

**Aus der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychosomatik, Abteilung Psychiatrie und
Psychotherapie, der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau**

**Neurotransmitterkonzentrationen
im anterioren Cingulum und Cerebellum
von Patientinnen mit Borderline-Persönlichkeitsstörung:
Eine MR-Spektroskopiestudie**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Medizinischen Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Albert-Ludwigs-Universität
Freiburg im Breisgau

Vorgelegt 2007

von Miriam Marie-Anna Boeker (geb. Schulte)
geboren in Bad Friedrichshall

Dekan: Prof. Dr. Christoph Peters
1. Gutachter: Prof. Dr. Ludger Tebartz van Elst
2. Gutachterin: PD Dr. Almut Zeeck
Jahr der Promotion: 2007

Gewidmet in Liebe
meinem Mann Tim-Tajai Boeker
und meinen Eltern Erna und Werner Schulte

INHALTSVERZEICHNIS

1 EINLEITUNG	6
1.1 DIE BORDERLINE-PERSÖNLICHKEITSSTÖRUNG	6
1.1.1 HISTORIE	6
1.1.2 PSYCHOPATHOLOGIE	6
1.1.2.1 Einordnung und Diagnosekriterien	6
1.1.2.2 Klinik	7
1.1.3 EPIDEMIOLOGIE	8
1.1.4 KOMORBIDITÄT	9
1.1.5 PROGNOSE UND VERLAUF	10
1.1.6 ÄTIOLOGIE	11
1.1.6.1 Genetik	11
1.1.6.2 Traumatisierung	12
1.1.7 NEUROBIOLOGIE	13
1.1.7.1 Veränderte neuroanatomische Strukturen	13
1.1.7.2 Abweichende Neurotransmitterkonzentrationen	14
1.1.7.3 Neurobiologie der Impulsivität und der emotionalen Dysregulation	15
1.2 DIE AUFMERKSAMKEITSDEFIZIT-HYPERAKTIVITÄTS-STÖRUNG (ADHS)	17
1.2.1 EPIDEMIOLOGIE	17
1.2.3 PROGNOSE UND VERLAUF	17
1.2.3 KOMORBIDITÄT UND DIFFENTIALDIAGNOSE	18
1.2.4 ÄTIOLOGIE	18
1.2.5 NEUROBIOLOGIE	19
1.3 ZUSAMMENHANG ZWISCHEN BPS UND ADHS	20
1.4 ZIELSETZUNG DER ARBEIT	21
2 METHODEN	23
2.1 STICHPROBENBESCHREIBUNG	23
2.2 MESSINSTRUMENTE	24
2.2.1 FREMDBEURTEILUNG DER ALLGEMEINEN PSYCHOPATHOLOGIE	24
2.2.1.1 Das Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.)	24
2.2.1.2 BPS-Kriterien	25
2.2.2 ERFASSUNG DES INTELLIGENZNIVEAUS	25
2.2.3 SELBSTBEURTEILUNGSSKALEN ZUR ERFASSUNG VON PSYCHOPATHOLOGIE	25
2.2.3.1 Das Beck-Depressionsinventar	25
2.2.3.2 Die Symptom-Checkliste	26
2.2.3.3 Das State-Trait-Angstinventar	26
2.2.3.4 Die Borderline-Symptom-Liste	26
2.2.3.5 Der Fragebogen zu dissoziativen Symptomen	27
2.2.4 ERFASSUNG DER AGGRESSIVITÄT	27
2.2.5 ERFASSUNG VON AUFMERKSAMKEITSLEISTUNGEN	28
2.2.5.1 Die Wender-Utah-Rating-Scale	28
2.2.5.2 Der Degraded Stimulus - Continuous Performance Test	28
2.2.5.3 Der Attention Network Test	29
2.3 BILDGEBENDE VERFAHREN	32
2.3.1 DIE MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE	32
2.3.2 DIE MAGNETRESONANZSPEKTROSKOPIE	33
2.3.3 AKQUISITION DER BILDGEBUNGSDATEN	34

2.3.3.1 Lokalisation des MRS-Voxels im linken ACC	34
2.3.3.2 Lokalisation des MRS-Voxels in der linken Cerebellum-Hemisphäre	35
2.3.3.3 Erstellung der MRS-Spektren und Akquisition der Konzentrationswerte	36
2.4 STATISTISCHE AUSWERTUNG	37
3 ERGEBNISSE	39
3.1 METABOLITENKONZENTRATIONEN IM LINKEN ACC	39
3.1.1 GRUPPENUNTERSCHIEDE	39
3.1.2 ZUSAMMENHANG MIT AUFMERKSAMKEITSLEISTUNGEN	41
3.1.2.1 Patientinnengruppe	41
3.1.2.2 Kontrollgruppe	43
3.1.3 ZUSAMMENHANG MIT PSYCHOPATHOLOGIEPARAMETERN	45
3.1.3.1 Patientinnengruppe	45
3.1.3.2 Kontrollgruppe	47
3.2 METABOLITENKONZENTRATION IN DER LINKEN CEREBELLUMHEMISPHERE	48
3.2.1 GRUPPENUNTERSCHIEDE	48
3.2.2 ZUSAMMENHANG MIT AUFMERKSAMKEITSLEISTUNGEN	48
3.2.2.1 Patientinnengruppe	48
3.2.2.2 Kontrollgruppe	49
3.2.3 ZUSAMMENHANG MIT PSYCHOPATHOLOGIEPARAMETERN	49
3.2.3.1 Patientinnengruppe	49
3.2.3.2 Kontrollgruppe	51
4 DISKUSSION	52
4.1 METHODEN	52
4.1.1 AUSWAHL DER STICHPROBE	52
4.1.2 AKQUISITION DER BILDGEBUNGSDATEN	53
4.2 GRUPPENUNTERSCHIEDE DES LINKEN ACC	54
4.3 GRUPPENUNTERSCHIEDE DER LINKEN CEREBELLUMHEMISPHERE	56
4.4 ZUSAMMENHANG ZWISCHEN METABOLITENKONZENTRATIONEN UND AUFMERKSAMKEITS-LEISTUNGEN	56
4.4.1 ACC	56
4.4.2 CEREBELLUM	58
4.5 ZUSAMMENHANG ZWISCHEN METABOLITENKONZENTRATIONEN UND PSYCHOPATHOLOGIE	59
4.5.1 ACC	59
4.5.2 CEREBELLUM	60
5 ZUSAMMENFASSUNG	62
6 ABKÜRZUNGEN	63
7 LITERATURVERZEICHNIS	64
8 LEBENS LAUF	78
9 DANKSAGUNG	79

