelt? _____

Wie viele Wochen waren Sie in den letzten 12 Monaten insgesamt krankgeschrieben? ca. _____ Wochen

Sind Sie zur Zeit krankgeschrieben? nein ja, seit: _____ wegen: _____

Rentner seit: _____ (wenn befristet, bis _____) *oder*
 Läuft bei Ihnen derzeit ein Rentenverfahren? nein ja, seit: _____

Nehmen Sie zurzeit Medikamente ein? nein ja Falls ja, bitte hier eintragen:

Name des Medikaments	Bitte jeweils Dosis eintragen			
	morgens	mittags	abends	nachts

Wie viel Alkohol trinken Sie in der Woche? _____

Wie viel rauchen Sie in der Woche? _____

Hatten Sie jemals ein Problem mit Alkohol, Drogen oder Medikamenten (Schmerz-, Schlaf-, Beruhigungsmitteln)? ja nein

ANGABEN ZU IHRER ELTERLICHEN FAMILIE

	Mutter	Vater
_____	_____	_____
Geburtsjahr	_____	_____
Zuletzt ausgeübter Beruf	_____	_____
schwere Krankheiten oder Behinderung	_____	_____
falls verstorben, wann und woran	_____	_____
Anzahl und Alter Ihrer Geschwister?	_____	

ANGABEN ZUR PARTNERSCHAFT / FAMILIE

Alter des Partners: _____ Welchen Beruf übt Ihr Partner aus? _____

Falls Sie Kinder haben, wie viele _____ und wie alt sind diese _____

Mit welchen Personen leben Sie im gleichen Haushalt? _____

Bitte schildern Sie an dieser Stelle die persönlichen Probleme und Beschwerden, die Sie zur Zeit am meisten beschäftigen, etwas ausführlicher:

Bitte beachten Sie auch die folgende Seite!

1. Hatten Sie jemals in Ihrem Leben einen Angstanfall, bei dem Sie ganz plötzlich in panischen Schrecken gerieten oder sehr starke Angst hatten? ja nein
2. Gibt es Situationen z.B. Kaufhäuser, Autofahren, Menschenmengen oder enge, geschlossene Räume, in denen Sie Angst haben oder die Sie vermeiden? ja nein
3. Haben Sie Angst davor oder ist es Ihnen sehr unangenehm, in Gegenwart anderer Menschen zu sprechen, zu essen oder zu schreiben? ja nein
4. Gibt es noch andere Dinge, vor denen Sie besonders Angst haben, wie z.B. in einem Flugzeug zu sitzen, Blut zu sehen, sich in geschlossenen Räumen aufzuhalten, vor bestimmten Tieren oder Höhen? ja nein
5. Haben Sie sich in den letzten sechs Monaten ständig Sorgen um alles Mögliche gemacht? ja nein
6. Haben Sie jemals unter Gedanken gelitten, die unsinnig waren und immer wieder kamen, auch wenn Sie es gar nicht wollten? ja nein
7. Mussten Sie schon einmal eine Handlung immer wieder wiederholen, die keinen Sinn zu machen schien oder die Sie nicht ausführen wollten? (z.B. etwas immer wieder zu waschen, oder Dinge zu zählen oder etwas wiederholt zu überprüfen, wie verschlossene Türen, Haushaltsgeräte, wichtige Papiere oder Wege zu wiederholen oder abzusuchen) ja nein
8. Erinnern Sie sich an ein extrem belastendes oder traumatisches Ereignis wie z.B. das Opfer einer Gewalttat (z.B. Vergewaltigung, Überfall) oder einer Naturkatastrophe gewesen zu sein, oder dass Sie gesehen haben, wie jemand anderem so etwas geschehen ist? ja nein
9. Gab es Situationen, in denen Sie sich oder Ihre Umgebung als fremd oder unwirklich erlebt haben. ja nein
10. Haben Sie über die letzten sechs Monate hinweg immer wieder Schmerzen gehabt? ja nein
11. Haben Sie jemals über längere Zeit körperliche Beschwerden gehabt, für die die Ärzte keine ausreichende Ursache finden konnten? ja nein
12. Gab es schon einmal eine Zeit, in der Sie viel weniger wogen, als Sie nach der Meinung anderer Leute wiegen sollten, oder in der Sie stark abgenommen haben? ja nein
13. Hatten Sie jemals Essanfälle, bei denen Sie das Gefühl hatten, Ihr Essverhalten nicht mehr kontrollieren zu können? ja nein
14. Gab es jemals eine Zeit von mindestens einer Woche, in der Sie sich extrem überdreht oder hochgestimmt fühlten – und zwar so, dass andere sich Sorgen um Sie machten? ja nein
15. Haben Sie jemals versucht, sich das Leben zu nehmen?
Falls ja, wie oft? _____ ja nein

Wir danken Ihnen für das gewissenhafte Ausfüllen dieses Fragebogens!

10. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Diagnosen depressiver Störungen nach ICD-10 (modifiziert nach Rudolf et al., 2006).....	18
Abb. 2: Serotoninmetabolismus, Enzyme und Rezeptoren (modifiziert nach Souery et al., 2003).....	21
Abb. 3: Die Stressachse: HHN-Achse und Sympathikus	24
Abb. 4: Störung des limbisch-paralimbischen Schaltkreises bei einer Depression (nach Maletic et al., 2007).....	27
Abb. 5: Ebenen der Suizidalität (modifiziert nach Felber und Winiecki, 2008).....	33
Abb. 6: Elemente der interpersonalen Suizidtheorie (modifiziert nach van Orden et al., 2010).....	36
Abb. 7: Von der passiven Suizidvorstellung zum Suizidversuch (modifiziert nach van Orden et al., 2010)	37
Abb. 8: Diathese-Stress-Modell für suizidales Verhalten (modifiziert nach Mann et al., 1999 und Mann, 2003).....	44
Abb. 9: Endophänotypen-Modell suizidalen Verhaltens (modifiziert nach Carballo et al., 2008).....	45
Abb. 10: Das zelluläre Immunsystem (modifiziert nach Mayer, 2006).....	49
Abb. 11: Übersicht der Prozesse bei einer Akute Phase Reaktion (modifiziert nach Ruhr-Universität Bochum, 2001).....	55
Abb. 12: Aufbau eines Lipoproteins (nach Spinaz und Heitz, 2004).....	56
Abb. 13: Übersicht über den Lipoproteinstoffwechsel.....	59
Abb. 14: Molekulare Struktur von Cholesterin.....	59
Abb. 15: Schematischer Aufbau eines Triglycerids.....	61
Abb. 16: Bewertungprozesse des Transaktionalen Stressmodells nach Lazarus	81
Abb. 17: Interaktion von Gehirn bzw. Nervensystem und Immunsystem.....	83
Abb. 18: Bedeutung der Zytokine für die Interaktion zwischen Gehirn und Immunsystem (modifiziert nach Elenkov et al, 2005).....	86
Abb. 19: Die Auswirkungen eines niedrigen Cholesterinspiegels auf die Entstehung suizidalen Verhaltens nach Engelberg (1992)	96
Abb. 20: Verteilung nach Altersgruppen	118

Abb. 21: Verteilung nach Familienstand	119
Abb. 22: Verteilung nach Bildungsabschlüssen	120
Abb. 23: Verteilung komorbider psychischer Störungen der Diagnosegruppen F40.X bis F48.X	121
Abb. 24: Verteilung komorbider psychischer Störungen der Diagnosegruppen F60.X bis F69	122
Abb. 25: Verteilung von Suizidversuchen	123
Abb. 26: Verteilung von Suizidgedanken	124
Abb. 27: Verteilung der Cholesterin-Werte	125
Abb. 28: Verteilung der Triglycerid-Werte	126
Abb. 29: Verteilung der CRP-Werte	127
Abb. 30: Verteilung der Leukozyten-Werte	128
Abb. 31: Verteilung von Alexithymie	129
Abb. 32: Verteilung des SCL-90-R-Gesamtscores (GSI)	130
Abb. 33: Verteilung der psychopathologischen Belastung (Zahl)=Anzahl absolut.....	131
Abb. 34: CRP-Konzentrationen bei depressiven Frauen mit vs. ohne Suizidversuchen in der Vorgeschichte	132
Abb. 35: Leukozyten-Konzentrationen bei depressiven Frauen mit vs. ohne Suizidversuchen in der Vorgeschichte	133
Abb. 36: Gesamtcholesterin-Konzentrationen bei depressiven Frauen mit vs. ohne Suizidversuchen in der Vorgeschichte	134
Abb. 37: Triglycerid-Konzentrationen bei depressiven Frauen mit vs. ohne Suizidversuchen in der Vorgeschichte	135
Abb. 38: Alexithymie gemessen mit dem TAS-20-Gesamtscore bei depressiven Frauen mit vs. ohne Suizidversuchen in der Vorgeschichte	136
Abb. 39: Psychopathologische Belastung gemessen mit dem Global Severity Index der SCL-90-R bei depressiven Frauen mit vs. ohne Suizidversuchen in der Vorgeschichte	137
Abb. 40: CRP und seine Bedeutung für die Genese einer Depression (nach Kuo et al., 2005)	142
Abb. 41: Pathophysiologie der Suizidalität und therapeutische Ansätze aus Perspektive des Inflammationsmodells	148

Abb. 42: Zusammenhänge zwischen Alexithymie und Suizidalität unter Berücksichtigung einer Depression als Mediatorvariable.....	157
Abb. 43: Mögliche Zusammenhänge von Alexithymie und Belastung in Bezug auf Suizidalität in Abhängigkeit der Definition von Alexithymie als „state“ oder „trait“	161
Abb. 44: Wechselwirkungen und Zusammenhänge der untersuchten Variablen	167

11. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Diagnosegruppen affektiver Störungen nach ICD-10, die für die vorliegende Studie relevant sind	19
Tab. 2: Systematik des Immunsystems und seiner Komponenten.....	48
Tab. 3: Positive und negative Akute Phase Proteine (Gabay und Kushner, 1999; Jain et al., 2011; Kushner und Rzewnicki, 1994).	51
Tab. 4: Schaltkreise und deren Störungen bei Alexithymie.....	70
Tab. 5: Alexithymie-Prävalenzen in der Allgemeinbevölkerung	73
Tab. 6: Stressmodell nach Henry (Henry, 1986 und 1992)	79
Tab. 7: Empirische Befunde zum Zusammenhang von Lipid-Konzentrationen und Suizidalität.....	89
Tab. 8: Skalen und Items der TAS-20	109
Tab. 9: Interkorrelationsmatrix für die Gesamtstichprobe (n=254)	139
Tab. 10: Gruppen verschiedener Zytokine und ihre Funktionen	170
Tab. 11: Übersicht über ausgewählte Zytokine und ihre Funktionen (Delves, 2017; Dinarello, 2007; Janeway et al., 2001).....	171
Tab. 12: Lipoproteine (Caballero, 2006; Feingold und Grunfeld, 2000; Jairam et al., 2012; NCEP-ATP III, 2002; Spinass und Heitz, 2004)	173
Tab. 13: Neuroendokrine Faktoren mit immunregulatorischen Eigenschaften (nach Schedlowski et al., 2006).....	174

12. Literaturverzeichnis

Abele-Brehm NK, Brehm W. Zur Konzeptualisierung und Messung von Befindlichkeit. Die Entwicklung der „Befindlichkeitsskalen“ (BFS). *Diagnostica* 1986; 3: 209-228.

Ader R. *Psychoneuroimmunology*. New York: Academic Press, 1981

Ader R. On the teaching of psychoneuroimmunology. *Brain Behav Immun* 1996; 10: 315-323

Äijänseppä S, Kivinen P, Helkala EL, Kivelä SL, Tuomilehto J, Nissinen A. Serum cholesterol and depressive symptoms in elderly Finnish men. *Int J Geriatr Psych* 2002; 17: 629-634

Agrawal A, Singh PP, Bottazzi B, Garlanda C, Mantovani A. Pattern recognition by pentraxins. In: Kishore U. *Target Pattern Recognition in Innate Immunity*. New York: Springer, 2009: 98-116

Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. *Molecular Biology of the Cell*. New York: Garland Science, 2002

Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organisation of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986; 9: 357-381

Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR. Basal ganglia – thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, “prefrontal” and “limbic” functions. *Prog Brain Res* 1990; 85: 119-145

Almeida-Montes LG, Valles-Sanchez V, Moreno-Aguilar J, Chavez-Balderas RA, García-Marín JA, Sotres JC, Hheinze-Martin G. Relation of serum cholesterol, lipid, serotonin and tryptophan levels to severity of depression and to suicide attempts. *J Psychiatr Neurosci* 2000; 25: 371

Alvarez JC, Cremniter D, Gluck N, Quintin P, Leboyer M, Berlin I, Therond P, Spreux-Varoquaux O. Low serum cholesterol in violent but not in non-violent suicide attempters. *Psychiat Res* 2000; 95: 103-108

Alvarez JC, Cremniter D, Lesieur P, Gregoire A, Gilton A, Macquin-Mavier I, Jarreau C, Spreux-Varoquaux O. Low blood cholesterol and low platelet serotonin levels in violent suicide attempters. *Biol Psychiat* 1999; 45: 1066-1069

American Heart Association (AHA), 2014a: About Cholesterol. http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/Cholesterol/AboutCholesterol/About-Cholesterol_UCM_001220_Article.jsp#.V7m3gzVm7w (Zugriffsdatum 21.08.2016)

American Heart Association (AHA), 2014b: Good vs. bad Cholesterol. http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/Cholesterol/AboutCholesterol/Good-vs-Bad-Cholesterol_UCM_305561_Article.jsp#.V7m4STVm7w (Zugriffsdatum 21.08.2016)

American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*. Arlington: American Psychiatric Publishing, 2013

Anisman H, Merali Z. Cytokines, stress and depressive illness: brain-immune interactions. *Ann Med* 2003; 35: 2-11

Antonovsky A, *Salutogenese. Zur Entmystifizierung der Gesundheit*. Tübingen: dgvt-Verlag, 1997

Apter A, Laufer N, Bar-Sever M, Har-Even D, Ofek H, Weizman A. Serum cholesterol, suicidal tendencies, impulsivity, aggression, and depression in adolescent psychiatric inpatients. *Biol Psychiat* 1999; 46: 532-541

Arango V, Ernsberger P, Sved AF, et al. Quantitative autoradiography of alpha 1- and alpha 2-adrenergic receptors in the cerebral cortex of controls and suicide victims. *Brain Res* 1993; 630: 271-282.

Arango V, Underwood MD, Gubbi AV, Mann JJ. Localized alterations in pre- and postsynaptic serotonin binding sites in the ventrolateral prefrontal cortex of suicide victims. *Brain Res* 1995; 688: 121-133

Arango V, Underwood MD, Mann JJ. Fewer pigmented locus coeruleus neurons in suicide victims: preliminary results. *Biol Psychiat* 1996; 39: 112-120

Arango V, Underwood MD, Mann JJ. Postmortem findings in suicide victims. Implications for in vivo imaging studies. *Ann NY Acad Sci* 1997; 836: 269-287

Arnone D, McIntosh AM, Ebmeier KP, Munafo MR, Anderson IM. Magnetic resonance imaging studies in unipolar depression: systematic review and meta-regression analyses. *Eur Neuropsychopharm* 2012; 22: 1-16

Arnsten AF. Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10: 410-422.

Arranz B, Eriksson A, Mellerup E, Plenge P, Marcusson J. Brain 5-HT_{1A}, 5-HT_{1D}, and 5-HT₂ receptors in suicide victims. *Biol Psychiat* 1994; 35: 457-463

Arsenault-Lapierre G, Kim C, Turecki G. Psychiatric diagnoses in 3275 suicides: a meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2004; 4: 37

Åsberg M. Neurotransmitters and suicidal behavior. *Ann NY Acad Sci* 1997; 836: 158-181

Asellus P, Nordstrom P, Jokinen J. Cholesterol and CSF 5-HIAA in attempted suicide. *J Affect Disorders* 2010; 125: 388–392

Assmann G, Gotto AM. HDL cholesterol and protective factors in atherosclerosis. *Circulation* 2004, 109: 3-8

Assmann G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). *Am J Cardiol* 1992; 70: 733-737

Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A, Huang Y. High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk. The PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis* 1996; 124: 11-20

Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Ustundag B, Gecici O, Firidin B. Serum leptin and cholesterol values in suicide attempters. *Neuropsychobiology* 2002; 45: 124-127

Au AC, Lau S, Lee MT. Suicide ideation and depression: the moderation effects of family cohesion and social self-concept. *Adolescence* 2009; 44: 851-868

Austin MC, Janosky JE, Murphy HA. Increased corticotropin-releasing hormone immunoreactivity in monoamine-containing pontine nuclei of depressed suicide men. *Mol Psychiatr* 2003; 8: 324-332

Austin MP. The anatomy of melancholia: does frontal-subcortical pathophysiology underpin its psychomotor and cognitive manifestations? *Psychol Med* 1995; 25: 665-672

Bach M, Bach D, de Zwaan M, Serim M. Validierung der deutschen Version der 20-Item Toronto-Alexithymie-Skala bei Normalpersonen und psychiatrischen Patienten. *Psychother Psych Med* 1996; 46: 23-28

Baek JH, Kang ES, Fava M, Mischoulon D, Nierenberg AA, Yu BH, Lee D, Jeon HJ. Serum lipids, recent suicide attempt and recent suicide status in patients with major depressive disorder. *Prog Neuro-psychoph* 2014; 51: 113-118

Bagby RM, Parker JD, Taylor GJ. The twenty-item Toronto Alexithymia scale—I. Item selection and cross-validation of the factor structure. *J Psychosom Res* 1994a; 38: 23-32

Bagby RM, Parker JD, Taylor GJ. The twenty-item Toronto Alexithymia scale—II. Convergent, discriminant and concurrent validity. *J Psychosom Res* 1994b; 38: 33-40

Bagby RM, Taylor GJ, Quilty LC, Parker JD. Reexamining the factor structure of the 20-item Toronto alexithymia scale: commentary on Gignac, Palmer, and Stough. *J Pers Assess* 2007, 89: 258-264.