1 Einleitung

1.1 Die Borderline-Persönlichkeitsstörung

1.1.1 Historie

Adolf Stern prägte 1938 den Begriff „Borderline“ zur Beschreibung derjenigen Krankheitsbilder, die in der damals üblichen Einteilung psychiatrischer Erkrankungen in Psychosen und Neurosen zwischen diesen beiden – „on the border“ – lagen. Kernberg publizierte 1967 eine Abhandlung über die so genannte „Borderline Personality Organisation“, in der er Strukturmerkmale der Ich-Organisation bei den Betroffenen beschreibt. 1980 fand die Diagnose der Borderline-Erkrankung Eingang in den DSM-III (American Psychiatric Association, 1980), 1992 in die ICD-10 (Weltgesundheits-organisation, 1992) und 1994 in ergänzter Form in den DSM-IV (Academic Psychiatric Association, 1994).

1.1.2 Psychopathologie

1.1.2.1 Einordnung und Diagnosekriterien

Die Borderline-Persönlichkeitsstörung (BPS) ist eine psychiatrische Erkrankung, die typischerweise durch eine Instabilität der Affektregulation, der Impulskontrolle sowie zwischenmenschlicher Beziehungen und des Selbstbildes gekennzeichnet ist (Skodol et al., 2002a). Nach ICD-10 gehört sie zu den emotional instabilen Persönlichkeitsstörungen. Dabei werden Persönlichkeitsstörungen allgemein als feste, unflexible Verhaltensmuster definiert, die durch im Vergleich zur Mehrheit der Bevölkerung deutliche Abweichungen im Denken, Wahrnehmen und Fühlen entstehen und sich in starren Reaktionen auf unterschiedliche Situationen und Lebenslagen äußern. Persönlichkeitsstörungen sind nach ICD-10 nicht auf eine andere psychische oder körperliche Erkrankung zurückzuführen und beginnen in der Kindheit oder Adoleszenz. Es besteht zwar deutlicher Leidensdruck, jedoch Ich-Syntonie. Das soziale und berufliche Leben ist durch die Persönlichkeitsstörung eingeschränkt.

Die emotional instabilen Persönlichkeitsstörungen im Besonderen zeichnen sich laut ICD-10 durch Impulsivität im Handeln aus, verbunden mit Stimmungsschwankungen und Launigkeit. Ferner besteht eine Tendenz zu emotionalen Ausbrüchen und Streitsucht. Es werden zwei Typen unterschieden: Ein impulsiver Typ und ein Borderline-Typ, der zusätzlich zu emotionaler Instabilität und mangelnder Impulskontrolle Störungen des Selbstbildes aufweist sowie ein

chronisches Gefühl von Leere, intensive, aber unbeständige Beziehungen und eine Neigung zu selbstdestruktivem Verhalten mit parasuizidalen Handlungen und Suizidversuchen.

Im DSM-IV werden für die BPS zusätzlich folgende Diagnosekriterien formuliert:

- Ein verzweifelter Bemühen, reales oder imaginäres Alleinsein zu verhindern.
- Ein Muster von einerseits intensiven, andererseits instabilen zwischenmenschlichen Beziehungen.
- Vorübergehende stressabhängige paranoide Vorstellungen oder schwere dissoziative Symptome.

Damit die Diagnose einer BPS gestellt werden kann, müssen mindestens fünf von neun DSM-IV-Kriterien erfüllt sein.

1.1.2.2 Klinik

Die im DSM-IV aufgeführten Diagnosekriterien lassen sich nach Lieb et. al. (2004) in vier Gruppen einteilen. Auf diese vier Gruppen soll zur möglichst exakten Beschreibung der Klinik der BPS im Folgenden nochmals näher eingegangen werden.

1. Störung der Affektivität:

BPS-Patienten und -Patientinnen¹ leiden unter verschiedensten Formen der Dysphorie. Sie erleben überdurchschnittlich häufig emotionale Spannungszustände, Wut, Scham, Panik und Angst. Besonders eindringlich beschreiben sie jedoch, über weite Zeiträume ein sehr quälendes Gefühl der Leere und der Einsamkeit zu empfinden (Lieb et al., 2004). Als Ergebnis einer Studie zu diesen dysphorischen Zuständen von BPS-PatientInnen (Zanarini, et al., 1998a) wird formuliert, dass der dadurch ausgelöste Schmerz in seiner Intensität typischerweise so groß ist, dass er als ein Marker für die Diagnose BPS dienen könnte. Zusätzlich neigen BPS-PatientInnen unter einer ausgeprägten Stimmungslabilität mit häufigen Stimmungswechseln innerhalb nur weniger Stunden. Besonders hinsichtlich Ängstlichkeit und Depressivität konnten starke Schwankungen in der Affektivität nachgewiesen werden (Koenigsberg et al., 2002).

2. Störung der Kognition:

In diese Gruppe der BPS-Symptome werden nicht-psychotische kognitive Symptome wie Schuldgedanken, nicht-wahnhaftes Misstrauen oder dissoziative Erlebnisse eingeordnet (Lieb et al., 2004). Dazu kommen quasi-psychotische Symptome, z.B. im Sinne vorübergehender und realitätsbezogener Wahnideen. Diese Art kognitive Störung tritt nach Zanarini et al. (1990) bei der BPS häufiger auf als bei anderen psychiatrischen Erkrankungen (insbesondere

¹ Im Folgenden wird, wenn beide Geschlechter einbezogen werden sollen, die Form „PatientInnen“ verwendet. „Patientinnen“ steht für rein weibliche Stichproben, „Patienten“ für rein männliche.

der Schizophrenie) – im Gegensatz zu echten Halluzinationen und echtem Wahn als psychotische Symptome. Diese finden sich bei der BPS selten.

3. Impulsivität:

Die Impulsivität äußert sich in selbstdestruktivem Verhalten im Sinne von Selbstverletzungen und Suizidalität, im Allgemeinen aber darin, dass die PatientInnen handeln, ohne über mögliche negative Folgen nachzudenken, und daher große Risiken eingehen (Dowson et al., 2004a). Sie fahren mit überhöhter Geschwindigkeit, essen unkontrolliert, haben verbale Ausbrüche und neigen zu Substanzmissbrauch (Lieb et al., 2004). Nach Wilson et al. (2006) tritt bei beinahe 50% der BPS-PatientInnen im Laufe der Erkrankung zusätzlich ein Alkoholmissbrauch als Ausdruck unkontrollierter Impulse auf. Die Impulsivität der PatientInnen korrelierte außerdem mit der Anzahl ihrer Suizidversuche in der Vergangenheit. Daran wird deutlich, wie wichtig dieser Bereich des Symptombildes der BPS ist.

4. Intensive, unbeständige zwischenmenschliche Beziehungen:

Eines der Kriterien nach DSM-IV zur Diagnose der BPS ist die Angst vor dem Verlassenwerden. Diese ist eine bestimmende Kraft in den zwischenmenschlichen Beziehungen, die die PatientInnen eingehen (Minzenberg et. al, 2006a). Sie führt zu intensiven, von großer Nähe geprägten Bindungen. Andererseits weisen die Beziehungen der BPD-PatientInnen eine hohe Instabilität auf. Sie sind geprägt von häufigen Auseinandersetzungen und von aus der Unfähigkeit zur Emotionsregulation entstehenden Verhaltensmustern, die die ersehnte, z.T. übertriebene Nähe wieder zunichte machen, wie z.B. extreme und unvorhersehbare emotionale Reaktionen. Es resultieren häufige Trennungen und Partnerwechsel (Lieb et al., 2004; Minzenberg et al., 2006a).

1.1.3 Epidemiologie

Die BPS ist eine häufige psychiatrische Erkrankung: Bei ambulanten psychiatrischen Patienten nehmen BPS-PatientInnen einen Anteil von bis zu 10% ein, bei stationären von bis zu 20% (Lieb et al., 2004). Widiger und Weissman (1991) geben an, dass in der von ihnen untersuchten Stichprobe 15% aller stationären psychiatrischen Patienten und 50% der stationären Patienten mit einer Persönlichkeitsstörung unter einer BPS litten.

Lieb et al. (2004) zufolge leiden, verschiedene Studienergebnisse zusammen genommen, etwa 1-2% der Gesamtbevölkerung an einer BPS, wobei 70% der Betroffenen Frauen sind. Ein derartig einseitiges Geschlechterverhältnis besteht nur bei zwei Persönlichkeitsstörungen, der BPS und der Antisozialen Persönlichkeitsstörung. Letzterer wird ebenfalls ein Geschlechterverhältnis von etwa

3:1 (männlich zu weiblich) zugeschrieben. Es kann aber nicht sicher ausgeschlossen werden, dass der Geschlechterunterschied in Bezug auf die BPS nur darauf beruht, dass Frauen mit dieser Erkrankung häufiger in klinische Behandlung gelangen als Männer und daher bei ihnen häufiger diese Diagnose gestellt wird (Skodol & Bender, 2003). Ebenfalls muss in Betracht gezogen werden, dass die DiagnostikerInnen diese Geschlechtsverteilung zu verantworten haben, denn beispielsweise zeigten Morey und Ochoa (1989), dass Frauen mit höherer Wahrscheinlichkeit die Diagnose einer BPS erhielten, wenn sie von einer Frau untersucht wurden. In einer Studie zur Prävalenz von Persönlichkeitsstörungen in der allgemeinen Bevölkerung erhoben Torgersen et al. (2001) für die BPS in Norwegen eine Prävalenz von 0,7%, und es wurde kein Unterschied zwischen der Diagnosehäufigkeit bei Männern und Frauen nachgewiesen. Insgesamt werden also weitere epidemiologische Studien benötigt, um eine Aussage treffen zu können, ob das bisher angenommene Geschlechterverhältnis der BPS der Realität entspricht oder ein Artefakt darstellt.

1.1.4 Komorbidität

Aufgrund der Tatsache, dass die DSM-IV-Kriterien der BPS u.a. Substanzmissbrauch, unkontrolliertes Essverhalten, Affektivitätsbeeinträchtigungen und quasi-psychotische Symptome beinhalten, ist die Beschreibung der Komorbidität komplex, denn beinahe automatisch ergibt sich eine gewisse Schnittmenge mit Achse-I-Störungen (Skodol et al., 2002a). Zanarini et al. (1998b) zeigten eine hohe Komorbidität von BPS und affektiven Erkrankungen. Für nahezu 83 % der in der Studie untersuchten BPS-PatientInnen konnte nachgewiesen werden, dass sie Kriterien für die Lebenszeitdiagnose einer Major Depression erfüllten. Diese hohe Rate könnte ein Hinweis auf eine gemeinsame genetische Komponente der BPS und der Depression sein (vgl. Skodol et. al., 2002a). Beinahe ebenso häufig wie affektive Störungen waren Angsterkrankungen. Männer mit BPS wiesen häufiger einen zusätzlichen Substanzmissbrauch auf als Frauen, diese hingegen eher häufiger eine zusätzliche Essstörung.

Ein wichtiger Zusammenhang besteht auch zwischen Posttraumatischer Belastungsstörung (PTBS) und BPS. Golier et. al. (2003) untersuchten die Beziehung zwischen PTBS und BPS. BPS-Betroffene hatten signifikant häufiger körperliche Misshandlung im Kindes- oder jungen Erwachsenenalter erlebt als PatientInnen mit einer anderen Persönlichkeitsstörung (52,8% gegenüber 34,3%). Sie entwickelten doppelt so häufig eine PTBS. Jedoch fanden die Autoren eine noch höhere Zahl an PatientInnen mit PTBS unter Personen mit einer bekannten paranoiden Persönlichkeitsstörung, sodass die PTBS nicht als für BPS-PatientInnen spezifisch angesehen werden kann. Sowohl Zanarini et al. (1998b), als auch Golier et al. (2003) kommen zu dem Schluss,

dass die bisher erhobenen Daten nicht darauf schließen lassen, dass die BPS als eine Variante der PTBS zu bezeichnen wäre.

Zanarini et al. (1998c) untersuchten 504 BPS-Erkrankte aus dem klinischen Setting (was bedeutet, dass die Zahlen eher als etwas zu hoch eingeschätzt werden müssen, der zu vermutenden Selektion „kranker“ und „komorbider“ PatientInnen wegen) auf Achse-II-Komorbidität. Am häufigsten fanden sich paranoide Persönlichkeitsstörung (30,7%), ängstlich-vermeidende (43%) und abhängige Persönlichkeitsstörung (50,7%). Auf die Komorbidität von BPS und ADHS wird in Kapitel 1.3 eingegangen. BPS-PatientInnen sollten aufgrund der beschriebenen Studienlage grundsätzlich auf andere Persönlichkeitsstörungen sowie Achse-I-Erkrankungen hin untersucht werden, da die Komorbidität sowohl für die Prognose der Erkrankung als auch für die Therapie von Bedeutung ist.