Bao AM, Meynen G, Swaab DF. The stress system in depression and neurodegeneration: focus on the human hypothalamus. *Brain Res Rev* 2008; 57: 531-553

Bartness TJ, Song CK. Brain-adipose tissue neural crosstalk. *Physiol Behav* 2007; 91: 343-351

Baruah M. Biomarkers in psychiatry. *Dysphrenia* 2012; 3: 168-180

Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today* 1994; 15: 74-80

Beautrais AL, Joyce PR, Mulder RT, Fergusson DM, Deavoll BJ, Nightingale SK.

Prevalence and comorbidity of mental disorders in persons making serious suicide attempts: a case-control study. *Am J Psychiat* 1996; 153:1009-1014

Beck AT. Thinking and depression, I: idiosyncratic content and cognitive distortions. *Arch Gen Psychiat* 1963; 9: 324-335

Beck AT, Steer RA, Beck JS, Newman CF. Hopelessness, depression, suicidal ideation, and clinical diagnosis of depression. *Suicide Life-Threat* 1993; 23: 139-145

Beck AT, Steer RA. Beck Depression Inventory. San Antonio: Psychological Cooperation, 1987

Beck AT, Weissman A, Lester D, Trexler L. The measurement of pessimism: The Hopelessness Scale. *J Consult Clin Psych* 1974; 42: 861-865

Beck G, Habitat GS. Immunity and the Invertebrates. *Sci Am* 1996; 275: 60-66

Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S. *Duale Reihe Physiologie*. Stuttgart: Thieme 2012

Beisiegel, U. Lipoprotein metabolism. *Eur Heart J* 1998; 19: 20-23

Belmaker RH, Agam G. Major depressive disorder. *N Engl J Med* 2008; 358: 55-68

Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L, 2002: There Are Three Common Types of Membrane. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22361/> (Zugriffsdatum: 22.07.2018)

Bermond B. Brain and alexithymia. In: Vingerhoets A, van Bussel F, Boelhouwer J, Hrsg. *The (non)expression of emotions in health and disease*. Tilburg: Tilburg University Press, 1997: 115-129

Berthoz S, Artiges E, Van de Moortele PF, Poline JB, Rouquette S, Consoli SM, Martinot JL. Effect of impaired recognition and expression of emotions on frontocingulate cortices: an fMRI study of men with alexithymia. *Am J Psychiat* 2002; 159: 961-967

Bertolote JM, Fleischmann A, De Leo D, Wasserman D. Suicide and mental disorders: do we know enough?. *Brit J Psychiat* 2003; 183: 382-383

Beurel E, Jope RS. Inflammation and lithium: clues to mechanisms contributing to suicide-linked traits. *Transl Psychiat* 2014; 4: e488

Bi B, Liu W, Zhou D, Fu X, Qin X, Wu J. Personality traits and suicide attempts with and without psychiatric disorders: analysis of impulsivity and neuroticism. *BMC Psychiatry* 2017; 17: 294

Bijl RV, Ravelli A, van Zessen G. Prevalence of psychiatric disorder in the general population: results of The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Soc Psych Psych Epid* 1998; 33: 587-595

Bjørngaard JH, Carlsake D, Nilsen TIL, Linthorst AC, Smith GD, Gunnell D, Romundstad PR. Association of body mass index with depression, anxiety and suicide – an instrumental variable analysis of the HUNT study. *PloS One* 2015; 10: e0131708.

Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive protein. *J Biol Chem* 2004; 279: 48487-48490

Black C, Miller BJ. Meta-analysis of cytokines and chemokines in suicidality: distinguishing suicidal versus nonsuicidal patients. *Biol Psychiat* 2015, 78: 28-37

Blum WF. Leptin: the voice of the adipose tissue. *Horm Res* 1997; 48: 2-8

Boggero IA, Segerstrom SC. Human Psychoneuroimmunology. In: Friedmann H Hrsg. *Encyclopedia of Mental Health*. Amsterdam: Elsevier Academic Press, 2016: 343-349

Bondy B, Erfurth A, De Jonge S, Kruger M, Meyer H. Possible association of the short allele of the serotonin transporter promoter gene polymorphism (5-HTTLPR) with violent suicide. *Mol Psychiatr* 2000; 5: 193-195

Bora E, Harrison BJ, Davey CG, Yücel M, Pantelis C. Meta-analysis of volumetric abnormalities in cortico-striatal-pallidal-thalamic circuits in major depressive disorder. *Psychol Med* 2012; 42: 671-681

Boston PF, Dursun SM, Reveley MA. Cholesterol and mental disorder. *Brit J Psychiat* 1996; 169: 682-689

Bourke MP, Taylor GJ, Parker JD, Bagby RM. Alexithymia in women with anorexia nervosa. A preliminary investigation. *Br J Psychiat* 1992; 161: 240-243

Borroni MV, Vallés AS, Barrantes FJ. The lipid habitats of neurotransmitter receptors in brain. *BBA-Biomembranes* 2016; 1858: 2662-2670

Braquehais MD, Picouto MD, Casas M, Sher L. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction as a neurobiological correlate of emotion dysregulation in adolescent suicide. *World J Pediatr* 2012; 8: 197-206

Brent DA, Mann JJ. Family genetic studies, suicide, and suicidal behavior. *Am J Med Genet C* 2005; 133: 13-24

Brezo J, Paris J, Turecki G. Personality traits as correlates of suicidal ideation, suicide attempts, and suicide completions: a systematic review. *Acta Psychiat Scand* 2006; 113: 180-206

Brower MC, Price BH. Neuropsychiatry of frontal lobe dysfunction in violent and criminal behaviour: a critical review. *J Neurol Neurosur Ps* 2001; 71: 720-726

Brown GK, Jager-Hyman S. Evidence-based psychotherapies for suicide prevention: future directions. *Am J Prev Med* 2014; 47: 186-194

Brown GL, Goodwin FK, Ballenger JC, Goyer PF, Major LF. Aggression in humans correlates with cerebrospinal fluid amine metabolites. *Psychiat Res* 1979; 1: 131-139

Brundin L, Erhardt S, Bryleva EY, Achtyes ED, Postolache TT. The role of inflammation in suicidal behaviour. *Acta Psychiat Scand* 2015; 132: 192-203

Brunner J, Bronisch T. Neurobiologische Korrelate suizidalen Verhaltens. *Fortschr Neurol Psyc* 1999; 67: 391-412

Brunner J, Bronisch T. Genetik und Neurobiologie suizidalen Verhaltens—Implikationen für Psychopharmakotherapie und Psychotherapie. *Psychotherapie* 2002; 7: 260-272

Brunner J, Parhofer KG, Schwandt P. Cholesterin, Omega-3-Fettsäuren und Suizidrisiko – Empirische Evidenz und pathophysiologische Hypothesen. *Fortschr Neurol Psyc* 2001; 69: 460-467

Brunner J, Parhofer KG, Schwandt P. Cholesterol, essential fatty acids, and suicide. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35: 1-5

Brunner J, Bronisch T, Pfister H, Jacobi F, Höfler M, Wittchen HU. High cholesterol, triglycerides, and body-mass index in suicide attempters. *Arch Suicide Res* 2006; 10: 1-9

Brunswick DJ, Amsterdam JD, Mozley PD, Newberg A. Greater availability of brain dopamine transporters in major depression shown by [^{99m}Tc] TRODAT-1 SPECT imaging. *Am J Psychiat* 2003; 160: 1836-1841

Buchanan DC, Waterhouse GJ, West SC. A proposed neurophysiological basis of alexithymia. *Psychother Psychosom* 1980; 34: 248-255

Bulik CM, Carpenter LL, Kupfer DJ, Frank E. Features associated with suicide attempts in recurrent major depression. *J Affect Disorders* 1990; 18: 29-37

Bundesgesundheitsministerium, 2016: Depression.
<http://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/gesundheitsgefahren/depression.html> (Zugriffsdatum 10.11.2016)

Burnett JR, Hooper AJ. Common and rare gene variants affecting plasma LDL cholesterol. *Clin Biochem Rev* 2008; 29: 11-26

Bush G, Luu P, Posner MI. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci* 2000; 4: 215-222

Butler G. Definitions of stress. *Occas Pap R Coll Gen Pract* 1993; 61: 1-5

Caballero B, 2006: Lipids.
<http://ocw.jhsph.edu/courses/humannutrition/PDFs/Lecture4.pdf> (Zugriffsdatum 19.08.2016)

Cacioppo JT, Berntson GG, Malarkey WB, Kiecolt-Glaser JK, Sheridan JF, Poehlmann, KM, Burleson MH, Ernst JM, Hawkley LC, Glaser, R. Autonomic, neuroendocrine, and immune responses to psychological stress: The reactivity hypothesis. *Ann NY Acad Sci* 1998; 840: 664-673

Calabro P, Willerson JT, Yeh ET. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation* 2003; 108: 1930-1932

Camardese G, Di Giuda D, Di Nicola M, Cocciolillo F, Giordano A, Janiri L, Guglielmo R. Imaging studies on dopamine transporter and depression: a review of literature and suggestions for future research. *J Psychiatr Res* 2014; 51: 7-18

Canetto SS, Sakinofsky I. The gender paradox in suicide. *Suicide Life-Threat* 1998; 28: 1-23

Cannon WB. The emergency function of the adrenal medulla in pain and the major emotions. *Am J Physiol* 1914; 33: 356-372

Cannon WB. *Bodily Changes in Pain, Hunger, Fear and Rage: An Account of Recent Researches into the Function of Emotional Excitement*, New York: Appleton & Company, 1915

Cannon WB. *The wisdom of the body*. London: Kegan Paul, Trench, Trubner & Co, 1932

Carano A, De Berardis D, Campanella D, Serroni N, Ferri F, Di Iorio G, Acciavatti T, Mancini L, Mariani G, Martinotti G, Moschetta FS, Di Giannantonio M. Alexithymia and suicide ideation in a sample of patients with binge eating disorder. *J Psychiatr Pract* 2012; 18: 5-11

Carano A, De Berardis D, Gambi F, Di Paolo C, Campanella D, Pelusi L, Sepede G, Mancini E, La Rovere R, Salini G, Cotellessa C, Salerno RM, Ferro FM. Alexithymia and body image in adult outpatients with binge eating disorder. *Int J Eat Disorder* 2006; 1:332-340

Carballo JJ, Akamnonu CP, Oquendo MA. Neurobiology of suicidal behavior. An integration of biological and clinical findings. *Arch Suicide Res* 2008; 12: 93-110

Carroll BJ, Greden JF, Feinberg M. Suicide, neuroendocrine dysfunction and CSF 5-HIAA concentrations in depression. In: Angrist B, Burrows GD, Lader M, Lingjaerde O, Sedvall G, Wheatley D. *Recent Advances in Neuropsychopharmacology. Advances in Biosciences*. Oxford: Pergamon Press, 2013: 307-313

Cassano P, Lattanzi L, Soldan F, Navari S, Battistini G, Gemignani A, Cassano GB. Pramipexole in treatment-resistant depression: An extended follow-up. *Depress Anxiety* 2004; 20: 131-138

Castellani M, 2002: Chapter 19 – Lipids. <http://science.marshall.edu/castella/chm204/chap19.pdf> (Zugriffsdatum: 19.08.2016)

Castelli WP, Anderson K, Wilson PW, Levy D: Lipids and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Epidemiol* 1992; 2: 23-28

Ceciliani F, Giordano A, Spagnolo V. The systemic reaction during inflammation: the acute-phase proteins. *Protein Peptide Lett* 2002; 9: 211-223

Chait A, Brunzell JD. Acquired hyperlipidemia (secondary dyslipoproteinemias). *Endocrin Metab Clin* 1990; 19: 259-278

Cham S, Koslik HJ, Golomb BA. Mood, Personality, and Behavior Changes During Treatment with Statins: A Case Series. *Drug Saf Case Rep* 2016; 3: 1

Chaplin DD. Overview of the immune response. *J Allergy Clin Immun* 2010; 125: 3-23

Chavda N, ND Kantharia, J. Effects of fluoxetine and escitalopram on C-reactive protein in patients of depression. *J Pharmacol Pharmacother* 2011; 2: 11-16

Cheng ATA. Mental illness and suicide. *Brit J Psychiat* 1995; 170: 441-446

Chioqueta AP, Stiles TC. Suicide risk in outpatients with specific mood and anxiety disorders. *Crisis* 2003; 24: 105-112

Chokka P, Tancer M, Yeragani VK. Metabolic syndrome: relevance to antidepressant treatment. *J Psychiatr Neurosci* 2006; 31: 414-415

Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995; 332: 1351-1363

Chrousos GP. Stressors, stress, and neuroendocrine integration of the adaptive response: the 1997 Hans Selye Memorial Lecture. *Ann NY Acad Sci* 1998; 851: 311-335

Claes SJ. CRH, stress, and major depression: a psychobiological interplay. *Vitam Horm* 2004; 69: 117-150.

Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *J Emerg Med* 1999; 17: 1019-1025.

Coccaro EF. Central serotonin and impulsive aggression. *Brit J Psychiat* 1989; 155: 52-62

Cohn M. The self/nonself discrimination: reconstructing a cabbage from sauerkraut. *Res Immunol* 1992; 143: 323-334

Colin A, Reggers J, Castronovo V, Anseau M. Lipids, depression and suicide. *Encephale* 2002; 29: 49-58

Colla M, Kronenberg G, Deuschle M, Meichel K, Hagen T, Bohrer M, Heuser I. Hippocampal volume reduction and HPA-system activity in major depression. *J Psychiatr Res* 2007; 41: 553-560

Cooper GM, 2000: Structure of the Plasma Membrane. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9898/> (Zugriffsdatum 18.03.2017)

Coppen A. The biochemistry of affective disorders. *Brit J Psychiat* 1967; 113: 1237-1264

Corcos M, Guilbaud O, Paterniti S, Curt F, Hjalmarsson L, Moussa M, Chambry J, Loas G, Chaouat G, Jeammet P. Correlation between serum levels of interleukin-4 and alexithymia scores in healthy female subjects: preliminary findings. *Psychoneuroendocrino* 2004; 29: 686-691

Corcos M, Guilbaud O, Speranza M, Paterniti S, Loas G, Stephan P, Jeammet P. Alexithymia and depression in eating disorders. *Psychiat Res* 2000; 93: 263-266

Coryell W, Schlessler MA. Suicide and the dexamethasone suppression test in unipolar depression. *Am J Psychiat* 1981; 138: 1120-1121

Coryell W, Schlessler M: The dexamethasone suppression test and suicide prediction. *Am J Psychiat* 2001; 158: 748-753

Cotter D, Mackay D, Landau S, Kerwin R, Everall I. Reduced glial cell density and neuronal size in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiat* 2001; 58: 545-553

Courtet P, Jaussent I, Genty C, Dupuy AM, Guillaume S, Ducasse D, Olié E. Increased CRP levels may be a trait marker of suicidal attempt. *European Neuropsychopharm* 2015; 25: 1824-1831

Courtet P, Picot MC, Bellivier F, Torres S, Jollant F, Michelon C, Castelnau D, Astruc B, Buresi C, Malafosse A. Serotonin transporter gene may be involved in short-term risk of subsequent suicide attempts. *Biol Psychiat* 2004; 55: 46-51

Cowen PJ. Not fade away: the HPA axis and depression. *Psychol Med* 2010; 40: 1-4

Cruickshank J, Tisdall CJ. The cholesterol content of the serum in mental diseases. *J Ment Sci* 1916; 62: 168-173

D'Ambrosio V, Salvi V, Bogetto F, Maina G. Serum lipids, metabolic syndrome and lifetime suicide attempts in patients with bipolar disorder. *Prog Neuro-Psychoph* 2012; 37: 136-140

da Graça Cantarelli M, Nardin P, Buffon A, Eidt MC, Godoy LA, Fernandes BS, Gonçalves CA. (2015). Serum triglycerides, but not cholesterol or leptin, are decreased in suicide attempters with mood disorders. *J Affect Disorders* 2015; 172: 403-409

da Graça Cantarelli M, Tramontina AC, Leite MC, Gonçalves CA. Potential neurochemical links between cholesterol and suicidal behavior. *Psychiat Res* 2014; 220: 745-751