1.1.5 Prognose und Verlauf

Die BPS beginnt im späten Kindesalter, die Inanspruchnahme von Therapien meist jedoch erst in der späten Adoleszenz. In einer aktuellen Studie von Zanarini et al. (2006a) gaben 32.8% der BPS-PatientInnen, die sich selbst verletzten, an, die ersten autoaggressiven Mutilationen bereits als Kinder vorgenommen zu haben. Zanarini et al. (2006b) fassen vorliegende Studien zum Langzeitverlauf wie folgt zusammen: Etwa 14-16 Jahre nach der ersten Einweisung in eine Klinik aufgrund der Erkrankung erreichen BPS-PatientInnen einen recht guten psychischen Zustand. In einer eigenen Studie von Zanarini et al. (2006b) zum Verlauf der BPS erreichten 88% der 242 Patientinnen innerhalb des Studienzeitraumes von zehn Jahren zumindest eine Teilremission. Beinahe 40% der Patientinnen hatten diese Remission bereits zum ersten Untersuchungszeitpunkt nach zwei Jahren erreicht.

In einer Stichprobe von 52 BPS-Patientinnen erhoben Soloff et al. (2002) bei nahezu 84 % eine Anamnese suizidalen Verhaltens. Ein hohes Suizidrisiko besteht besonders bei BPS-Patientinnen mit komorbider Depression oder antisozialer Persönlichkeitsstörung sowie Substanzmissbrauch (Black et al., 2004; Soloff et al., 2005). Es ist zehnfach erhöht für Patientinnen mit sexuellem Missbrauch in der Vergangenheit. Häufigkeit und Schwere des Missbrauchs korrelieren mit der Anzahl der später unternommenen Suizidversuche (Soloff et al., 2002). In einer Meta-Analyse zur Häufigkeit vollzogener Suizide unter BPS-Patientinnen errechneten Pompili et al. (2005) eine Rate von 7,9%. Die BPS hat aufgrund dieser hohen Suizidrate eine hohe Mortalität.

1.1.6 Ätiologie

Die Ätiologie der BPS ist komplex. Studien geben Hinweise auf eine genetische Komponente. Eine Traumatisierung in der Kindheit haben viele BPS-Patientinnen erlitten, jedoch nicht alle. Traumatisierende Erlebnisse könnten die Reifung des kindlichen Gehirnes dahingehend beeinflussen, dass bestimmte für Emotionsregulation und Kognition verantwortliche Areale Schaden nehmen. Man vermutet wie bei den meisten psychischen Erkrankungen ein Zusammenspiel genetischer Disposition und auslösender Ereignisse. Das sog. neurobehaviorale Modell veranschaulicht dies (s. Abb. 1.3.).

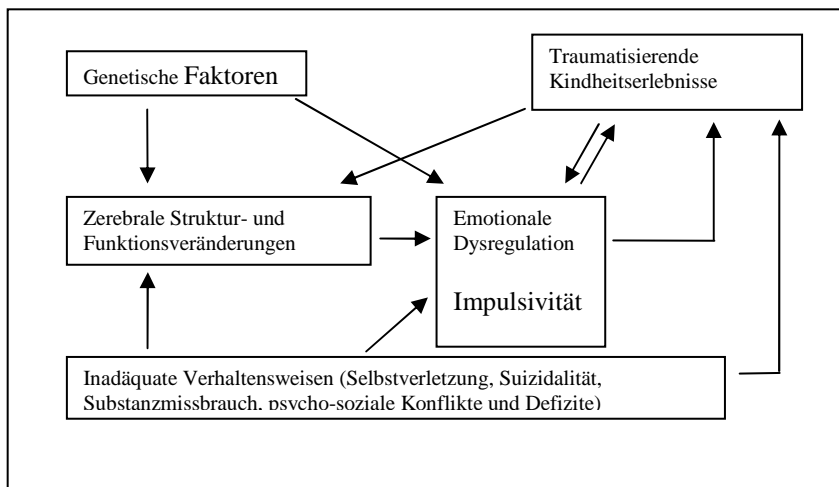


Abb. 1.3 Das neurobehaviorale Modell.

(modifiziert nach Lieb et. al., 2004)

Auf die beiden Bereiche der möglichen Ätiologie Genetik und Traumatisierung soll in den nächsten Abschnitten näher eingegangen werden. Verschiedene Untersuchungen belegen strukturelle und funktionelle Auffälligkeiten im Gehirn von BPS-Patientinnen. Ob diese neurobiologischen Veränderungen Ursache, Folge oder Begleiterscheinungen der Erkrankung sind, lässt sich zum momentanen Zeitpunkt noch nicht feststellen. Daher wird ein gesondertes Kapitel Übersicht über Ergebnisse der neurobiologischen BPS-Forschung geben.

1.1.6.1 Genetik

Als Grundgedanke erscheint einleuchtend, dass alle Aspekte der Persönlichkeit eines Menschen in der biologischen Struktur des Gehirns verankert sind. Diese wiederum dürfte zu einem hohen Grad von genetischen Faktoren abhängen. Zur Heredität der BPS finden sich verschiedene Theorien. Kernberg vermutete bereits 1984, der Entwicklung einer BPS liege ein ererbter, starker Aggressionsdrang zugrunde. Dazu komme eine angeborene Unfähigkeit, mit Angst umzugehen. Eine andere Hypothese ist, die Ursache der BPS könne in einer genetischen Prädisposition zu

emotionaler Dysregulation bestehen (Linehan & Koerner, 1993a), die eine erhöhte Sensibilität für emotionale Stimuli bedingt, gewissermaßen eine ständig erhöhte emotionale Grundspannung. Dazu kommen starke Reaktionen auf solche emotionale Stimuli und eine anschließend verlangsamte Rückkehr auf ein ruhigeres emotionales Niveau. Aufgrund dieser extremen emotionalen Erlebnisweise können BPS-PatientInnen nicht mit ihren Affekten umgehen und reagieren mit inadäquaten Verhaltensweisen. Diese Sichtweise wird von Livesley et al. (1998) unterstützt.