Daniels TF, Killinger KM, Michal JJ, Wright Jr. RW, Jiang Z. Lipoproteins, cholesterol homeostasis and cardiac health. *Int J Biol Sci* 2009; 5: 474-488

Danner M, Kasl SV, Abramson JL, Vaccarino V. Association between depression and elevated C-reactive protein. *Psychosom Med* 2003, 65: 347-356

Dantzer R. Sickness behavior. In: Schedlowski M, Tewes U, Hrsg. *Psychoneuroimmunology*. Boston: Springer, 1999: 235-257

Dantzer R. Cytokine-induced sickness behavior: where do we stand?. *Brain Behav Immun* 2001; 15: 7-24

Dantzer R, Bluthé RM, Laye S, Bret-Dibat JL, Parnet P, Kelley KW. Cytokines and sickness behaviour. *Ann NY Acad Sci* 1998; 840: 586-590

Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9: 46-56

Darrow SM, Follette WC. A behavior analytic interpretation of alexithymia. *J Contextual Behav Sci* 2014; 3: 98-108

Davidson JR, Meltzer-Brody SE. The underrecognition and undertreatment of depression: what is the breadth and depth of the problem? *J Clin Psychiat* 1999; 60: 4-9

De Berardis D., Conti CMV, Serroni N, Moschetta FS, Carano A, Salerno RM, Cavuto M, Farina B, Alessandrini M, Janiri L, Pozzi G, Di Giannantonio, M. The role of cholesterol levels in mood disorders and suicide. *J Biol Reg Homeos Ag* 2009; 23: 133-140

De Berardis D, Marini S, Piersanti M, Cavuto M, Perna G, Valchera A, Mazza M, Fornaro M, Iasevoli F, Martinotti G, Di Giannantonio M. The relationships between cholesterol and suicide: an update. *ISRN Psychiatry* 2012

De Berardis D, Conti CM, Marini S, Serroni N, Moschetta RS, Carano A, Valchera A, Iasevoli F, Fornaro M, Perna G, Di Iorio G, Martinotti G, Niolu C, Siracusano A, Di Giannantonio M. C-reactive protein level and its relationship with suicide risk and

alexithymia among newly diagnosed, drug-naive patients with non-affective psychosis. *Eur J Inflamm* 2013a; 11: 215-221

De Berardis D¹, Campanella D, Serroni N, Moschetta FS, Di Emidio F, Conti C, Carano A, Acciavatti T, Di Iorio G, Martinotti G, Siracusano A, Di Giannantonio M. Alexithymia, suicide risk and serum lipid levels among adult outpatients with panic disorder. *Compr Psychiat* 2013b; 54: 517-522

De Berardis D, Serroni N, Campanella D, Carano A, Gambi F, Valchera A, Conti C, Sepede G, Scali M, Fulcheri M, Salerno RM, Ferro FM (2008). Alexithymia and its relationships with C-reactive protein and serum lipid levels among drug naïve adult outpatients with major depression. *Prog Neuro-Psychoph* 2008; 32: 1982-1986

De Berardis D, Serroni N, Campanella D, Marini S, Rapini G, Valchera A, Iasevoli F, Mazza M, Fornaro M, Perna G, Di Iorio G, Martinotti G, Di Giannantonio M. Alexithymia, suicide ideation, C-reactive protein, and serum lipid levels among outpatients with generalized anxiety disorder. *Arch Suicide Res* 2017; 21: 100-112

De Berardis D, Serroni N, Campanella D, Rapini G, Olivieri L, Feliziani B, Carano A, Valchera A, Iasevoli F, Tomasetti C, Mazza M, Fornaro M, Perna G, Di Nicola M, Martinotti G, Di Giannantonio M. Alexithymia, responsibility attitudes and suicide ideation among outpatients with obsessive-compulsive disorder: an exploratory study. *Compr Psychiat* 2015; 58: 82-87

De Berardis D, Serroni N, Marini S, Rapini G, Carano A, Valchera A., Iasevoli F, Mazza M, Signorelli M, Aguglia E, Perna, G, Martinotti G, Varasano PA, Pressanti GL, Di Giannantonio M. Alexithymia, suicidal ideation, and serum lipid levels among drug-naïve outpatients with obsessive-compulsive disorder. *Rev Bras Psiquiatr* 2014; 36: 125-130

DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, AkdÄ, BPtK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs, DGRW, Hrsg. für die Leitliniengruppe Unipolare Depression, 2015: S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression – Langfassung, 2. Auflage. Version 4. <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/depression/depression-2aufl-vers4-lang.pdf> (Zugriffsdatum: 28.02.2017)

Djelilovic-Vranic J, Alajbegovic A, Zelija-Asimi V, Niksic M, Tiric-Campara M, Salcic S, Celo A. Predilection role diabetes mellitus and dyslipidemia in the onset of ischemic stroke. *Med Arch* 2013; 67: 120-123

Delgado PL. Depression: the case for a monoamine deficiency. *J Clin Psychiat* 2000; 61: 7-11

Delves PJ, 2017: Komponenten des Immunsystems. The Merck manual online (MSD Manual). <http://www.msdmanuals.com/de-de/profi%2Fimmunologie%2C%2Dallergien%2Fbiologie%2Ddes%2Dimmunsystems%2Fkomponenten%2Ddes%2Dimmunsystems> (Zugriffsdatum: 13.03.2017)

Delves PJ, Roitt IM. The immune system. *N Engl J Med* 2000; 343: 37-49

Demers LA, Olson EA, Crowley DJ, Rauch SL, Rosso IM. Dorsal anterior cingulate thickness is related to alexithymia in childhood trauma-related PTSD. *PLoS One* 2015; 10: e0139807

Derogatis LR. SCL-90-R, administration scoring and procedures manual-I for the R(evised) version. Johns Hopkins School of Medicine, Eigendruck, 1977

Derogatis LR. SCL-90-R. Self-Report Symptom Inventory. In: Collegium Internationale Psychiatriae Salarum, Hrsg. Internationale Skalen für Psychiatrie. Weinheim: Beltz, 1986

Derogatis LR, Lipman RS, Covi L. SCL-90: An outpatient psychiatric rating scale – preliminary report. *Psychopharmacol Bull* 1973; 9: 13-27

Deutsche Gesellschaft für Suizidprävention, 2015: Suizidalität. <http://www.suizidprophylaxe.de/suizidalitaet/allgemeine-informationen/> (Zugriffsdatum 06.10.2015 und 02.10.2016)

Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), 2018: ICD-10 GM Version 2018, Kapitel V Psychische und Verhaltensstörungen. <https://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2018/block-f30-f39.htm> (Zugriffsdatum 27.03.2018)

Dewaraja R, Tanigawa T, Araki S, Nakata A, Kawamura N, Ago Y, Sasaki Y. Decreased cytotoxic lymphocyte counts in alexithymia. *Psychother Psychosom* 1997; 66: 83-86

Dietschy JM, Turley SD Thematic review series: brain Lipids. Cholesterol metabolism in the central nervous system during early development and in the mature animal. *J Lipid Res* 2004; 45: 1375-1397

Dinarello CA. Historical Review of Cytokines. *Eur J Immunol* 2007; 37: 34-45

Döring G, Grégoire S, Joos-Körtje A, Meurer S, 2009: Zwischen Selbstzerstörung und Lebensfreude. Hinweise für die Suizidprävention bei jungen Menschen. https://www.ak-leben.de/cms/upload/Nuertingen/Dokumente/Broschuere_Zwischen_Selbstzerstoerung_und_Lebensfreude_Dez_2013.pdf (Zugriffsdatum: 14.03.2018)

Donath, 2011: Depression und Suizidalität – Krankheiten der Losigkeit. http://www.g-plus.org/wp-content/uploads/2015/07/04_transferplus_depression_suizidalitaet_2.aufgabe_juni2012.pdf (Zugriff am 17.11.2015)

Douglas KM, Taylor AJ, O'Malley PG. Relationship between depression and C-reactive protein in a screening population. *Psychosom Med* 2004; 66: 679-683

Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto AM. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. *JAMA* 1998; 279: 1615-1622

Drevets WC, Frank E, Price JC. PET imaging of serotonin 1A receptor binding in depression. *Biol Psychiat* 1999; 46:1375-1387

Drevets WC, Frank E, Price JC, Kupfer DJ, Greer PJ, Mathis C. Serotonin type-1A receptor imaging in depression. *Nucl Med Biol* 2000; 27: 499-507

Drevets WC, Savitz J, Trimble M. The subgenual anterior cingulate cortex in mood disorders. *CNS Spectrums* 2008 ;13: 663-681

Du L, Faludi G, Palkovits M, Demeter E, Bakish D, Lapierre YD, Sótónyi P, Hrdina PD. Frequency of long allele in serotonin transporter gene is increased in depressed suicide victims. *Biol psychiat* 1999; 46: 196-201

Du Clos TW. Function of C-reactive protein. *Ann Med* 2000; 32: 274-278

Durkheim E. *Der Selbstmord*. Neuwied – Berlin: Luchterhand, 1973

Ebert D, Lammers CH. Das zentrale dopaminerge System und die Depression. *Nervenarzt* 1997; 68: 545-555

Ebmeier KP, Donaghey C, Steele JD. Recent developments and current controversies in depression. *Lancet* 2006; 367:153-167

Elenkov IJ. Neurohormonal-cytokine interactions: implications for inflammation, common human diseases and well-being. *Neurochem Int* 2008; 52: 40-51

Elenkov IJ, Iezzoni DG, Daly A, Harris AG, Chrousos GP. Cytokine dysregulation, inflammation and well-being. *Neuroimmunomodulat* 2005; 12: 255-269

Ellison LF, Morrison HI. Low serum cholesterol concentration and risk of suicide. *Epidemiology* 2001; 12: 168-172

Elovainio M, Aalto AM, Kivimäki M, Pirkola S, Sundvall J, Lönnqvist J, Reunanen A. Depression and C-reactive protein: population-based Health 2000 Study. *Psychosom Med* 2009; 71: 423-430

Engel P, Boumsell L, Balderas R, Bensussan A, Gattei V, Horejsi V, Jin BQ, Malavasi F, Mortari F, Schwartz-Albiez R, Stockinger H, van Zelm MC, Zola H, Clark G. CD Nomenclature 2015: Human Leukocyte Differentiation Antigen Workshops as a Driving Force in Immunology. *J Immunol* 2015; 195: 4555-4563

Engelberg H. Low serum cholesterol and suicide. *Lancet* 1992; 339: 727-729

Erhardt S, Lim CK, Linderholm KR, Janelidze S, Lindqvist D, Samuelsson M, Lundberg K, Postolache TT, Träskman-Bendz L, Guillemin GJ, Brundin L. Connecting inflammation with glutamate agonism in suicidality. *Neuropsychopharmacol* 2013; 38: 743-752

Erni T, Lötscher K, Modestin J. Two-Factor Solution of the 20-Item Toronto Alexithymia Scale Confirmed. *Psychopathology* 1997; 30: 335-340

Escribá PV, Ozaita A, García-Sevilla JA. Increased mRNA expression of alpha2A-adrenoceptors, serotonin receptors and mu-opioid receptors in the brains of suicide victims. *Neuropsychopharmacol* 2004; 29:1512–1521

Eskin M, Sun JM, Abuidhail J, Yoshimasu K, Kujan O, Janghorbani M, Flood C, Carta MG, Tran US, Mechri A, Hamdan M, Poyrazli S, Aidoudi K, Bakhshi S, Harlak H, Moro MF, Nawafleh H, Phillips L, Shaheen A, Taifour S, Tsuno K, Voracek M. Suicidal behavior and psychological distress in university students: a 12-nation study. *Arch Suicide Res* 2016; 20: 369-388

Essau CA, Karpinski NA, Petermann F, Conradt J. Häufigkeit und Komorbidität psychischer Störungen bei Jugendlichen: Ergebnisse der Bremer Jugendstudie. *Psychol Psychiatr Psychother* 1998; 46: 105-124

Fahrenberg J, Hampel R, Selg H. FPI-R. Das Freiburger Persönlichkeitsinventar. Göttingen: Hogrefe, 2001

Fang CY, Egleston BL, Gabriel KP, Stevens VJ, Kwiterovich PO, Snetselaar LG, Longacre ML, Dorgan JF. Depressive symptoms and serum lipid levels in young adult women. *J Behav Med*; 36: 143-152

Fantini J, Barrantes FJ. Sphingolipid/cholesterol regulation of neurotransmitter receptor conformation and function. *BBA-Biomembranes* 2009; 1788: 2345-2361

Fawcett J, Busch KA, Jacobs D, Kravitz HM, Fogg L. Suicide: A Four-pathway Clinical-Biochemical Model. *Ann NY Acad Sci* 1997; 836: 288-301

Feingold KR, Grunfeld C, 2000: Introduction to Lipids and Lipoproteins. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305896/> (Zugriffsdatum 31.03.2018)

Felber W, Winiecki P, 2008: Suizid-Statistik - aktuelle ausgewählte statistisch-epidemiologische Daten zu Deutschland und Osteuropa mit Kommentaren.

https://www.suizidprophylaxe.de/fileadmin/dateien/verschiedenes/HP_DGS_Statistik.pdf
(Zugriffsdatum 2.10.2016)

Fergusson D, Doucette S, Glass KC, Shapiro S, Healy D, Hebert P, Hutton B. Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2005; 330: 396

Fernandez A, Sriram T, Rajkumar S, Chandrasekar A. Alexithymic characteristics in rheumatoid arthritis: a controlled study. *Psychother Psychosom* 1989; 51:45–50

Ferrari AJ, Norman RE, Freedman G, Baxter AJ, Pirkis JE, Harris MG, Page A, Carnahan E, Degenhardt L, Vos T, Whiteford HA. The burden attributable to mental and substance use disorders as risk factors for suicide: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *PloS One* 2014; 9: e91936

Feuerbach L. Die Naturwissenschaft und die Revolution (1850). In: Thies E, Hrsg. Ludwig Feuerbach. Werke. Bd. 4, Kritiken und Abhandlungen III. Frankfurt a.M. 1975: 243-265

Fleischmann A, Bertolote JM, Belfer M, Beautrais A. Completed suicide and psychiatric diagnoses in young people: A critical examination of the evidence. *Am J Orthopsychiat* 2005; 75: 676-683

Ford DE, Erlinger TP. Depression and C-reactive protein in US adults: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1010-1014

Franke GH. SCL-90-R. Die Symptom-Checkliste von Derogatis - Deutsche Version - Manual. Göttingen: Beltz, 1995

Franke GH. Möglichkeiten und Grenzen im Einsatz der Symptom-Checkliste SCL-90-R. *VPP* 2001; 33: 475-485

Franke GH. SCL-90-R - Die Symptom-Checkliste von L. R. Derogatis (2. vollständig überarbeitete und neu normierte Auflage). Göttingen: Beltz Test, 2002

Franke GH, 2009: Die Symptom-Check-Liste SCL-90-R. <http://www.franke-stendal.de/WS0910/B.Sc.%20Modul%203%20Diagnostik-Vorlesungen/GHF-gekuerzt-Testbeschreibung-SCL-10-2009.pdf> (02.02.2015)

Franz M, Schneider C, Schäfer R, Schmitz N, Zweyer K. Faktorenstruktur und Testgütekriterien der deutschen Version der Toronto-Alexithymie-Skala (TAS-20) bei psychosomatischen Patienten. *Psychother Psych Med* 2001; 51: 48–55

Franz M, Popp K, Schaefer R, Sitte W, Schneider C, Hardt J, Decker O, Braehler E. Alexithymia in the German general population. *Soc Psych Psych Epid* 2008; 43: 54-62

Fredrikson S, Cheng Q, Jiang GX, Wasserman D. Elevated suicide risk among patients with multiple sclerosis in Sweden. *Neuroepidemiology* 2003; 22: 146-152

Freyberger H. Supportive psychotherapeutic techniques in primary and secondary alexithymia. *Psychother Psychosom* 1977; 28: 337-342

Friedrich MJ. Research on psychiatric disorders targets inflammation. *Jama* 2014; 312: 474-476

Fritzsche KP. Die Stressgesellschaft. München: Kösel, 1998

Frodl T, Carballedo A, Hughes MM, Saleh K, Fagan A, Skokauskas N, McLoughlin DM, Meany J, O'Keane V, Connor TJ. Reduced expression of glucocorticoid-inducible genes GILZ and SGK-1: high IL-6 levels are associated with reduced hippocampal volumes in major depressive disorder. *Transl Psychiat* 2012; 2: e88.

Fu Q, Heath AC, Bucholz KK, Nelson EC, Glowinski AL, Goldberg J, Lyons MJ, Tsuang MT, Jakob T, True MR, Eisen SA. A twin study of genetic and environmental influences on suicidality in men. *Psychol Med* 2002; 32: 11-24

Fukunishi I. Psychosomatic problems surrounding kidney transplantation. *Psychother Psychosom* 1992; 57: 42–49

Fukunishi I, Sei H, Morita Y, Rahe RH. Sympathetic activity in alexithymics with mother's low care. *J Psychosom Res* 1999; 46: 579-589

Furczyk K, Schutová B, Michel TM, Thome J, Büttner A. The neurobiology of suicide. A Review of post-mortem studies. *J Mol Psychiatry* 2013; 1: 1

Fuster JM. Prefrontal cortex. In: Irwin LM, Hrsg. *Comparative Neuroscience and Neurobiology*. Boston: Birkhäuser, 1988: 107-109

Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448-454

Gazzaniga MS. The organization of the human brain. *Science* 1989; 245: 947–52

Gazzaniga MS, LeDoux JE. *The integrated mind*. New York: Plenum, 1978

Giancola PR. Evidence for dorsolateral and orbital prefrontal cortical involvement in the expression of aggressive behavior. *Aggressive Behav* 1995; 21: 431-450

Gibbs HM, Davis L, Han X, Clothier J, Eads LA, Cáceda R. Association between C-reactive protein and suicidal behavior in an adult inpatient population. *J Psychiatr Res* 2016; 79: 28-33

Gignac GE, Palmer BR, Stough C. A confirmatory factor analytic investigation of the TAS–20: Corroboration of a five-factor model and suggestions for improvement. *J Pers Assess* 2007; 89: 247-257

Gingrich JA, Hen R. Dissecting the role of the serotonin system in neuropsychiatric disorders using knockout mice. *Psychopharmacology* 2001; 155: 1-10

Gitlin JD, Colten HR. *Molecular Biology of the Acute Phase Plasma Proteins*. Lymphokines 1987; 14: 123-153

Glaser R, MacCallum RC, Laskowski BF, Malarkey WB, Sheridan, JF, Kiecolt-Glaser JK. Evidence for a shift in the Th-1 to Th-2 cytokine response associated with chronic stress and aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: 477-482

Glowinski AL, Bucholz KK, Nelson EC, Fu Q, Madden PA, Reich W, Heath AC. Suicide attempts in an adolescent female twin sample. *J Am Acad Child Psy* 2001; 40: 1300-1307

Glueck CJ, Tieger M, Kunkel R, Hamer T, Tracy T, Speirs J. Hypocholesterolemia and affective disorders. *Am J Med Sci* 1994; 308: 218-225

Goldberg AC, 2015: Overview of Lipid Metabolism . The Merck manual online (MSD Manual). <http://www.msmanuals.com/professional/endocrine-and-metabolic-disorders/lipid-disorders/overview-of-lipid-metabolism> (Zugriffsdatum: 19.08.2016)

Goldberg JF, Burdick KE, Endick CJ. Preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole added to mood stabilizers for treatment-resistant bipolar depression. *Am J Psychiat* 2004;161: 564-566

Golomb BA, Kane T, Dimsdale JE. Severe irritability associated with statin cholesterol-lowering drugs. *QJM* 2004; 97: 229-235

Goltser-Dubner T, Galili-Weisstub E, Segman RH. Genetics of unipolar major depressive disorder. *Isr J Psychiatr Rel* 2010; 47: 72-82

González-Castro TB, Juárez-Rojop I, López-Narváez ML, Tovilla-Zárate CA. Association of TPH-1 and TPH-2 gene polymorphisms with suicidal behavior: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2014; 14: 196

Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiat* 2003; 160: 636-645

Grabe HJ, Möller B, Willert C, Spitzer C, Rizos T, Freyberger HJ. Interhemispheric transfer in alexithymia: a transcallosal inhibition study. *Psychother Psychosom* 2004; 73: 117-123

Gradus JL, Qin P, Lincoln AK, Miller M, Lawler E, Sørensen HT, Lash TL. Inflammatory bowel disease and completed suicide in Danish adults. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 2158-2161

Gruys E, Toussaint MJM, Niewold TA, Koopmans SJ. Acute phase reaction and acute phase proteins. *J Zhejiang Univ-Sc B* 2005; 6: 1045-1056

Guilbaud O, Corcos M, Hjalmarsson L, Loas G, Jeammet P. Is there a psychoneuroimmunological pathway between alexithymia and immunity? Immune and physiological correlates of alexithymia. *Biomed Pharmacother* 2003; 57: 292-295

Guilbaud O, Curt F, Perrin C, Chaouat G, Berthoz S, Dugré-Le Bigre C, Wallier J, Strebler M, Touitou C, Corcos M. Decreased immune response in alexithymic women: a cross-sectional study. *Biomed Pharmacother* 2009; 63: 297-304

Gündel H, Ceballos-Baumann AO, Von Rad M. Aktuelle Perspektiven der Alexithymie. *Nervenarzt* 2000; 71: 151-163

Gündel H, Greiner A, Ceballos-Baumann AO, Von Rad M, Förstl H, Jahn T. Increased level of tonic sympathetic arousal in high-vs. low-alexithymic cervical dystonia patients. *Psychother Psych Med* 2002; 52: 461-468

Gunnell D, Lewis G. Studying suicide from the life course perspective: Implications for prevention. *Brit J Psychiat* 2005; 187: 206–208

Gurevich I, Tamir H, Arango V, Dwork AJ, Mann JJ, Schmauss C. Altered editing of serotonin 2C receptor pre-mRNA in the prefrontal cortex of depressed suicide victims. *Neuron* 2002; 34: 349-356

Haapakoski R, Mathieu J, Ebmeier KP, Alenius H, Kivimäki M. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 β , tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun*; 49: 206-215

Haenel T, Pöldinger W. Erkennung und Beurteilung der Suizidalität. In: Kisker KP, Lauter H, Meyer JE, Müller C, Strömgren E, Hrsg. *Psychiatrie der Gegenwart*, Bd. 2. Berlin – Heidelberg – New York: Springer, 1986: 107-132

Hall RC, Platt DE, Hall RC. Suicide risk assessment: a review of risk factors for suicide in 100 patients who made severe suicide attempts: evaluation of suicide risk in a time of managed care. *Psychosomatics* 1999; 40: 18-27

Haltenhof H, Ziegenbein M, Sieberer M. Suizid infolge psychischer Erkrankungen. *Public Health Forum* 2013; 2: 21-23

Hammad TA, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiat* 2006; 63: 332–339

Hardardóttir I, Grünfeld C, Feingold KR. Effects of endotoxin and cytokines on lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol* 1994; 5: 207-215

Harlow CM, Selye H. The blood picture in the alarm reaction. *Proc Soc Exp Biol Med* 1937; 36: 141-144

Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. *Brit J Psychiat* 1997; 170: 205-228

Hautzinger M, Thies E, *Klinische Psychologie: Psychische Störungen Kompakt*. Weinheim: Beltz PVU, 2009.
<http://www.beltz.de/fileadmin/beltz/downloads/kompakt/127755-Diagnosekriterien.pdf>
 (Zugriffdatum 07.10.2015)

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

Ham BJ, Lee MS, Lee YM, Kim MK, Choi MJ, Oh KS, Jung HY, Lyoo IK, Choi IG. (2005). Association between the catechol O-methyltransferase Val108/158Met polymorphism and alexithymia. *Neuropsychobiology* 2005; 52: 151-154

Hammen C. Stress and Depression. *Annu Rev Clin Psycho* 2005; 1: 293-319

Härter M, Baumeister H. Ätiologie psychischer Störungen bei chronischen körperlichen Erkrankungen. In: Härter M, Baumeister H, Bengel J, Hrsg. *Psychische Störungen bei körperlichen Erkrankungen*. Berlin: Springer, 2007

Hasler G. Pathophysiology of depression: do we have any solid evidence of interest to clinicians?. *World Psychiatry* 2010; 9: 155-161

HCDM, 2016: Human Cell Differentiation Molecules:
http://www.hcdm.org/index.php?option=com_content&view=article&id=17&Itemid=101
 (Zugriffdatum: 06.02.2016)

Heart and Stroke Foundation, 2014: Getting your cholesterol in check. http://www.heartandstroke.com/site/c.iklQLcMWJtE/b.3484027/k.8419/Heart_disease_High_blood_cholesterol.htm (Zugriffsdatum 22.08.2016)

Hedges L, Olkin I. *Statistical Methods for Meta-Analysis*. New York: Academic Press, 1985

Hegerl U. Depression und Suizidalität. *Verhaltenstherapie* 2005; 15: 6-11

Heiberg AN, Heiberg A. A possible genetic contribution to the alexithymia trait. *Psychother Psychosom* 1978; 30: 205-210

Heim C, Newport DJ, Mletzko T. The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinol* 2008; 33: 693-710

Heim C. Importance of studying the contributions of early adverse experience to neurobiological findings in depression. *Neuropsychopharmacol* 2004; 29: 641-648

Heinzel A, Schäfer R, Müller HW, Schieffer A, Ingenhag A, Eickhoff SB, Northoff G, Franz M, Hautzel H. Increased activation of the supragenual anterior cingulate cortex during visual emotional processing in male subjects with high degrees of alexithymia: an event-related fMRI study. *Psychother Psychosom* 2010; 79: 363-370

Henriksson MM, Aro HM, Marttunen MJ, Heikkinen ME, Isometsa ET, Kuoppasalmi KEEA, Lonnqvist JK. (1993). Mental disorders and comorbidity in suicide. *Am J Psychiat* 1993; 150: 935-935

Henry JP. Neuroendocrine patterns of emotional response. In: Plutchik R, Kellermann H, Hrsg. *Emotion: Theory, research, and experiences*. San Diego: Academic Press, 1986: 37-60

Henry JP. Biological basis of the stress response. *Integr Psychol Behav Sci* 1992; 27: 66-83

Herbert J, Goodyer IM, Grossman AB, Hastings MH, De Kloet ER, Lightman SL, Lupien SJ, Roozendaal B, Seckl JR. Do corticosteroids damage the brain?. *J Neuroendocrinol* 2006; 18 393-411

Herold G. *Innere Medizin* 2012. Köln, 2012: 938

Heron DS, Shinitzky M, Hershkowitz M, Samuel D. Lipid fluidity markedly modulates the binding of serotonin to mouse brain membranes. *P Natl Acad Sci USA* 1980; 77: 7463-7467

Heshmati R, Allahverdipour H, Tabatabaei MG, Kamrani S. Toronto Alexithymia Scale (TAS-20): A study of patients with schizophrenia spectrum disorders. *Procedia Soc Behav Sci* 2011; 30: 771-775

Hessel A, Schumacher J, Geyer M, Brähler M. Symptom-Checkliste SCL-90-R: Testtheoretische Überprüfung und Normierung an einer bevölkerungsrepräsentativen Stichprobe. *Diagnostica* 2001; 47: 27-39

Hibbeln JR, Umhau JC, George DT, Shoaf SE, Linnoila M, Salem N. Plasma total cholesterol concentrations do not predict cerebrospinal fluid neurotransmitter metabolites: implications for the biophysical role of highly unsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 331-338

Hintikka J, Honkalampi K, Koivumaa-Honkanen H, Antikainen R, Tanskanen A, Haatainen K, Viinamäki H. Alexithymia and suicidal ideation: a 12-month follow-up study in a general population. *Compr Psychiat*; 45: 340-345

Hirvikoski T, Jokinen J. Personality traits in attempted and completed suicide. *Eur Psychiat* 2012; 27: 536-541

Ho LW, Furlong RA, Rubinsztein JS, Walsh C, Paykel ES, Rubinsztein DC. Genetic associations with clinical characteristics in bipolar affective disorder and recurrent unipolar depressive disorder. *Am J Med Genet* 2000; 96: 36-42

Hogan SP, Rosenberg HF, Moqbel R, Phipps S, Foster PS, Lacy P, Barry Kay A, Rothenberg ME. Eosinophils: biological properties and role in health and disease. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 709-750

Honkalampi K, Hintikka J, Tanskanen A, Lehtonen J, Viinamäki H. Depression is strongly associated with alexithymia in the general population. *J Psychosom Res* 2000; 48: 99-104

Honkalampi K, Lehto SM, Koivumaa-Honkanen H, Hintikka J, Niskanen L, Valkonen-Korhonen M, Viinamäki H. Alexithymia and tissue inflammation. *Psychother Psychosom* 2011; 80: 359-364

Hopkins C, Moulton C. The prevalence of alexithymia in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 443

Hoppe KD. Split brains and psychoanalysis. *Psychoanal Q* 1977; 46: 220-244

Hoppe, KD. Split brain - psychoanalytic findings and hypothesis. *J Am Acad Psychoanal* 1978; 6:193-213

Hoppe KD, Bogen JE. Alexithymia in twelve commissurotomized patients. *Psychother and Psychosom* 1977; 28: 148-155

Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2009; 71: 171-186

Hrdina PD, Demeter E, Vu TB, Sótónyi P, Palkovits M. 5-HT uptake sites and 5-HT₂ receptors in brain of antidepressant-free suicide victims/depressives: Increase in 5-HT₂ sites in cortex and amygdala. *Brain Res* 1993; 614: 37-44

Huber M, Herholz K, Thiel A, Müller-Küppers, M, Ebel H, Subic-Wrana C, Heiss WD. Different patterns of regional brain activation during emotional stimulation in alexithymics in comparison with normal controls. *Psychother Psych Med* 2002; 52: 469-478

Hummel J, Westphal S, Weber-Hamann B, Gilles M, Lederbogen F, Angermeier T, Luley C, Deuschle M, Kopf D. Serum lipoproteins improve after successful pharmacologic

antidepressant treatment: a randomized open-label prospective trial. *J Clin Psychiat* 2011; 72: 885-891

Huston DP. The biology of the immune system. *Jama* 1997; 278: 1804-1814

Ingram RE, Luxton DD. Vulnerability-stress models. In: Benjamin LH, Abela JRZ, Hrsg. *Development of psychopathology: A vulnerability-stress perspective*. Thousand Oaks, CA, US: Sage Publications Inc 2005: 32-46

Isherwood J, Adam KS, Hornblow AR. Life event stress, psychosocial factors, suicide attempt and auto-accident proclivity. *J Psychosom Res* 1982; 26: 371-383

Isung J, Mobarrez F, Nordström P, Åsberg M, Jokinen J. Low plasma vascular endothelial growth factor (VEGF) associated with completed suicide. *World J Biol Psychia* 2012; 13: 468-473

Jacobi F, Klose M, Wittchen HU. Psychische Störungen in der deutschen Allgemeinbevölkerung: Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen und Ausfalltage. *Bundesgesundheitsbla* 2004; 47: 736-744

Jacobi F, Höfler M, Strehle J, Mack S, Gerschler A, Scholl L, Busch MA, Maske U, Hapke U, Gaebel W, Maier W, Wagner M, Zielasek J, Wittchen HU. Psychische Störungen in der Allgemeinbevölkerung. *Nervenarzt* 2014a; 85: 77-87

Jacobi F, Höfler M, Siegert J, Mack S, Gerschler A, Scholl L, Busch MA, Hapke U, Maske U, Seiffert I, Gaebel W, Maier W, Wgner M, Zielasek J, Wittchen HU. Twelve-month prevalence, comorbidity and correlates of mental disorders in Germany: the Mental Health Module of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1-MH). *Int J Meth Psych Res* 2014b; 23: 304-319

Jain S, Gautam V, Naseem S. Acute-phase proteins: As diagnostic tool. *J Pharm Bioallied Sci* 2011;: 118-327

Jairam V, Uchida K, Narayanaswami V. Pathophysiology of lipoprotein oxidation. In: Kostner G. *Lipoproteins – Role in Health and Diseases*. InTech, 2012:

<https://www.intechopen.com/books/lipoproteins-role-in-health-and-diseases/pathophysiology-of-lipoprotein-oxidation> (Zugriffsdatum: 20.07.2018)

Janelidze S, Brundin L. Inflammation in suicidality: implications for novel treatment options. In: Halaris A, Leonard BE, Hrsg. Inflammation in Psychiatry. Basel: Karger, 2013: 188-202

Janelidze S, Mattei D, Westrin Å, Träskman-Bendz L, Brundin L. Cytokine levels in the blood may distinguish suicide attempters from depressed patients. *Brain Behav Immun* 2011; 25: 335-339

Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. New York: Garland Science, 2001

Janke W, Debus G. Die Eigenschaftswörterliste: EWL; eine mehrdimensionale Methode zur Beschreibung von Aspekten des Befindens; Handanweisung. Göttingen - Bern - Toronto - Seattle: Hogrefe Verlag für Psychologie, 1978

Jessimer M, Markham R. Alexithymia: a right hemisphere dysfunction specific to recognition of certain facial expressions?. *Brain Cognition* 1997; 34: 246-258

Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? *Hypertension* 2004; 44: 6-11

Jiang HK, Chang DM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs with adverse psychiatric reactions: five case reports. *Clin Rheumatol* 1999; 18: 339-345

Jick H, Kaye JA, Jick SS. Antidepressants and the risk of suicidal behaviors. *Jama* 2004; 292: 338-343

Johnson BH, Hugdahl K. Right hemisphere representation of autonomic conditioning to facial emotional expressions. *Psychophysiology* 1993; 30: 274-278

Joiko K, Schmauder M, Wolff G, 2010: Psychische Belastung und Beanspruchung im Berufsleben. Erkennen –Gestalten.