In einer Zwillingsstudie zu Persönlichkeitsstörungen von Torgersen et al. (2000) ergab sich für die BPS eine Konkordanz von 35,3% für eineiige Zwillinge und 6,7% für zweieiige. Dies ist ein deutlicher Hinweis auf eine erbliche Komponente der BPS. Aktuell konnte ein Zusammenhang zwischen dem Besitz eines bestimmten Genotyps eines Serotonin-Transporters und BPS hergestellt werden, was eine hereditäre Komponente bestätigen könnte (Ni et al., 2006).

1.1.6.2 Traumatisierung

Zum Zusammenhang der BPS mit Traumatisierung im Kindes- und jungen Erwachsenenalter wurden zahlreiche Studien durchgeführt. Zanarini et al. (2002) befragten 290 BPS-PatientInnen, davon 80% Frauen, zu negativen Kindheitserfahrungen. Die Hälfte gab an, sexuell missbraucht worden zu sein, wobei auch hier zu beachten ist, dass es sich um PatientInnen in klinischer Behandlung handelte, von denen man annehmen könnte, dass sie in besonders hohem Maße von sexuellem Missbrauch betroffen waren. Es konnte nachgewiesen werden, dass die Schwere des erlebten Missbrauchs mit der Schwere der Symptome in Bezug auf Affektivität, Kognition, Impulsivität und gestörte zwischenmenschliche Beziehungen, also die vier zentralen Symptomkomplexe der BPS, zusammenhängt.

Zanarini et. al. (1997) hatten auch verglichen, ob BPS-PatientInnen häufiger von pathologischen Kindheitserfahrungen berichten als Betroffene anderer Persönlichkeitsstörungen. Tatsächlich gab eine signifikant größere Anzahl von BPS-PatientInnen an, von einer Bezugsperson emotional und physisch misshandelt worden zu sein. Häufiger als PatientInnen mit einer anderen Persönlichkeitsstörung waren sie von einer fremden Person sexuell missbraucht worden. Sie hatten häufiger emotionale Kälte einer Bezugsperson ihnen gegenüber erlebt, sowie Alleingelassenwerden in Schutzlosigkeit. Bradley et al. (2005) zeigten ebenfalls, dass BPS-Symptome mit der familiären Umgebung in der Kindheit, elterlicher Psychopathologie und Missbrauch in der Kindheit assoziiert sind. Dabei war der Zusammenhang mit sexueller und physischer Misshandlung besonders deutlich. Minzenberg et al. (2006a) weisen als Ergebnis ihrer Studie darauf hin, dass besonders die mangelnde Beziehungsfähigkeit bei BPS-Patientinnen mit sexuellem und andersartigem Missbrauch in der Vergangenheit in Korrelation steht. In Bezug auf dissoziative Symptome konnte

gezeigt werden, dass BPS-Patientinnen mit hohen Scores für dissoziative Erlebnisse auch schwerere Grade emotionaler und körperlicher Misshandlung, sowie emotionaler und physischer Vernachlässigung aufwiesen (Watson et al., 2006). Die Daten zur Traumatisierung bei BPS-PatientInnen sind von derartiger Fülle, dass manche Autoren die BPS als eine Variante der PTBS sehen, was aber, wie unter 1.1.5 dargestellt, nicht belegt werden konnte, zumal eine BPS auch ohne Traumatisierung auftreten kann.

1.1.7 Neurobiologie

Im Folgenden werden neurobiologische Befunde der BPS dargelegt. Erstens lassen sich bei BPS-PatientInnen Veränderungen bestimmter neuroanatomischer Strukturen nachweisen, zweitens abweichende Neurotransmitterkonzentrationen, welche insbesondere Gegenstand dieser Arbeit sind. Drittens gibt es Untersuchungen zur neurobiologischen Erklärung von Impulsivität und emotionaler Dysregulation als zentrale Symptomkomplexe der BPS. Im Folgenden soll auf diese drei Forschungsbereiche eingegangen werden.

1.1.7.1 Veränderte neuroanatomische Strukturen

Erste Versuche, mittels Computertomographie (CT) zerebrale Veränderungen bei BPS-PatientInnen festzustellen, scheiterten. So fanden etwa Snyder et al. (1983) keine auffälligen Befunde in CT-Bildern des Gehirns von 526 BPS-PatientInnen. Erst die Magnetresonanztomographie (MRT) bot die Möglichkeit der Darstellung tatsächlich vorhandener Abweichungen. Lyoo et al. (1998) führten eine Studie durch, in der MRT-Befunde von 25 BPS-PatientInnen mit denen ebenso vieler gesunder Kontrollpersonen verglichen wurden. Es wurde eine signifikante Volumenminderung des Frontallappens bei den BPS-PatientInnen festgestellt. Das Hippocampusvolumen zeigte sich in einer MRT-Studie von Driessen et al. (2000) bei Frauen mit einer BPS um 16% vermindert, das Amygdalavolumen um 8%. Diese Befunde konnten von Tebartz van Elst et al. (2003), sowie Schmahl et al. (2003a) bestätigt werden. Tebartz van Elst et al. (2003) wiesen außerdem für das rechte anteriore Cingulum (ACC), sowie für den linken orbitofrontalen Kortex ein reduziertes Volumen nach. Hazlett et al. (2005) zeigten ein geringeres Volumen der grauen Substanz des ACC. Kleineres Volumen ist dabei mit höherer Impulsivität korreliert.

Rüsch et al. (2003) fanden eine kleinere linke Amygdala. Irle et al. (2005) zeigten zusätzlich eine Reduktion des rechten parietalen Kortex. Während ein vermindertes Hippocampusvolumen verschiedenen neuropsychiatrischen Erkrankungen gemeinsam ist – man vermutet z.B., dass traumatische Ereignisse zu einer Atrophie des Hippocampus führen könnten (Brambilla et al., 2004) – ist die Kombination dieser Volumenminderungen eventuell für die BPS spezifisch (Tebartz van

Elst et al., 2003). Rüsç et al. (2006) konnten in einer DTI -Studie (diffusion tensor imaging) an 20 BPS-Patientinnen (selbe Stichprobe wie die der vorliegenden Arbeit) einen Zusammenhang zwischen der Integrität inferiorer frontaler Mikrostruktur und der Ausprägung BPS-typischer Psychopathologieparameter nachweisen. Insgesamt könnte eine Störung eines frontolimbischen Netzwerkes, bestehend aus ACC, orbitofrontalem und dorsolateralem Kortex, dem Hippocampus sowie der Amygdala, für wichtige Aspekte der BPS-Symptomatik verantwortlich sein (Lieb et al., 2004).

1.1.7.2 Abweichende Neurotransmitterkonzentrationen

Bei BPS-Patientinnen konnte ein präfrontaler Hypometabolismus festgestellt werden (De la Fuente et al., 1997; Soloff et al., 2003), u.a. gilt dies für Serotonin (s.u.). Tebartz van Elst et al. (2001) führten eine Pilotstudie zur Untersuchung von Neurotransmitterkonzentrationen im Gehirn von BPS-Patientinnen durch. Eingesetzt wurde die ^1H -Magnetresonanztomographie (^1H -MRS). Es konnte eine Verminderung der N-Acetylaspartat-(NAA)-Konzentration im dorsolateralen präfrontalen Kortex der BPS-Patientinnen um 19% festgestellt werden. Für die relativen Werte NAA/Kreatinin und Cholin/Kreatinin ergaben sich keine signifikanten Unterschiede, jedoch unterstreicht dies vor allem die Bedeutung der Messung absoluter Metabolitenkonzentrationen, welche in der vorliegenden Arbeit durchgeführt wurde. NAA gilt als Marker für neuronale Integrität (Ross & Sachdev, 2003). Nach Apoplex oder bei Tumoren, allgemein bei neurodegenerativen Erkrankungen, kann eine verminderte NAA-Konzentration nachgewiesen werden (Ross et al., 2001).

Im Zentrum dieser Arbeit stehen Neurotransmitterkonzentrationen im ACC sowie im Cerebellum von BPS-Patientinnen. Ein besonderes Augenmerk gilt dabei den beiden Metaboliten Glutamin und Glutamat. Zu Glutamat als einem der wichtigsten exzitatorischen Transmitter des menschlichen Gehirns lagen bisher für BPS-PatientInnen keine Untersuchungen vor. Eine Dysfunktion im Glutamatstoffwechsel wird als pathogenetischer Faktor der Schizophrenie diskutiert (Harrison & Weinberger, 2005; Coyle et al., 2003, Flores & Coyle, 2003). Théberge et al. (2002) wiesen im linken ACC von Schizophreniepatienten ohne Psychopharmakotherapie eine erhöhte Glutaminkonzentration nach, wohingegen bei Patienten mit Psychopharmakotherapie verminderte Glutamat- und Glutaminkonzentrationen festgestellt wurden (Théberge et al., 2003). Tebartz van Elst et al. (2005) fanden in einer ^1H -MRS-Studie bei Schizophrenie-Patienten eine gegenüber gesunden Kontrollpersonen erhöhte absolute Glutamatkonzentration im linken Hypothalamus und im linken dorsolateralen Präfrontalkortex. Gleiches galt für Glutamin. Korrelationsanalysen zeigten

zudem: Je höher die hippocampale und präfrontale Glutamatkonzentration war, desto schlechter war die allgemeine psychosoziale Leistungsfähigkeit. Rothman et al. (2003) fassen mehrere in vivo MRS-Studien zum Glutamatstoffwechsel wie folgt zusammen: Glutamat wird von präsynaptischen Neuronen freigesetzt, von Astrozyten aufgenommen und zur Glutaminsynthese verwendet. Glutamin wird zurück in die präsynaptischen Neuronen transportiert und dort wieder zu Glutamat umgewandelt. Extrazellulär findet man daher stets eine niedrige Glutamatkonzentration (Novotny, 2003). Ob Auffälligkeiten bezüglich der Konzentrationen von Glutamat und Glutamin auch bei BPS-Patientinnen bestehen, soll in der vorliegenden Arbeit überprüft werden.

1.1.7.3 Neurobiologie der Impulsivität und der emotionalen Dysregulation

1. Impulsivität:

Impulsivität, insbesondere impulsive Aggression, weist eine Korrelation mit dysfunktioneller serotonerger Aktivität des ZNS auf (Siever & Trestman, 1993). Für psychiatrische Patienten mit impulsiv aggressivem Verhalten wurde mittels bildgebender Verfahren gezeigt, dass ihre Antwort auf Serotoninstimulation reduziert ist (Soloff et al., 2000; New et al., 2002). New et al. (2002) stellten bei Personen mit impulsiver Aggression mittels PET (Positronen-Emissions-Tomographie) auf einen Serotonin-Stimulus hin eine verminderte Aktivität des ACC und des orbitofrontalen Kortex fest. Beide Hirnareale sollen für die Unterdrückung von Aggression verantwortlich sein. So scheint der Orbitofrontalkortex einen regulierenden Einfluss auf die Amygdala im Sinne einer Aggressionshemmung zu nehmen (Johnson et al., 2003). In einer Untersuchung von Berlin et al. (2005) zeigten sowohl Patienten mit einer Läsion des Orbitofrontalkortex, als auch BPS-Erkrankte höhere Impulsivität und häufiger inadäquate Verhaltensweisen als gesunde Kontrollpersonen.

Besonders der Serotoninrezeptor 5-HT_{1A} scheint, so wurde es im Tiermodell gezeigt, für aggressives Verhalten eine Rolle zu spielen. Für 5-HT_{1A}-Agonisten konnte nachgewiesen werden, dass sie aggressives Verhalten reduzieren (zur Übersicht vgl. Minzenberg et al., 2006b). Minzenberg et al. (2006b) wiesen nun nach, dass Impulsivität mit verminderter postsynaptischer 5-HT_{1A}-Rezeptorantwort auf Gabe eines 5-HT_{1A}-Agonisten assoziiert ist. Eine weitere aktuelle Untersuchung (Ni et al., 2006) ergab, wie unter 1.1.6.1 erwähnt, einen Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer bestimmten Serotonin-Transporter-Gen-Variante und BPS.

2. Emotionale Dysregulation:

Für die emotionale Dysregulation wird als Ursache u.a. eine Hyperreaktivität der Amygdala diskutiert, welche für BPS-PatientInnen nachgewiesen werden konnte (Herpertz et al., 2001; Donegan et al., 2003). Man geht davon aus, dass die Amygdala eine wichtige Rolle in der Verarbeitung emotionaler Stimuli spielt. Durch stereotaktische elektrische Reizung der rechten Amygdala konnten Lanteaume et al. (2006) bei Menschen negative Emotionen auslösen, insbesondere Angst und Traurigkeit. Bei Stimulation der linken Amygdala empfanden die Probanden dagegen entweder angenehme (Freude) oder unangenehme Gefühle (Angst, Traurigkeit). BPS-PatientInnen weisen volumetrische Auffälligkeiten der Amygdala auf (s.o.).