https://www.baua.de/DE/Angebote/Publikationen/Praxis/A45.pdf?__blob=publicationFile
(Zugriffsdatum: 24.07.2018)

Joiner TE. The trajectory of suicidal behavior over time. *Suicide Life-Threat* 2002; 32: 33-41

Joiner TE. *Why people die by suicide*. Cambridge: Harvard University Press, 2005

Jokinen J, Nordström AL, Nordström P. Cholesterol, CSF 5-HIAA, violence and intent in suicidal men. *Psychiat Res* 2010; 178: 217-219

Jones MP, Wessinger S, Crowell MD. Coping strategies and interpersonal support in patients with irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 474-481

Jørgensen MM, Zachariae R, Skytthe A, Kyvik K. Genetic and environmental factors in alexithymia: a population-based study of 8,785 Danish twin pairs. *Psychother Psychosom* 2007; 76: 369-375

Jow GM, Yang TT, Chen CL. Leptin and cholesterol levels are low in major depressive disorder, but high in schizophrenia. *J Affect Disorders* 2006; 90: 21-27

Kämpfer N, Staufenbiel S, Wegener I, Rambau S, Urbach AS, Mücke M, Geiser F, Conrad R. (2016). Suicidality in patients with somatoform disorder—the speechless expression of anger?. *Psychiat Res* 2016; 246: 485-491

Kano M, Fukudo S. The alexithymic brain: the neural pathways linking alexithymia to physical disorders. *Biopsychosoc Med* 2013; 7: 1

Kano M, Fukudo S, Gyoba J, Kamachi M, Tagawa M, Mochizuki H, Itoh M, Hongo M, Yanai K: Specific brain processing of facial expressions in people with alexithymia: an H2 15O-PET study. *Brain* 2003; 126: 1474-1484

Kano M, Mizuno T, Kawano Y, Aoki M, Kanazawa M, Fukudo S. Serotonin transporter gene promoter polymorphism and alexithymia. *Neuropsychobiology* 2012; 65: 76-82

Kaplan JR, Muldoon MF, Manuck SB, Mann JJ. Assessing the observed relationship between low cholesterol and violence-related mortality. Implications for suicide risk. *Ann NY Acad Sci* 1997;836: 57-80

Kaplan JR, Shively CA, Fontenot MB, Morgan TM, Howell SM, Manuck SB, Muldoon MF, Mann JJ. Demonstration of an association among dietary cholesterol, central serotonergic activity, and social behavior in monkeys. *Psychosom Med* 1994; 56: 479-484

Karlsson H, Näätänen P, Stenman H. Cortical activation in alexithymia as a response to emotional stimuli. *Brit J Psychiat* 2008; 192: 32-38

Katschnig H, Hrsg. Sozialer Stress und psychische Erkrankung. Lebensverändernde Ereignisse als Ursache seelischer Störungen. München: Urban und Schwarzenberg Verlag, 1980

Kealy D, Ogrodniczuk JS, Rice SM, Oliffe JL. Alexithymia, suicidal ideation and health-risk behaviours: a survey of Canadian men. *Int J Psychiat Clin* 2018; 22: 77-79

Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA. Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *Am J Psychiat* 1999; 156: 837-841

Kendler KS, Kuhn J, Prescott CA. (2004). The interrelationship of neuroticism, sex, and stressful life events in the prediction of episodes of major depression. *Am J Psychiat* 2004; 161: 631-636

Kendler KS, Thornton LM, Prescott CA. Gender differences in the rates of exposure to stressful life events and sensitivity to their depressogenic effects. *Am J Psychiat* 2001; 158: 587-593

Kennedy BL, Morris RL, Pedley LL, Schwab JJ. The ability of the Symptom Checklist SCL-90 to differentiate various anxiety and depressive disorders. *Psychiat Quart* 2001; 72: 277-288

Kerr CW. The Serotonin Theory of Depression. *Jefferson J Psychiat* 2011; 12: 4

Kim H, Seo J, Namkoong K, Hwang EH, Sohn SY, Kim SJ, Kang JI. Alexithymia and perfectionism traits are associated with suicidal risk in patients with obsessive–compulsive disorder. *J Affect Disorders* 2016; 192: 50-55

Kim YK, Lee SW, Kim SH, Shim SH, Han SW, Choi SH, Lee BH. Differences in cytokines between non-suicidal patients and suicidal patients in major depression. *Prog Neuro-Psychoph* 2008; 32: 356-361

King DS, Wilburn AJ, Wofford MR, Harrell TK, Lindley B, Jones DW. Cognitive impairment associated with atorvastatin and simvastatin. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 1663-1667

Kischka U, Spitzer M, Kammer T. Frontal-subkortikale neuronale Schaltkreise. *Fortschr Neurol Psyc* 1997; 65: 221-231

Klengel T, Binder EB. Gene-environment interactions in major depressive disorder. *Can J Psychiat* 2013; 58: 76-83

Klimek V, Stockmeier C, Overholster J, Meltzer HY, Kalka S, Dilley G, Ordway GA. Reduced levels of norepinephrine transporters in the locus coeruleus in major depression. *J Neurosci* 1997; 17: 8451–8458

Koçer E, Alçelik A, Kocaman G, Koçer A. A study of leukocyte and platelet activity in patients with suicide attempt related to acute stress reaction. *JMOOD* 2013; 3: 52-7

Koechlin E., Ody C, Kouneiher F. The architecture of cognitive control in the human prefrontal cortex. *Science* 2003; 302: 1181-1185

Köhler O, Benros ME, Nordentoft M, Farkouh ME, Iyengar RL, Mors O, Krogh J. Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive symptoms, and adverse effects: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Psychiat* 2014; 71: 1381-1391

Köhler O, Petersen L, Mors O, Gasse C. Inflammation and depression: combined use of selective serotonin reuptake inhibitors and NSAIDs or paracetamol and psychiatric outcomes. *Brain Behav* 2018; 5: e00338

Kojima M, Kojima T, Suzuki S, Takahashi N, Funahashi K, Kato D, Hanabayashi M, Hirabara S, Asai S, Ishiguro N. Alexithymia, depression, inflammation, and pain in patients with rheumatoid arthritis. *Arthrit Care Res* 2014; 66: 679-686

Kokkonen P, Karvonen JT, Veijola J, Läksy K, Jokelainen J, Järvelin MR, Joukamaa M. Prevalence and sociodemographic correlates of alexithymia in a population sample of young adults. *Compr Psychiat* 2001; 42: 471-476

Koolschijn PC, van Haren NE, Lensvelt-Mulders GJ. Brain volume abnormalities in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Hum Brain Mapp* 2009; 30: 3719-3735

Kocalevent RD, Hegerl U. Depression und Suizidalität. *Public Health Forum* 2010; 18: 13-14

Koch AS, Kleiman A, Wegener I, Zur B, Imbierowicz K, Geiser F, Conrad R. Factorial structure of the 20-item Toronto Alexithymia Scale in a large sample of somatoform patients. *Psychiat Res* 2015; 225: 355-363

Korkoliakou P, Christodoulou C, Kouris A, Porichi E, Efstathiou V, Kaloudi E, Kokkevi A, Stavrianeas N, Papageorgiou C, Douzenis A. Alexithymia, anxiety and depression in patients with psoriasis: a case–control study. *Ann Gen Psychiat* 2014; 13: 38

Kronfol Z, Turner R, Nasrallah H, Winokur G. Leukocyte regulation in depression and schizophrenia. *Psychiat Res* 1984; 13: 13-18

Künzel R, 2016: Teufelskreis aus Stressachse, Adrenalin und Serotoninmangel. Die Depression mit drei „Stellschrauben“ regulieren. <http://www.praxiskuenzel.de/content/documents/de/19.pdf> (Zugriffsdatum 10.11.2016)

Kuo HK, Yen CJ, Chang CH, Kuo CK, Chen JH, Sorond F. Relation of C-reactive protein to stroke, cognitive disorders, and depression in the general population: systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2005; 4: 371-380

Kurt E, Güler Ö, Ozbulut O, Altınbaş K, Işingör M, Serteser M, Gecici O. (2008). Evaluation of Serum Ghrelin and Leptin Levels in Suicide Attempters. *J Psychophysiol*; 22: 76-80

Kušević Z, Vuksan Ćusa B, Babić G, Marčinko D. (2015). Could alexithymia predict suicide attempts—a study of Croatian war veterans with post-traumatic stress disorder. *Psychiat Danub* 2015; 27: 0-423

Kushner I, Rzewnicki DL. The acute phase response: general aspects. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994; 8: 513-530

Laasonen-Balk T, Kuikka J, Viinamäki H, Husso-Saastamoinen M, Lehtonen J, Tiihonen J. Striatal dopamine transporter density in major depression. *Psychopharmacology* 1999; 144: 282-285

Laborärztliche Arbeitsgemeinschaft für Diagnostik und Rationalisierung (LADR), 2017: https://www.ladr.de/sites/all/themes/cont/files/pdf/03_fachinfos/aerzte/ladr-themenhefte/TH_Fettstoffwechsel.pdf (Zugriffsdatum 08.03.2017)

Laborlexikon, 2016: CRP. <http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Infotext/c/CRP.htm> (Zugriffsdatum: 18.03.2018)

Lai CH. Gray matter volume in major depressive disorder: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Psychiat Res* 2013; 211: 37-46

Lalovic A, Levy E, Luheshi G, Canetti L, Grenier E, Sequeira A, Turecki G. Cholesterol content in brains of suicide completers. *International Journal of Neuropsychopharmacol* 2007; 10: 159-166

Lambert G, Johansson M, Agren H, Friberg P. Reduced brain norepinephrine and dopamine release in treatment refractory depressive illness: evidence in support of the catecholamine hypothesis of mood disorders. *Arch Gen Psychiat* 2000; 57: 787-793

Lana-Peixoto MA, Teixeira Jr AL, Haase VG. Interferon beta-1a-induced depression and suicidal ideation in multiple sclerosis. *Arq Neuro-Psiquiat* 2002; 60: 721-724

Lane RD, Ahern GL, Schwartz GE, Kaszniak AW. Is alexithymia the emotional equivalent of blindsight?. *Biol Psychiat* 1997; 42: 834-884

Lane RD, Reiman EM, Axelrod B, Yun L S, Holmes A, Schwartz GE. Neural correlates of levels of emotional awareness: Evidence of an interaction between emotion and attention in the anterior cingulate cortex. *J Cognitive Neurosci* 1998; 10: 525-535

Langman RE, Cohn MA. Minimal model for the self-nonsel self discrimination: a return to the basics. *Semin Immunol* 2000; 12: 189-195

Langsted A, Freiberg JJ, Nordestgaard, BG. Fasting and nonfasting lipid levels: influence of normal food intake on lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and cardiovascular risk prediction. *Circulation* 2008; 118: 2047-2056

Lapin IP, Oxenkrug G F. Intensification of the central serotonergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect. *Lancet* 1969; 1: 132-136

LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effects of statins on risk of coronary heart disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999; 282: 2340-2346

Lazarus RS. *Psychological stress and the coping process*. New York: McGraw-Hill, 1966

Lazarus RS. The stress and coping paradigm. In: Eisdorfer C, Cohen D, Kleinman A, Maxim P. *Models for Clinical Psychopathology*. New York: Spectrum, 1981: 177-214

Lazarus RS. Cognition and motivation in emotion. *Am Psychol* 1991a; 46: 352-367

Lazarus RS. Progress on a cognitive-motivational-relational theory of emotion. *Am Psychol* 1991b; 46: 819-834

Lazarus RS. *Emotion and adaptation*. New York: Oxford University Press, 1991c

Lazarus RS. From psychological stress to the emotions: A history of changing outlooks. *Annu Rev Psychol* 1993; 44: 1-22

Lazarus RS. *Stress and Emotion. A new Synthesis*. London: Free Association Books, 1999

Lazarus RS, Folkman S. Transactional theory and research on emotions and coping. *Eur J Personality* 1987; 1: 141-169

- Lazarus RS, Launier R. Streßbezogene Transaktionen zwischen Person und Umwelt. In: Nitsch JR, Hrsg. Streß. Theorien, Untersuchungen, Maßnahmen. Bern: Huber, 1981: 213–259
- Lee HJ, Kim YK. Serum lipid levels and suicide attempts. *Acta Psychiat Scand* 2003; 108: 215–221
- Lemke MR. Dopaminagonisten als Antidepressiva. *Nervenarzt* 2007; 78: 31-38
- Leonard BE. The concept of depression as a dysfunction of the immune system. In: Cryan JF, Leonard, BE. *Depression: From Psychopathology to Pharmacotherapy*. Basel: Karger, 2010: 53-71
- Leonard BE, Myint A. The psychoneuroimmunology of depression. *Hum Psychopharm Clin* 2009; 24: 165-175
- Lesser IM. A Review of the Alexithymia Concept. *Psychosom Med* 1981; 43: 531-543
- Lester, D. Alexithymia, depression, and suicidal preoccupation. *Percept Motor Skill* 1991; 72: 1058-1058
- Lester D. The dexamethasone suppression test as an indicator of suicide: A meta-analysis. *Pharmacopsychiatry* 1992; 25: 265-270
- Lester D. The concentration of neurotransmitter metabolites in the cerebrospinal fluid of suicidal individuals: a meta-analysis. *Pharmacopsychiatry* 1995; 28: 45-50
- Leweke F, Leichsenring F, Kruse J, Hermes S. Is alexithymia associated with specific mental disorders. *Psychopathology* 2011; 45: 22-28
- Lewis GF, Rader DJ. New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport. *Circ Res* 2005; 96: 1221-1232
- Lewitzka U, Severus E, Bauer R, Ritter P, Müller-Oerlinghausen B, Bauer M. The suicide prevention effect of lithium: more than 20 years of evidence – a narrative review. *Int J Bipolar Disord* 2015; 3: 1-16

Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135-1143

Lindner R. Suizidale Männer in der psychoanalytisch orientierten Psychotherapie. Gießen: Psychosozial-Verlag, 2006

Linthorst ACE, Flachskamm C, Hopkins SJ, Hoadley ME, Labeur MS, Holsboer F, Reul JMHM. Long-term intracerebroventricular infusion of corticotropin-releasing hormone alters neuroendocrine, neurochemical, autonomic, behavioral, and cytokine responses to a systemic inflammatory challenge. *J Neurosci* 1997; 17: 4448-4460

Liukkonen T, Silvennoinen-Kassinen S, Jokelainen J, Räsänen P, Leinonen M, Meyer-Rochow VB, Timonen M. The association between C-reactive protein levels and depression: results from the northern Finland 1966 birth cohort study. *Biol Psychiat* 2006; 60: 825-830

Loas G, Corcos M, Stephan P, Pellet J, Bizouard P, Venisse JL, Perez-Diaz F, Guelfi JD, Jeammet P. Factorial structure of the 20-item Toronto Alexithymia Scale: confirmatory factorial analyses in nonclinical and clinical samples. *J Psychosom Res* 2001; 50: 255-261

Loas G, Dalleau E, Lecointe H, Yon V. Relationships between anhedonia, alexithymia, impulsivity, suicidal ideation, recent suicide attempt, C-reactive protein and serum lipid levels among 122 inpatients with mood or anxious disorders. *Psychiat Res* 2016; 246: 296-302

Lohoff FW. Overview of the genetics of major depressive disorder. *Curr Psychiat Rep* 2010; 12: 539-546

Lönquist JK. Psychiatric Aspects of suicidal behaviour: depression. In: Hawton K, van Heeringen K, Hrsg. *The International Handbook of Suicide and Attempted Suicide*. Chichester – New York – Weinheim – Brisbane – Singapur – Toronto: John Wiley & Sons Ltd, 2000: 107-120

Lopizzo N, Chiavetto LB, Cattane N, Plazzotta G, Tarazi FI, Pariante CM, Riva MA, Cattaneo, A. Gene-Environment Interaction in Major Depression: Focus on Experience-Dependent Biological Systems. *Front Psychiatry* 2015; 6: 68

Lu XY. The leptin hypothesis of depression: a potential link between mood disorders and obesity?. *Curr Opin Pharmacol* 2007; 7: 648-652

Lucaciu LA, Dumitrascu DL. Depression and suicide ideation in chronic hepatitis C patients untreated and treated with interferon: prevalence, prevention, and treatment. *Ann Gastroenterol* 2015; 28: 440-447

MacLean PD. Psychosomatic disease and the "visceral brain". *Psychosom Med* 1949; 11: 338-353

MacLean PD. *A Triune Concept of Brain and Behavior*. Toronto: University of Toronto Press, 1973

Maddock C, Pariante CM. How does stress affect you? An overview of stress, immunity, depression and disease. *Epidemiol Psychiatr Soc* 2001; 10: 153-162

Maes F, Sabbe BG. Alexithymia in fibromyalgia: prevalence. *Tijdschr Psychiatr* 2014; 56:798-806

Mahley RW, Innerarity TL, Rall SC, Weisgraber KH. Plasma lipoproteins: apolipoprotein structure and function. *J Lipid Res* 1984; 25: 1277-1294

Maier SF, Watkins LR, Fleshner M. Psychoneuroimmunology: The interface between behavior, brain, and immunity. *Am Psychol* 1994; 49: 1004-1017

Malashetty VB. Cholesterol Homeostasis: Lipoproteins in Action. *AJST* 2014; 5: 400-404

Maletic V, Robinson M, Oakes T, Iyengar S, Ball SG, Russell J. Neurobiology of depression: an integrated view of key findings. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 2030-2040

Mandal A, 2012a: Lipid biological functions. In News Medical online. <http://www.news-medical.net/life-sciences/Lipid-Biological-Functions.aspx> (Zugriffdatum 19.08.2016)

Mandal A, 2012b: Cholesterol Physiology. In News Medical online. <http://www.news-medical.net/health/Cholesterol-Physiology.aspx> (Zugriffsdatum 21.08.2016)

Mandal A, 2016: Lipid metabolism. In News Medical online. <http://www.news-medical.net/life-sciences/Lipid-Metabolism.aspx> (Zugriffsdatum 19.08.2016)

Mandarelli G, Tarsitani L, Ippoliti F, Covotta F, Zerella MP, Mirigliani A, Biondi M. The relationship between alexithymia and circulating cytokine levels in subjects undergoing upper endoscopy. *Neuroimmunomodulat* 2011; 18: 37-44

Mann JJ. The neurobiology of suicide. *Nat Med* 1998; 4: 25-30

Mann JJ. Neurobiology of suicidal behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4: 819-828

Mann JJ. The medical management of depression. *N Engl J Med* 2005; 353: 1819-34

Mann JJ, Arango V. Integration of neurobiology and psychopathology in a unified model of suicidal behavior. *J Clin Psychopharm* 1992; 12: 2-7

Mann JJ, Brent DA, Arango V. The neurobiology and genetics suicide and attempted suicide: a focus on the serotonergic system. *Neuropsychopharmacol* 2001; 24: 467-477

Mann JJ, Currier D. Medication in suicide prevention insights from neurobiology of suicidal behavior. In: Dwivedi Y, Hrsg. *The Neurobiological Basis of Suicide*. Boca Raton: CRC Press/Taylor & Francis, 2012.

Mann JJ, Huang YY, Underwood MD, Kassir SA, Oppenheim S, Kelly TM, Dwork AJ, Arango V. A serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) and prefrontal cortical binding in major depression and suicide. *Arch Gen Psychiat* 2000; 57: 729-738

Mann JJ, Malone KM. Cerebrospinal fluid amines and higher- lethality suicide attempts in depressed inpatients. *Biol Psychiat* 1997; 41: 162-171

Mann JJ, Malone KM, Sweeney JA, et al. Attempted suicide characteristics and cerebrospinal fluid amine metabolites in depressed inpatients. *Neuropsychopharmacol* 1996; 15: 576- 586

Mann JJ, Stanley M, McBride PA, McEwen BS. Increased serotonin-2 and β -adrenergic receptor binding in the frontal cortices of suicide victims. *Arch Gen Psychiat* 1986; 43: 954–959

Mann JJ, Waternaux C, Haas GL, Malone KM. Toward a clinical model of suicidal behavior in psychiatric patients. *Am J Psychiat* 1999; 156: 181-189

Marchesi C, Ossola P, Tonna M, De Panfilis C. The TAS-20 more likely measures negative affects rather than alexithymia itself in patients with major depression, panic disorder, eating disorders and substance use disorders. *Compr Psychiat* 2014; 55, 972-978

Martin JB, Pihl RO. The stress-alexithymia hypothesis: theoretical and empirical considerations. *Psychother Psychosom* 1985; 43: 169-176

Martin JB, Pihl RO. Influence of alexithymic characteristics on physiological and subjective stress responses in normal individuals. *Psychother Psychosom* 1986; 45: 66-77

Martinez-Carpio PA, Barba J, Bedoya-Del Campillo A. Relation between cholesterol levels and neuropsychiatric disorders. *Rev Neurologia* 2008; 48: 261-264

Mascitelli L, Pezzetta F. Body mass index, low cholesterol level, and death from suicide. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1907-1908

Massey AJ, Vedhara K. Psychoneuroimmunology. In: Wright JD, Hrsg. *International Encyclopedia of the Social and Behavioral Sciences*. New York: Elsevier, 2015: 445-450

Marty P, de M'Uzan M. La "pensée opératoire". *Rev Franc Psychanal* 1963; 27: 1345

Masterjohn C, 2005: Cholesterol's Importance to the Cell Membrane (2005). <http://www.cholesterol-and-health.com/Cholesterol-Cell-Membrane.html> (Zugriffdatum 30.03.2018)

Masterjohn C, 2006: Vitamin D is Synthesized From Cholesterol and Found in Cholesterol-Rich Foods. <http://www.cholesterol-and-health.com/Vitamin-D.html> (Zugriffdatum 30.03.2018)

Matsubara S, Arora RC, Meltzer HY. Serotonergic measures in suicide brain: 5-HT_{1A} binding sites in frontal cortex of suicide victims. *J Neural Transm* 1991; 85: 181-194

Matsumoto A, Ichikawa Y, Kanayama N, Ohira H, Iidaka T. Gamma band activity and its synchronization reflect the dysfunctional emotional processing in alexithymic persons. *Psychophysiology* 2006; 43: 533-540

Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. *Science* 2002; 296: 301-305

Mayer G, 2006: Immunology-Chapter One: Innate (non-specific) Immunity. *Microbiology and Immunology On-Line Textbook*. USC School of Medicine 2006 <http://microbiologybook.org/ghaffar/innate.htm> (Zugriffdatum 10.01.2016)

McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci* 2009; 12: 342-348

McLean J, Maxwell M, Platt S, Harris F, Jepson R. Risk and Protective Factors for Suicide and Suicidal Behaviour: a Literature Review. Edinburgh: Scottish Government Social Research, 2008

McNair DM, Lorr M, Droppleman LF. Manual for the Profile of Mood States. San Diego: Educational and Industrial Testing Service, 1971

Meltzer HY. Role of Serotonin in Depression. *Ann NY Acad of Sci* 1990; 600: 486-499

Mensi R, Messaoud A, Mhallah A, Azizi I, Salah WH, Douki W, Najjar MF, Gaha L. The association between altered lipid profile and suicide attempt among Tunisian patients with schizophrenia. *Ann Gen Psychiatr* 2016; 15: 36

Messina A, Beadle JN, Paradiso S. Towards a classification of alexithymia: primary, secondary and organic. *J Psychopathol* 2014; 20: 38-49

Meyer JH, Ginovart N, Boovariwala A. Elevated monoamine oxidase A levels in the brain: an explanation for the monoamine imbalance of major depression. *Arch Gen Psychiatr* 2006; 63:1209-1216

Meyer JH, Kruger S, Wilson A. Lower dopamine transporter binding potential in striatum during depression. *Neuroreport* 2001; 12: 4121-4125

Miles CP. Conditions predisposing to suicide: a review. *J Nerv Ment Dis* 1977; 164: 231-246

Miller EK, Cohen JD. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24: 167-202

Miller L. Is alexithymia a disconnection syndrome? A neuropsychological perspective. *Int J Psychiat Med* 1987; 16: 199-209

Miller WL. Molecular biology of steroid hormone synthesis. *Endocr Rev* 1988; 9: 295-318

Möller-Leimkühler AM. Geschlechtsspezifische Unterschiede bei Depression und Suizidalität. *Blickpunkt der Mann* 2009; 7: 22-27

Mok CC, Chan KL, Cheung EFC, Yip PSF. Suicidal ideation in patients with systemic lupus erythematosus: incidence and risk factors. *Rheumatology* 2013; 53: 714-721

Monji A. The neuroinflammation hypothesis of psychiatric disorders. *Seishin Shinkeigaku Zasshi* 2012; 114: 124-133

Montebarocci O, Codispoti M, Surcinelli P, Franzoni E, Baldaro B, Rossi N. Alexithymia in female patients with eating disorders. *Eat Weight Disord* 2006; 1: 14-21

Moore KJ, Freeman MW. Scavenger receptors in atherosclerosis. *Arterioscl Throm Vas* 2006; 26: 1702-1711

Moriguchi Y, Komaki G. Neuroimaging studies of alexithymia: physical, affective, and social perspectives. *Biopsychosoc Med* 2013; 7: 8

Müller J, Bühner M, Ellgring H. Is there a reliable factorial structure in the 20-item Toronto Alexithymia Scale?: A comparison of factor models in clinical and normal adult samples. *J Psychosom Res* 2003; 55: 561-568

Muldoon MF, Manuck SB, Matthews KA. Lowering cholesterol concentrations and mortality: a quantitative review of primary prevention trials. *BMJ*. 1990; 301: 309-314

Muldoon MF, Kaplan JR, Manuck SB, Mann JJ. Effects of a low-fat diet on brain serotonergic responsivity in cynomolgus monkeys. *Biol Psychiat* 1992; 31: 739-742

Murray CJL, Lopez AD. Alternative visions of the future: projecting mortality and disability, 1990–2020. In: Murray CJL, Lopez AD, Hrsg. *The Global Burden of Disease: A Comprehensive Assessment of Mortality and Disability from Diseases, Injuries, and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020*. Cambridge: Harvard University Press, 1996a: 325-395

Murray CJL, Lopez AD. Evidence-based health policy: lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science* 1996b; 274: 740-743

Najjar S, Pearlman DM, Alper K, Najjar A, Devinsky O. Neuroinflammation and psychiatric illness. *J Neuroinflamm* 2013; 10: 43

Nationales Suizidpräventionsprogramm, 2015: Kurzinformation über Suizidalität und Suizid. <http://www.suizidpraevention-deutschland.de/informationen/kurzinfo-suizid.html> (Zugriffsdatum: 06.10.2015)

Nemiah JC. Alexithymia. Theoretical considerations. *Psychother Psychosom* 1977; 28: 199-206

Nemiah JC, Freyberger H, Sifneos PE. Alexithymia: A view of the psychosomatic process. In: Hill OW, Hrsg. *Modern trends in psychosomatic medicine*. London: Butterworths, 1976: 430–439

Nemiah JC, Sifneos PE. Affect and fantasy in patients with psychosomatic disorders. In Hill OW, Hrsg. *Modern trends in psychosomatic medicine*. London: Butterworth, 1970: 26-34

New AS, Gelernter J, Goodman M, Mitropoulou V, Koenigsberg H, Silverman J, Siever LJ. Suicide, impulsive aggression, and HTR1B genotype. *Biol Psychiat* 2001; 50: 62-65

Nielsen D, Goldman D, Virkkunen M, Tokola R, Rawlings R, Linnoila M. Suicidality and 5-Hydroxyindoleacetic acid concentration association with a tryptophan hydroxylase polymorphism. *Arch Gen Psychiat* 1994; 51: 34-38

Nischal A, Tripathi A, Nischal A, Trivedi JK. Suicide and antidepressants: what current evidence indicates. *Mens Sana Monogr* 2012; 10: 33-44

Niswender CM, Herrick-Davis K, Dilley GE, Meltzer HY, Overholser JC, Stockmeier CA, Emeson RB, Sanders-Bush E. RNA editing of the human serotonin 5-HT_{2C} receptor. alterations in suicide and implications for serotonergic pharmacotherapy. *Neuropsychopharmacol* 2001; 24: 478-491

Nock MK, Borges G, Bromet EJ, Cha CB, Kessler RC, Lee S. Suicide and suicidal behavior. *Epidemiol Rev* 2008; 30: 133-154

Nordestgaard BG, Zacho J. Lipids, atherosclerosis and CVD risk: is CRP an innocent bystander?. *Nutr Metab Cardiovasc* 2009; 19: 521-524

Norman WH, Brown WA, Miller IW, Keitner GI, Overholser JC. The dexamethasone suppression test and completed suicide. *Acta Psychiat Scand* 1990; 81: 120-125

Noyes Jr R, Christiansen J, Clancy J, Garvey MJ, Suelzer M, Anderson DJ. Predictors of serious suicide attempts among patients with panic disorder. *Compr Psychiat* 1991; 32: 261-267

O'Brien SM, Scott LV, Dinan TG. Antidepressant therapy and C-reactive protein levels. *Brit J Psychiat* 2006; 188: 449-452

O'Donovan A, Rush G, Hoatam G, Hughes BM, McCrohan A, Kelleher C, O'Farrelly C, Malone KM. Suicidal ideation is associated with elevated inflammation in patients with major depressive disorder. *Depress Anxiety* 2013; 30: 307-314

Ochsner KN, Gross JJ. The cognitive control of emotion. *Trends Cogn Sci* 2005; 9: 242-249

Olie E, Picot MC, Guillaume S, Abbar M, Courtet P. Measurement of total serum cholesterol in the evaluation of suicidal risk. *J Affect Disorders* 2011; 133: 234-238

Olusi SO, Fido AA. Serum lipid concentrations in patients with major depressive disorder. *Biol Psychiat* 1996; 11: 1128-1131

Onder G, Pellicciotti F, Gambassi G, Bernabei R. NSAID-related psychiatric adverse events. *Drugs* 2004; 64: 2619-2627

Ordway GA. Pathophysiology of the Locus Coeruleus in Suicide a. *Ann NY Acad Sci* 1997; 836: 233-252

Ordway GA, Smith KS, Haycock JW. Elevated tyrosine hydroxylase in the locus coeruleus of suicide victims. *J Neurochem* 1994; 62: 680-685

Orth M, Bellosta S. Cholesterol: its regulation and role in central nervous system disorders. *Cholesterol* 2012: 1-19

Padgett DA, Glaser R. How stress influences the immune response. *Trends Immunol* 2003; 24: 444-448

Pandey GN. Cytokines as suicide risk biomarkers. *Biol Psychiat* 2015; 78: 5-6

Pandey GN, Dwivedi Y, Rizavi HS, Ren X, Pandey SC, Pesold C, Roberts RC, Conley RR, Tamminga CA. Higher expression of serotonin 5-HT_{2A} receptors in the postmortem brains of teenage suicide victims. *Am J Psychiat* 2002; 159: 419–429

Pandey GN, Dwivedi Y, Ren X, Rizavi HS, Faludi G, Sarosi A, Palkovits M. Regional distribution and relative abundance of serotonin(2c) receptors in human brain: Effect of suicide. *Neurochem Res* 2006; 31: 167-176

Papadopoulou A, Markianos M, Christodoulou C, Lykouras L. Plasma total cholesterol in psychiatric patients after a suicide attempt and in follow-up. *J Affect Disorders* 2013; 148: 440-443

Papaphilis A, Deliconstantinos G. Modulation of serotonergic receptors by exogenous cholesterol in the dog synaptosomal plasma membrane. *Biochem Pharmacol* 1980; 29: 3325-3327

Papassotiropoulos A, Hawellek B, Frahnert C, Rao GS, Rao ML. The risk of acute suicidality in psychiatric inpatients increases with low plasma cholesterol. *Pharmacopsychiatry* 1999; 32: 1-4

Paplos K, Havaki-Kontaxaki B, Ferentinos P, Dasopoulou M, Kontaxakis V. Alexithymia, depression and serum lipids in suicide attempters. *Psychiatriki* 2012; 23: 149-152

Parekh A, Smeeth D, Milner Y, Thure S. The Role of Lipid Biomarkers in Major Depression. *Healthcare* 2017; 5: 5

Pariante CM, Lightman SL. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends Neurosci* 2008; 31: 464-468

Park S, Yi KK, Na R, Lim A, Hong JP. No association between serum cholesterol and death by suicide in patients with schizophrenia, bipolar affective disorder, or major depressive disorder. *Behav Brain Funct* 2013; 9: 45

Park YM, Lee BH, Lee SH. The association between serum lipid levels, suicide ideation, and central serotonergic activity in patients with major depressive disorder. *J Affect Disorders* 2014; 159: 62-65

Parker JD, Bagby MR, Taylor GJ, Endler NS, Schmitz P. Factorial validity of the 20-item Toronto Alexithymia Scale. *Eur J Personality* 1993; 7: 221-232

Parker JD, Keightley ML, Smith CT, Taylor GJ. Interhemispheric transfer deficit in alexithymia: an experimental study. *Psychosom Med* 1999; 61: 464-468

Parker JD, Taylor GJ, Bagby RM. The alexithymia construct: relationship with sociodemographic variables and intelligence. *Compr Psychiat* 1989; 30: 434-441

Parker JD, Taylor GJ, Bagby RM. The 20-Item Toronto Alexithymia Scale: III. Reliability and factorial validity in a community population. *J Psychosom Res* 2003; 55: 269-275

Parthasarathy V, Frazier DT, Bettcher BM, Jastrzab L, Chao L, Reed B, Mungas D, Weiner M, DeCarli C, Chui H, Kramer JH. Triglycerides are negatively correlated with cognitive function in nondemented aging adults. *Neuropsychology* 2017; 31: 682-688

Pavcovich LA, Cancela LM, Volosin M, Molina VA, Ramirez OA. Chronic stress-induced changes in locus coeruleus neuronal activity. *Brain Res Bull* 1990; 24: 293-296