Der präfrontale Kortex gilt als weitere wichtige Struktur emotionaler Regulation. Nach Schmahl & Bremner (2006) findet im ACC, als Teil des medialen präfrontalen Kortex, die kognitive Verarbeitung emotionaler Stimuli und damit eine Affektkontrolle statt. Da bei BPS-PatientInnen Auffälligkeiten des ACC gefunden wurden, könnte eine Störung im Bereich dieser Hirnregion als Mitauslöser ihrer emotionalen Dysfunktionalität im Sinne mangelhafter Affektkontrolle angenommen werden. De la Fuente et al. (1997) hatten einen verminderten Glukosemetabolismus im ACC von BPS-Patientinnen nachgewiesen, Jüngling et al. (2003) allerdings einen vermehrten Metabolismus. Diese gegensätzlichen Ergebnisse könnten nach Schmahl & Bremner (2006) auf dem Einschluss unterschiedlicher BPS-Subtypen beruhen. Schmahl et al. (2003b) entwickelten aufgrund der Tatsache, dass die von ihnen untersuchten BPS-Patientinnen bei Erinnerung an Ereignisse des Verlassenwerdens eine verminderte Durchblutung des ACC im Vergleich zu gesunden Probandinnen aufwiesen, die Vorstellung, dass eine Dysfunktion des medialen Präfrontalkortex das neuropathologische Korrelat gestörter Emotionalität bei der BPS sein könnte. Beim Abrufen von Erinnerungen an Missbrauchserlebnisse zeigt sich bei BPS-Patientinnen im Gegensatz zu gesunden Probandinnen weder eine Aktivierung des ACC, noch des Orbitofrontalkortex (Schmahl et al., 2004). Nach Schmahmann (2004) und Turner et al. (2007) ist das Cerebellum ebenfalls an der Emotionsregulation beteiligt.

Insgesamt sollten die Ergebnisse der Bildgebung bei der BPS nicht unvorsichtig und einseitig interpretiert werden, da das Forschungsgebiet jung ist und die vorliegenden Daten noch nicht umfangreich genug sind, um eindeutige Aussagen treffen zu können.

1.2 Die Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung (ADHS)

Die Diagnose einer ADHS war für die BPS-Patientinnen dieser Studie ein Einschlusskriterium. Die Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störung ADHS bezeichnet ein psychiatrisches Krankheitsbild, dessen Komponente des Aufmerksamkeitsdefizites sich z.B. in Tagträumen, Konzentrationsschwäche und Ablenkbarkeit äußert, die der Hyperaktivität u.a. in Herumzappeln und Ruhelosigkeit (Biederman, 2005). Die beiden Komponenten der ADHS ergeben im DSM-IV (APA, 1994) zwei Kernsymptomcluster: Merkmale der Aufmerksamkeitsstörung und Merkmale der Hyperaktivität und Impulsivität. Je nach vorherrschendem Symptomkomplex werden drei verschiedene Typen unterschieden: der hyperaktiv-impulsive, der unaufmerksame und der kombinierte Typ. Um die Diagnose stellen zu können, müssen einige Symptome schon vor dem siebten Lebensjahr vorhanden gewesen sein und aktuell in mindestens zwei Lebensbereichen aufgrund der ADHS Funktionsbeeinträchtigungen bestehen.

Nach ICD-10 (WHO, 1992) setzt die Diagnose Symptome sowohl der Hyperaktivität / Impulsivität, als auch der Aufmerksamkeitsstörung voraus, sodass sich keine Unterscheidung in Typen ergibt. PatientInnen ohne Hyperaktivität, die unter einer Aufmerksamkeitsstörung leiden, werden unter „Sonstige Verhaltensstörungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend“ (F98.8) eingeordnet. Auch die ICD-10 verlangt zur Diagnosestellung einen Beginn der Symptome vor dem siebten Lebensjahr. Für die Diagnose der ADHS im Erwachsenenalter eignen sich besonders die sog. Utah-Kriterien nach Paul Wender, die das subjektive Erleben der PatientInnen mit einbeziehen (Wender, 1995).

1.2.1 Epidemiologie

Barkley (1998) gibt für die ADHS eine Prävalenz von 3-5% an. Eine aktuelle Studie in Deutschland ergab eine Rate von etwa 3-10% der untersuchten Vorschulkinder (Kuschel et al., 2006). Dabei ließen sich keine Geschlechtsunterschiede feststellen, was im Gegensatz zu der früher vorherrschenden Ansicht steht, die ADHS sei eine bei männlichen Patienten deutlich häufiger vorkommende Erkrankung (Barkley, 1998; Quaschner, 2000). Die ADHS kann nicht als Phänomen allein der westlichen Gesellschaften angesehen werden, da es weltweit über die Kulturen hinweg vorkommt (Faraone et al., 2003).

1.2.3 Prognose und Verlauf

Viele ADHS-PatientInnen sind bezüglich ihres Temperamentes bereits von Geburt an auffällig. Häufig wird jedoch erst im Laufe der Zeit klar, welches Ausmaß die Störung annimmt. Mit dem

Besuch des Kindergartens und spätestens der Schule treten meist die ersten sozialen Probleme auf (Quaschner, 2000). Lange Zeit ging man davon aus, dass sich die ADHS mit der Pubertät „auswachse“. Sie galt als eine Erkrankung ausschließlich des Kindes- und Jugendalters. Mehrere Studien zum Langzeitverlauf haben jedoch gezeigt, dass bei etwa 35-50% der ADHS-PatientInnen zumindest einige der Symptome auch im frühen bis mittleren Erwachsenenalter noch nachgewiesen werden können (Taylor et al., 1996; Heiligenstein et al., 1998). Mindestens 1-2,5% der jungen Erwachsenen dürften daher unter einem persistierenden ADHS leiden (Sobanski & Alm, 2004).

1.2.3 Komorbidität und Differentialdiagnose

In der Literatur wird der Anteil der ADHS-PatientInnen mit mindestens einer komorbid vorliegenden psychiatrischen Erkrankung auf wenigstens 50% angegeben (Sobanski & Alm, 2004). Dabei liegen besonders häufig die auch differentialdiagnostisch in Frage kommenden Störungen des Sozialverhaltens und Lernbehinderungen vor. Auch Tic-Störungen und, besonders bei Erwachsenen, Substanzmissbrauch (Marks et al., 2002), bipolare affektive Störungen (Sachs et al., 2000) und Angsterkrankungen treten gehäuft auf. Hesslinger et al. (2003) ermittelten für eine bestimmte Form der Depression in der Stichprobe untersuchter ADHS-Erkrankter eine Prävalenz von 70%. Es handelt sich dabei um kurze depressive Episoden, die etwa einmal pro Monat auftreten und ca. zwei bis drei Tage dauern, mit anschließender vollständiger Erholung. Eine wichtige Komorbidität besteht auch für ADHS und BPS (s.1.3).