Pedrosa Gil F, Nickel M, Ridout N, Schwarz MJ, Schoechlin C, Schmidmaier R. Alexithymia and interleukin variations in somatoform disorder. *Neuroimmunomodulat* 2007; 14: 235-242

Pénicaud L. The neural feedback loop between the brain and adipose tissues. *Endocr Dev* 2010; 19: 84-92

Penttinen J. Hypothesis: low serum cholesterol, suicide, and interleukin-2. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 716-718

Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111: 1805-1812

Pereira H. The importance of cholesterol in psychopathology: A review of recent contributions. *Indian J Psychol Med* 2017; 39: 109-113

Perlmutter LC, Nathan DM, Goldfinger SH, Russo PA, Yates J, Larkin M. Triglyceride levels affect cognitive function in noninsulin-dependent diabetics. *J Diabet Complications* 1988; 2: 210-213

Peters EM, Balbuena L, Marwaha S, Baetz M, Bowen R. Mood instability and impulsivity as trait predictors of suicidal thoughts. *Psychol Psychother* 2016; 89: 435-444

Pfennig A, Kunzel HE, Kern N, Ising M, Majer M, Fuchs B, Ernst G, Holsboer F, Binder EB. Hypothalamus-pituitary-adrenal system regulation and suicidal behavior in depression. *Biol Psychiat* 2005; 57: 336-342

Picardi A, Fagnani C, Gigantesco A, Toccaceli V, Lega I, Stazi MA. Genetic influences on alexithymia and their relationship with depressive symptoms. *J Psychosom Res* 2011; 71: 256-263

Pitchot W, Hansenne M, Moreno AG, Pinto E, Reggers J, Fuchs S, Pirard S, Ansseau M. Reduced dopamine function in depressed patients is related to suicidal behavior but not its lethality. *Psychoneuroendocrino* 2001; 26: 689-696

Pollmächer T, Haack M, Schuld A, Reichenberg A, Yirmiya R. Low levels of circulating inflammatory cytokines—do they affect human brain functions?. *BrainBehav Immun* 2002; 16: 525-532

Pompili M, Serafini G, Innamorati M, Möller-Leimkühler AM, Giupponi G, Girardi P, Tatarelli R, Lester D. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and serotonin abnormalities: a selective overview for the implications of suicide prevention. *Eur Arch Psy Clin N* 2010; 260: 583-600

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

Popp K, Schäfer R, Schneider C, Brähler E, Decker O, Hardt J, Franz M. Faktorstruktur und Reliabilität der Toronto-Alexithymie-Skala (TAS-20) in der deutschen Bevölkerung. *Psychother Psych Med* 2008; 58: 208-214

Porcelli P, Zaka S, Leoci C, Centonze S, Taylor GJ. Alexithymia in inflammatory bowel disease. *Psychother Psychosom* 1995; 64: 49–53

Post R, Gerner R, Carman J. Effects of dopamine agonist peripredil in depressed patients. *Arch Gen Psychiat* 1978; 35: 609-615

Postolache TT, Manalai P, Brenner LA, Brundin L. Inflammation and Suicidal Behavior. In: Kaschka WP, Rujescu D. *Biological Aspects of Suicidal Behavior*. Basel: Karger, 2015: 123-144

Poynder EGT, Russell RJ. The Cholesterol Content of the Cerebro-Spinal Fluid in Certain Mental Diseases. *Brit J of Psychiat* 1926; 72: 62-66

Pozzi F, Troisi A, Cerilli M, Autore AM, Lo Castro C, Ribatti D, Frajese G. Serum cholesterol and impulsivity in a large sample of healthy young men. *Psychiat Res* 2003; 120: 239-245

Price ML, Curtis AL, Kirby LG, Valentino RJ, Lucki I. Effects of corticotropin-releasing factor on brain serotonergic activity. *Neuropsychopharmacol* 1998; 18: 492-502

Qin P, Agerbo E, Mortensen PB. Suicide risk in relation to socioeconomic, demographic, psychiatric, and familial factors: a national register-based study of all suicides in Denmark, 1981-1997. *Am J Psychiat* 2003; 160: 765-772

Raison CL, Miller AH. The neuroimmunology of stress and depression. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2001; 6: 277-294

Raison CL, Miller AH. Role of inflammation in depression: implications for phenomenology, pathophysiology and treatment. In: Halaris A, Leonard BE, Hrsg. *Inflammation in Psychiatry*. Basel: Karger, 2013: 33-48

Raust A, Slama F, Mathieu F, Roy I, Chenu A, Koncke D, Fouques D, Jollant F, Jouvent E, Courtet P, Leboyer M, Bellivier F. Prefrontal cortex dysfunction in patients with suicidal behavior. *Psychol Med* 2007; 37: 411-419

Reiche EMV, Morimoto HK, Nunes SMV. Stress and depression-induced immune dysfunction: implications for the development and progression of cancer. *Int Rev Psychiatr* 2005; 17: 515-527

Ringel E. *Der Selbstmord. Abschluß einer krankhaften Entwicklung*. Wien – Düsseldorf: Maudrich, 1953

Ringo DL, Lindley SE, Faull KF, Faustman WO. Cholesterol and serotonin: seeking a possible link between blood cholesterol and CSF 5-HIAA. *Biol Psychiat* 1994; 35: 957-959

Ritz T, Kannapin O. Zur Konstruktvalidität einer deutschen Fassung der Toronto Alexithymia Scale. *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie* 2000; 21: 49-64

Robert Koch-Institut (RKI). Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin: Robert Koch-Institut, 2006

Rohmert W, Rutenfranz J. Arbeitswissenschaftliche Beurteilung der Belastung und Beanspruchung an unterschiedlichen industriellen Arbeitsplätzen. Bonn: Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung, 1975

Rohmert W, Rutenfranz J. *Praktische Arbeitsphysiologie*. Stuttgart: Thieme, 1983

Rohrbough J, Broadie K. Lipid regulation of the synaptic vesicle cycle. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6: 139-150

Romei V, De Gennaro L, Fratello F, Curcio G, Ferrara M, Pascual-Leone A, Bertini M. Interhemispheric transfer deficit in alexithymia: a transcranial magnetic stimulation study. *Psychother Psychosom* 2008; 77: 175-181

Roschmann R, Wittling W. Topographic brain-mapping of emotion-related hemisphere asymmetries. *Int J Neurosci* 1992; 63: 5-16

Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126

Rosenzweig IB, Wiebe DA, Hank JA, Albers JJ, Adolphson JL, Borden E, Shrago ES, Sondel PM. Effects of interleukin-2 (IL-2) on human plasma lipid, lipoprotein, and C-reactive protein. *Biotherapy* 1990; 2: 193-198

Rothenberg ME, Hogan SP. The eosinophil. *Annu Rev Immunol* 2006; 24: 147-174

Roy A. Are there genetic factors in suicide?. *Int Rev Psychiatr* 1992; 4: 169-175

Roy A, Linnoila M. Suicidal behavior, impulsiveness and serotonin. *Acta Psychiat Scand* 1988; 78: 529-535

Roy A, Segal NL. Suicidal behavior in twins: a replication. *J Affect Disorders* 2001; 66: 71-74

Rudolf S, Bermejo I, Schweiger U, Hohagen F, Härter M. Zertifizierte medizinische Fortbildung: Diagnostik depressiver Störungen. *Dtsch Arztebl* 2006; 103: A1754-A1762

Ruesch J. The infantile personality: The core problem of psychosomatic medicine. *Psychosom Med* 1948; 10: 134-144

Ruggiero DA, Underwood MD, Rice PM, Mann JJ, Arango V. Corticotropin-releasing hormone and serotonin interact in the human brainstem: behavioral implications. *Neuroscience* 1999; 91:1343-1354

Ruhr-Universität Bochum, 2001: Unspezifisches humorales Immunsystem. http://vmrz0100.vm.ruhr-uni-bochum.de/spomedial/content/e866/e2442/e7071/e7084/e7149/e7153/index_ger.html (Zugriffsdatum 15.08.2016)

Rujescu D, 2007: Genetik der Schizophrenie. In biospektrum. http://www.biospektrum.de/blatt/d_bs_pdf&_id=932089 (Zugriffsdatum 07.03.2017)

Rujescu D, Giegling I, Sato T, Hartmann AM, Möller HJ. Genetic variations in tryptophan hydroxylase in suicidal behavior: analysis and meta-analysis. *Biol Psychiat* 2003; 54: 465-473

Runeson B, Åsberg M. Family history of suicide among suicide victims. *Am J Psychiat* 2003; 160: 1525-1526

Rybakowski J, Ainiyet J, Szajnerman Z, Zakrzewska M. The study of the relationship between cholesterol and lipid concentration and suicidal behavior in patients with schizophrenia affective illness. *Psychiatr Pol* 1996; 30: 699-712

Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JMO, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 101-109

Salminen JK, Saarijärvi S, Äärelä E, Tamminen T. Alexithymia – state or trait? One-year follow-up study of general hospital psychiatric consultation out-patients. *J Psychosom Res* 1994; 38: 681-685

Salminen JK, Saarijärvi S, Äärelä E, Toikka T, Kauhanen J. Prevalence of alexithymia and its association with sociodemographic variables in the general population of Finland. *J Psychosom Res* 1999; 46: 75-82

Salter M. Low serum cholesterol and suicide. *Lancet* 1992; 339: 1169

Saher G, Brügger B, Lappe-Siefke C, Möbius W, Tozawa RI, Wehr MC, Wieland F, Ishibashi S, Nave KA. High cholesterol level is essential for myelin membrane growth. *Nat Neurosci* 2005; 8: 468-475

Sauermost R, Freudig D, 2017: Lexikon der Biologie – Triglyceride. <http://www.spektrum.de/lexikon/biologie/triglyceride/67604> (Zugriffsdatum 07.03.2017)

Sayar K, Acar B, Ak I. Alexithymia and suicidal behavior. *Isr J Psychiatr Rel* 2003; 40: 165-173

Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian simvastatin survival study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389

Schäfer R, Schneider C, Sitte W, Franz M. Validitätshinweise der Deutschen Version der TAS-20: Beitrag zur 52. Arbeitstagung des Deutschen Kollegiums für Psychosomatische Medizin in Bad Honnef (2001). *Psychother Psych Med* 2002; 2: 449-453

Schmidt U, Jiwany A, Treasure J. A controlled study of alexithymia in eating disorders. *Compr Psychiat* 1993; 34: 54-58

Schmidtke A, Bille-Brahe U, DeLeo D, Kerkhof A, Löhr C, Weinacker B, Batt A, Crepet P, Fekete S, Grad O, Haring C, Hawton K, van Heeringen C, Hjelmeland H, Kelleher M, Lönnqvist J, Michel K, Pommereau I, Querejeta I, Salander-Renberg E, Temesvary B, Värnik A, Wasserman D, Rutz W. Sociodemographic characteristics of suicide attempters in Europe – combined results of the monitoring part of the WHO/EURO multicenter study

on suicidal behaviour. In: Schmidtke A, Bille-Brahe U, De Leo D, Kerkhof A, Hrsg. Suicidal behaviour in Europe – Results from the WHO/EURO Multicentre Study on Suicidal Behaviour. Göttingen: Hogrefe, 2004: 29-43

Schmitz N, Hartkamp N, Kiuse J, Franke GH, Reister G, Tress W. The symptom checklist-90-R (SCL-90-R): a German validation study. Qual Life Res 2000; 9: 185-193

Schneider M, Levant B, Reichel M, Gulbins E, Kornhuber J, Müller CP. Lipids in psychiatric disorders and preventive medicine. Neurosci Biobehav R 2017; 76: 336-362

Schubert C, Schüßler G. Psychoneuroimmunologie: Ein Update. Z Psychosom Med Psc 2009; 55: 3-26

Schumaker VN, Phillips ML, Chatterton JE. Apolipoprotein B and low-density lipoprotein structure: implications for biosynthesis of triglyceride-rich lipoproteins. Adv Protein Chem 1994; 45: 205-248

Segoviano-Mendoza M, Cárdenas-de la Cruz M, Salas-Pacheco J, Vázquez-Alaniz F, La Llave-León O, Castellanos-Juárez F, Méndez-Hernández J, Barraza-Salas M, Miranda-Morales E, Arias-Carrión O, Méndez-Hernández E. Hypocholesterolemia is an independent risk factor for depression disorder and suicide attempt in Northern Mexican population. BMC Psychiatry 2018; 18: 7

Shapero BG, Black SK, Liu RT, Klugman J, Bender RE, Abramson LY, Alloy LB. Stressful life events and depression symptoms: the effect of childhood emotional abuse on stress reactivity. J Clin Psychol 2014; 70: 209-223

Shintani F, Nakaki T, Kanba S, Kato R, Asai M. Role of interleukin-1 in stress responses. Mol Neurobiol 1995; 10: 47-71

Selye H. A syndrome produced by diverse nocuous agents. Nature 1936; 138: 32

Selye H. The physiology and pathology of exposure to stress. Montreal: Acta Endocrinologica, 1950

Selye, H. The stress of life. New York: McGraw-Hill, 1956

Selye, H. The evolution of the stress concept. *Am Sci* 1973; 61: 692-699

Selye H. Stress without distress. In: Serban G, Hrsg. *Psychopathology of human adaptation*. New York: Springer US, 1976: 137-146

Selye H, Fortier C. Adaptive reaction to stress. *Psychosom Med* 1950; 12: 149-157

Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiat* 2003; 160: 1516-1518

Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-1307

Sher L, Oquendo MA, Li S, Yungyu H, Grunebaum MF, Burke AK, Malone KM, Mann JJ. Lower CSF homovanillic acid levels in depressed patients with a history of alcoholism. *Neuropsychopharmacol* 2003; 28: 1712-1719

Siddiqui SV, Chatterjee U, Kumar D, Siddiqui A, Goyal N. Neuropsychology of prefrontal cortex. *Indian J Psychiat* 2008; 50: 202-208

Sifneos PE. *Short-term Psychotherapy and Emotional Crisis*. Cambridge: Harvard University Press, 1972

Sifneos PE. Alexithymia: past and present. *Am J Psychiat* 1996; 153: 137-142

Sifneos PE, Apfel-Savitz R, Frankel FH. The phenomenon of alexithymia. *Psychother Psychosom* 1997; 28: 47-58

Singh I, Rose N. Biomarkers in psychiatry. *Nature* 2009; 460: 202-207

Smith P, Cukrowicz K. Capable of suicide: a functional model of the acquired capability component of the interpersonal-psychological theory of suicide. *Suicide Life-Threat* 2010; 40: 266-275

Smith Y, 2015: Lipoprotein Metabolism. <http://www.news-medical.net/life-sciences/Lipoprotein-Metabolism.aspx> (Zugriffsdatum 19.08.2016)

Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE, Laux L. State-Trait-Anxiety-Inventory, Selbstbeurteilungsskala. In: Collegium Internationale Psychiatriae Salarum (CIPS), Hrsg. Internationale Skalen der Psychiatrie. Göttingen: Beltz, 1996: 27-30

Spinas GA, Heitz PU, 2004: Lipid- und Lipoproteinstoffwechsel. <http://megru.ch/j3/downloads/endo/lipidstoffwechsel.pdf> (Zugriffsdatum: 28.02.2016)

Stanley M, Mann JJ. Increased serotonin-2 binding sites in frontal cortex of suicide victims. *Lancet* 1983; 321: 214-216

Statham DJ, Heath AC, Madden PA, Bucholz KK, Bierut L, Dinwiddie SH, Slutske WS, Dunne MP, Martin NG. Suicidal behaviour: an epidemiological and genetic study. *Psychol Med* 1998; 28: 839-855

Statistisches Bundesamt, 2015: Zahl der Todesfälle im Jahr 2014 um 2,8% gesunken (Pressemitteilung Nr.465). https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2015/12/PD15_465_232.html (Zugriffsdatum 18.09.2016)

Statistisches Bundesamt, 2016a: Gestorbene nach ausgewählten Todesursachen. <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/EckdatenTU.html> (Zugriffsdatum 18.09.2016)

Statistisches Bundesamt, 2016b: Suizide nach Altersgruppen, Anzahl der Suizide 2014. https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/Sterbefaelle_Suizid_ErwachseneKinder.html (Zugriffsdatum 18.09.2016)

Stegmans PHA, Fekkes D, Hoes AW, Bak AAA, van der Does E, Grobbee DE. Low serum cholesterol concentrations and serotonin metabolism in men. *BMJ*. 1996; 312: 221

Stevens FL, Hurley RA, Taber KH. Anterior cingulate cortex: unique role in cognition and emotion. *J Neuropsych Clin N* 2011; 23: 121-125

Stockmeier CA, Shapiro LA, Dilley GE, Kolli TN, Friedman L, Rajkowska G. Increase in serotonin-1A autoreceptors in the midbrain of suicide victims with major depression-postmortem evidence for decreased serotonin activity. *J Neurosci* 1998; 18: 7394-7401

Stone NJ. Secondary causes of hyperlipidemia. *Med Clin N Am* 1994; 78: 117-141

Stroke Rehab, 2016: Hyperlipidemia. <http://www.stroke-rehab.com/hyperlipidemia.html>
(Zugriffdatum 22.08.2016)

Stroud LR, Salovey P, Epel ES. Sex differences in stress responses: social rejection versus achievement stress. *Biol Psychiat* 2002; 52: 318–327

Suicide Prevention Resource Center, Rodgers P, 2011: Understanding risk and protective factors for suicide: A primer for preventing suicide. <https://www.sprc.org/sites/default/files/migrate/library/RiskProtectiveFactorsPrimer.pdf>
(Zugriffdatum: 02.10.2016)

Sullivan PF, Joyce PR, Bulik CM, Mulder RT, Oakley-Browne M. Total cholesterol and suicidality in depression. *Biol Psychiat* 1994; 36: 472-477

Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiat* 2000; 157: 1552-1562

Sun L, Zhou C. Association between body mass index and suicidal ideation among seniors in Shandong, China. *Compr Psychiat* 2018; 82: 68-72

Suslow T, Kersting A, Ohrmann P, Arolt V. A critique of the construct "alexithymia" and its measurement--the weakness of self-report and the opportunities of an objective assessment approach. *Z Psychosom Med Psyc* 2000; 47: 153-166

Sutin AR, Terracciano A, Deiana B, Uda M, Schlessinger D, Lakatta EG, Costa Jr PT. Cholesterol, triglycerides, and the Five-Factor Model of personality. *Biol Psychol* 2010; 84: 186-191

Swaab DF, Bao AM, Lucassen PJ. The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration. *Ageing Res Rev* 2005; 4: 141-194

Swedo SE, Rettew DC, Kuppenheimer M, Lum D, Dolan S, Goldberger E. Can adolescent suicide attempters be distinguished from at-risk adolescents?. *Pediatrics* 1991; 88 620-629

Taiminen TJ, Saarijarvi S, Helenius H, Keskinen A, Korpilahti T. Alexithymia in suicide attempters. *Acta Psychiat Scand* 1996; 93: 195-198

Tannock LR, O'Brien KD, Knopp RH, Retzlaff B, Fish B, Wener MH, Kahn SE, Chait A. Cholesterol feeding increases C-reactive protein and serum amyloid A levels in lean insulin-sensitive subjects. *Circulation* 2005; 111: 3058-3062

Tarullo AR, Gunnar MR. Child maltreatment and the developing HPA axis. *Horm Behav* 2006; 50: 632-639

Tatley M, Savage R. Psychiatric adverse reactions with statins, fibrates and ezetimibe: implications for the use of lipid-lowering agents. *Drug Safety* 2007; 30:195-201

Taylor GJ. Alexithymia: concept, measurement, and implications for treatment. *The Am J of Psychiat* 1984; 141: 725-732

Taylor GJ, Bagby RM, Parker JD. The alexithymia construct: a potential paradigm for psychosomatic medicine. *Psychosomatics* 1991; 32: 153-164

Taylor GJ, Bagby RM, Parker JD. The Revised Toronto Alexithymia Scale: some reliability, validity, and normative data. *Psychother Psychosom* 1992; 57: 34-41

Taylor GJ, Bagby KM, Parker JD. Alexithymia—state and trait. *Psychother Psychosom* 1993; 60: 211-212

Taylor GJ, Bagby M, Parker JD. Disorder of affect regulation. Alexithymia in medical and psychiatric illness. New York: Cambridge University Press, 1997

Taylor GJ, Bagby RM, Parker JD. The 20-Item Toronto Alexithymia Scale: IV. Reliability and factorial validity in different languages and cultures. *J Psychosom Res* 2003; 55: 277-283

Taylor GJ, Ryan D, Bagby RM. Toward the Development of a New Self-Report Alexithymia Scale. *Psychother Psychosom* 1985; 44:191-199

TenHouten WD, Hoppe KD, Bogen JE, Walter DO. Alexithymia and the split brain. *Psychother Psychosom* 1985; 44: 113-121

Teramoto T, Sasaki J, Ueshima H, Egusa G, Kinoshita M, Shimamoto K, Daida H, Biro S, Hirobe K, Funahashi T, YokoteK, Yokote K. Primary hyperlipidemia. *J Atheroscler Thromb* 2008; 15: 49-51

The long-term intervention with pravastatin in ischaemic disease (LIPID) study group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-1357

NCEP-ATPIII. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. (ATP III). *Circulation* 2002; 106: 3143-3421

Thompson GR. Primary hyperlipidaemia. *Brit Med Bull* 1990; 46: 986-1004

Tillot WS. Francis Jr T. Serological reaction in pneumonics with non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med* 1930; 52: 561-85

Todarello O, Casamassima A, Marinaccio M, La Pesa MW, Caradonna L, Valentino L, Marinaccio L. Alexithymia, immunity and cervical intraepithelial neoplasia: a pilot study. *Psychother Psychosom* 1994; 61: 199-204

Todarello O, Taylor GJ, Parker JDA, Fanelli M. Alexithymia in essential hypertensive and psychiatric outpatients: a comparative study. *J Psychosom Res* 1995; 39: 987-994

Topsever P, Filiz TM, Salman S, Sengul A, Sarac E, Topalli R, Gorpelioglu S, Yilmaz T. Alexithymia in diabetes mellitus. *Scot Med J* 2006; 51: 15-20

Tordeurs D, Janne P. Alexithymia, health and psychopathology. *Encephale*. 2000; 26: 61-68

Träskman-Bendz L, Mann JJ. Biological aspects of suicidal behavior. In: Hawton K, van Heeringen K, Hrsg. The international handbook of suicide and attempted suicide. Chichester: Wiley, 2000: 65-77

Coccaro EF. Central serotonin and impulsive aggression. *Brit J Psychiat* 1989; 155: 52-62

Trautmann A. Allergiediagnose, Allergietherapie: 75 Tabellen. Stuttgart: Thieme 2006

Tucker DM. Lateral brain function, emotion, and conceptualization. *Psychol Bull* 1981; 89: 19-46

Turecki G. Dissecting the suicide phenotype: The role of impulsive–aggressive behaviours. *J Psychiatr Neurosci* 2005; 30: 398-408

Turecki G, Brière R, Dewar K, Antonetti T, Lesage AD, Séguin M, Chawky N, Vanier C, Alda M, Joober R, Benkelfat C, Rouleau GA. Prediction of level of serotonin 2A receptor binding by serotonin receptor 2A genetic variation in postmortem brain samples from subjects who did or did not commit suicide. *Am J Psychiat* 1999; 156: 1456-1458

University of California, Irvine College of Medicine, 2011: Innate versus Adaptive Immunity. <http://jeeves.mmg.uci.edu/immunology/CoreNotes/Chap01.pdf> (Zugriffsdatum 04.02.2016)

U.S. Public Health Service. The surgeon general's call to action to prevent suicide. Washington DC: US Department of Health and Human Services, 1999

Vadacca M, Bruni R, Cacciapaglia F, Serino F, Arcarese L, Buzzulini F, Coppolino G, Rigon A, Terminio N, Afeltra A. Alexithymia and immunoendocrine parameters in patients affected by systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Reumatismo* 2008; 60: 50-56

Van Bockstaele EJ, Colago EE, Valentino RJ. Amygdaloid corticotropin-releasing factor targets locus coeruleus dendrites: Substrate for the co-ordination of emotional and cognitive limbs of the stress response. *J Neuroendocrinol* 1998;10: 743-757

van der Velde J, Servaas MN, Goerlich KS, Bruggeman R, Horton P, Costafreda SG, Aleman A. Neural correlates of alexithymia: A meta-analysis of emotion processing studies. *Neurosci Biobehav R* 2013; 37: 1774-1785

van Diepen JA, Berbée JF, Havekes LM, Rensen PC. Interactions between inflammation and lipid metabolism: relevance for efficacy of anti-inflammatory drugs in the treatment of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2013; 228: 306-315

van Heeringen K. The neurobiology of suicide and suicidality. *Can J Psychiat* 2003; 48: 292-300

van Heeringen K, Mann JJ. The neurobiology of suicide. *Lancet Psychiatry* 2014; 1: 63-72

van Meer G, Voelker DR, Feigenson GW. Membrane lipids: where they are and how they behave. *Nat Rev Mol Cell Bio* 2008; 9: 112-124

van Orden KA, Witte TK, Cukrowicz KC, Braithwaite SR, Selby EA, Joiner TE. The interpersonal theory of suicide. *Psychol Rev* 2010; 177: 575-600

Vevera J, Zukov I, Morcinek T, Papezova H. Cholesterol concentrations in violent and non-violent women suicide attempters. *Eur Psychiat* 2003; 18: 23-27

Videbech P, Ravnkilde B. Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiat* 2004; 161: 1957-1966

Videtic A, Peternelj TT, Zupanc T, Balazic J, Komel R: Promoter and functional polymorphisms of HTR2C and suicide victims. *Genes Brain Behav* 2009; 8: 541-545

Virkkunen M, Linnoila M. Serotonin metabolism in the framework of aggression and violence. *Duodecim* 1992; 108: 230-237

Virkkunen M. Serum cholesterol in antisocial personality. *Neuropsychobiology* 1979; 5: 27-30

Virkkunen M. Serum cholesterol levels in homicidal offenders. *Neuropsychobiology* 1983; 10: 65-69

- Virkkunen M, Penttinen H. Serum cholesterol in aggressive conduct disorder: A preliminary study. *Biol Psychiat* 1984; 19: 435-439
- Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999; 282: 2131-2135
- Vogt BA, Finch DM, Olson CR. Functional heterogeneity in cingulate cortex: the anterior executive and posterior evaluative regions. *Cereb Cortex* 1992; 2: 435-443
- Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol* 2001; 38: 189-197
- von Borczyskowski A, Lindblad F, Vinnerljung B, Hjern A. Gender differences in risk factors for suicide: findings from a Swedish national cohort study. *Can J Psychiat* 2010; 55: 108-111
- Voracek M, Loibl LM. Genetics of suicide: a systematic review of twin studies. *Wien Klin Wochenschr* 2007; 119: 463-475
- Vorst HCM, Bermond B. Validity and reliability of the Bermond–Vorst alexithymia questionnaire. *Pers Indiv Differ* 2001; 30: 413-434
- Walter NT, Montag C, Markett SA, Reuter M. Interaction effect of functional variants of the BDNF and DRD2/ANKK1 gene is associated with alexithymia in healthy human subjects. *Psychosom Med* 2011; 73: 23-28.
- Weissman MM, Wickramaratne P, Adams PB, Lish JD, Horwath E, Charney D, Woods SW, Leeman E, Frosch E. The relationship between panic disorder and major depression. A new family study. *Arch Gen Psychiat* 1993; 50: 767-780
- Wells B, Marken P. Bromocriptine in the treatment of depression. *J Psychopharmacol* 1989; 23: 600-602
- Welz R. Life Events, Current Social Stressors and Risk of Attempted Suicide. In: Möller HJ, Schmidtke A, Welz R, Hrsg. *Current Issues of Suicidology*. Berlin – Heidelberg: Springer, 1988: 301-310

WHO, 2014: Preventing suicide: A global Imperative (Executive Summary). http://www.who.int/mental_health/suicide-prevention/exe_summary_english.pdf?ua=1 (Zugriffsdatum 17.09.2016)

WHO, 2015: Definition einer Depression. <http://www.euro.who.int/de/health-topics/noncommunicable-diseases/mental-health/news/news/2012/10/depression-in-europe/depression-definition> (Zugriffsdatum 07.10.2015)

WHO, 2018a: Depression. Fact sheet. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/> (Zugriffsdatum 27.03.2018)

WHO, 2018b: Suicide. Fact sheet. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs398/en/> (Zugriffsdatum 28.04.2018)

WHO, 2016: Suicide. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs398/en/> (Zugriffsdatum: 17.09.2016)

Wilson PW, Castelli WP, Kannel WB. Coronary risk prediction in adults (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1987; 59: 91-94

Wingbermhühle E, Theunissen H, Verhoeven W, Kessels RP, Egger JI. The neurocognition of alexithymia: evidence from neuropsychological and neuroimaging studies. *Acta Neuropsychiatr* 2012; 24: 67-80

Wolfersdorf M. *Der suizidale Patient in Klinik und Praxis*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2000

Wolfersdorf M, Michelsen A, Keller F, Maier V, Fröscher W, Kaschka, WP. Serum cholesterol, triglyceride and suicide in depressed patients: results of a controlled group comparison of depressed patients who committed violent suicide with non-suicidal depressives and lower backpain patients. *Arch Suicide Res* 1996; 2: 161-170

Woods AG, Sokolowska I, Taurines R, Gerlach M, Dudley E, Thome J, Darie CC. Potential biomarkers in psychiatry: focus on the cholesterol system. *J Cell Mol Med* 2012; 16: 1184-1195

- Wu S, Ding Y, Wu F, Xie G, Hou J, Mao P. Serum lipid levels and suicidality: a meta-analysis of 65 epidemiological studies. *J Psychiatr Neurosci JPN* 2016; 41: 56
- Xie LF, Chen PL, Pan HF, Tao JH, Li XP, Zhang YJ, Zhai Y, Ye DQ. Prevalence and correlates of suicidal ideation in SLE inpatients: Chinese experience. *Rheumatol Int* 2012; 32: 2707-2714
- Yamada N, Katsuura G, Ochi Y, Ebihara K, Kusakabe T, Hosoda K, Nakao K. Impaired CNS leptin action is implicated in depression associated with obesity. *Endocrinology* 2011; 152: 2634-2643
- Yehuda R, Steiner A, Kahana B, Binder-Brynes K, Southwick SM, Zelman S, Giller EL. (1997). Alexithymia in Holocaust survivors with and without PTSD. *J Trauma Stress* 1997; 10: 93-100
- Yin ZX, Shi XM, Kraus VB, Fitzgerald SM, Qian HZ, Xu JW, Zhai Y, Sereny MD, Zeng Y. High normal plasma triglycerides are associated with preserved cognitive function in Chinese oldest-old. *Age Ageing* 2012; 41: 600-606
- Zeitlin SB, Lane RD, O'Leary DS, Schrift, MJ. Interhemispheric transfer deficit and alexithymia. *Am J Psychiat* 1989; 146: 1434-1439
- Zhang HY, Ishigaki T, Tani K, Chen K, Shih JC, Miyasato K, Ohara K, Ohara K. Serotonin 2A-receptor gene polymorphism in mood disorders. *Biol Psychiat* 1997; 41: 768-773
- Zhang X, Beaulieu JM, Sotnikova TD, Gainetdinov RR, Caron MG. Tryptophan hydroxylase-2 controls brain serotonin synthesis. *Science* 2004; 305: 217
- Zhang X, Gainetdinov RR, Beaulieu JM. Loss-of-function mutation in tryptophan hydroxylase-2 identified in unipolar major depression. *Neuron* 2005; 45: 11-16
- Zhu GD, Okamura WH. Synthesis of vitamin D (calciferol). *Chem Rev* 1995; 95: 1877-1952

Zhu MY, Klimek V, Dilley GE, Haycock JW, Stockmeier CA, Overholster JC, Meltzer HY, Ordway GA. Elevated levels of tyrosine hydroxylase in the locus coeruleus in major depression. *Biol Psychiat* 1999; 46: 1275–1286

Ziemssen T, Kern S. Psychoneuroimmunology – cross-talk between the immune and nervous systems. *J Neurol* 2007; 254: II8-II11.

Zill P, Buttner A, Eisenmenger W, Moller H. J, Ackenheil M, Bondy B. Analysis of tryptophan hydroxylase I and II mRNA expression in the human brain: A post-mortem study. *J Psychiatr Res* 2007; 41: 168–173.

Zobel A, Maier W. Endophänotypen – ein neues Konzept zur biologischen Charakterisierung psychischer Störungen. *Nervenarzt* 2004; 75: 205-214

Zubin J, Spring B. Vulnerability: A new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 1977; 86: 103-126

Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein–mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001; 103: 1194-1197

13. Danksagung

Mein großer Dank gilt Herrn PD Dr. R. Conrad für die Überlassung des Promotionsthemas und die zuverlässige und unermüdliche Unterstützung auf dem langen Weg zur Promotion. Durch die stets umgehenden Beantwortungen meiner Fragen und die unglaublich raschen Korrekturen zu jeder Tages- und Nachtzeit konnte die Arbeit kontinuierlich wachsen und reifen.

Danken möchte ich insbesondere auch Frau D. Kohla, die mich während der Zeit der Datensammlung und -erfassung unermüdlich motiviert und unterstützt hat und die mir aus dem Nachbarzimmer in der Klinik umgehend jede Frage zu beantworten wusste.

Meiner Familie und meinen Freunden gilt nicht nur ein großer Dank für geduldiges Korrektur-Lesen, sondern insbesondere für die permanente Unterstützung durch guten Zuspruch, motivierende Worte und Vertrauen darauf, dass die Arbeit zu einem erfolgreichen Ende findet.

Mit seiner unbedingten, geduldigen und liebevollen Unterstützung hat Florian Petrick mich durch die letzten Phasen auf dem Weg zum Ziel begleitet. Hierfür bin ich ganz besonders dankbar.

14. Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde für die Online-Veröffentlichung entfernt.

Der Lebenslauf wurde für die Online-Veröffentlichung entfernt.