1.2.4 Ätiologie

Die verschiedenen pathogenetischen Faktoren der ADHS sind nur teilweise erforscht. Man diskutiert sowohl genetische Ursachen, als auch Einflüsse des sozialen Umfeldes. Nahrungsmittelzusätze, fetales Alkoholsyndrom, Geburtskomplikationen und Nikotinabusus in der Schwangerschaft werden verdächtigt, in der Pathogenese der ADHS eine Rolle zu spielen (Wolf et al., 2005). Auch für die ADHS ist eine multifaktorielle Genese anzunehmen, wobei es deutliche Hinweise auf eine genetische Komponente und auf neurobiologische Funktionsstörungen gibt, wobei auch hier letztere nicht ohne Weiteres als Ursache einer ADHS angesehen werden dürfen, sondern als Folge- oder Begleiterscheinung der Erkrankung ebenfalls in Erwägung gezogen werden müssen. Sie werden daher in einem gesonderten Kapitel dargestellt. Faraone und Doyle (2001) geben bezüglich der Heredität der ADHS auf der Grundlage von 20 Zwillingsstudien zur ADHS eine Erblichkeitsrate von 76% an. Molekulargenetische Analysen weisen auf eine Beteiligung funktioneller Polymorphismen des Dopamin- sowie Noradrenalin-Metabolismus an der Ätiologie der ADHS hin (Faraone et al., 2005).

1.2.5 Neurobiologie

In den 60er und 70er Jahren wurde das ADHS als „minimal cerebral dysfunction“ (MCD) bezeichnet (Wender, 1972). Mit Beginn der 90er Jahre stand die MRT als nichtinvasives Verfahren zur Untersuchung der Hirnmorphologie in vivo zur Verfügung, und zahlreiche Studien konnten nun tatsächlich zerebrale Veränderungen bei ADHS-PatientInnen nachweisen. So fanden Castellanos et al. (1996) im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen ein um 4,7% geringeres Gesamtvolumen des Gehirns und eine Asymmetrie im Sinne verminderter Volumina verschiedener Strukturen der rechten Hemisphäre. Eine präfrontale rechtsbetonte Volumenminderung konnte von Filipek et al. (1997) bestätigt werden. In einer weiteren Studie stellten Castellanos et al. (2002) ein signifikant volumengemindertes Frontal- und Kleinhirn fest sowie ein verringertes Volumen des Nucleus caudatus und des Globus pallidus. Hesslinger et al. (2002) fanden in einer MRT-Volumetrie-Studie eine Volumenreduzierung des linken orbitofrontalen Kortex bei jungen Erwachsenen mit einer ADHS. Sowell et al. (2003) untersuchten mittels MRT 27 Kinder und Jugendliche mit ADHS und 46 gesunde Kontrollpersonen. Regionale Hirnvolumina und Abweichungen der grauen Substanz wurden analysiert. Es ergab sich eine veränderte Frontalhirnmorphologie für die Gruppe der ADHS-PatientInnen im Sinne einer verminderten Größe des dorsalen präfrontalen Kortex beider Hemisphären sowie einer ebenfalls bilateralen Verkleinerung des anterioren temporalen Kortex, wohingegen die graue Substanz in weiten Bereichen des dorsalen temporalen und unteren parietalen Kortex eine Volumenvergrößerung aufwies. Plessen et al. (2006) stellten bei der Untersuchung von 51 ADHS-PatientInnen zwischen sechs und 18 Jahren mittels MRT ein vergrößertes Hippocampusvolumen im Vergleich zu 63 gesunden ProbandInnen fest. In einer Oberflächenanalyse konnte dies auf eine Vergrößerung des Hippokampuskopfes zurückgeführt werden. Eine Oberflächenanalyse der Amygdala ergab eine Volumenminderung des basolateralen Komplexes, wobei das Gesamtvolumen in beiden Gruppen gleich war. In einer weiteren aktuellen Studie (Seidman et al., 2006) konnte für erwachsene ADHS-PatientInnen ein vermindertes Volumen der gesamten grauen Substanz sowie des präfrontalen Kortex und des ACC nachgewiesen werden.

Zusammengenommen deuten die Befunde der strukturellen Bildgebung bisher auf eine frontostriatal betonte Volumenminderung bei ADHS-PatientInnen hin, wobei es sich nicht um ein umschreibbares hirnorganisches Korrelat handelt, das für den Einzelfall mittels Bildgebung sicher nachweisbar wäre und die Diagnosestellung erlauben würde, was dem früheren Konzept einer MCD entspräche (Wolf et al., 2005). Frontostriatale, insbesondere prämotorische (Mostofsky et al., 2002), sowie cerebellare (Castellanos et al., 2002) Volumenminderung könnten nahe liegender Weise mit den motorischen Auffälligkeiten bei ADHS-Kindern in Verbindung gebracht werden.

Bei ADHS-PatientInnen des hyperaktiven Subtyps nach DSM-IV lässt sich im Gegensatz zu denjenigen PatientInnen mit alleiniger Aufmerksamkeitsstörung und im Gegensatz zu gesunden Kontrollpersonen eine verminderte NAA-Konzentration im linken orbitofrontalen Präfrontalkortex feststellen (Hesslinger et al., 2001). Die funktionelle Bildgebung zur ADHS begann in den 80er Jahren. Lou et al. (1984) wiesen mittels Xenon-113-Emissions-CT eine frontale zerebrale Hypoperfusion nach. Dieselbe Arbeitsgruppe konnte eine striatale Dysfunktion im Sinne einer Hypoperfusion, die bei Methylphenidatgabe partiell reversibel war, aufzeigen (Lou et al., 1989). Mehrere PET-Studien unterstützten die Annahme einer frontostriatalen Dysfunktion. So stellten etwa Zametkin et al. (1990) bei erwachsenen ADHS-Erkrankten für den gesamten frontalen Kortex einen verminderten Glukosemetabolismus fest. In einer fMRI -Studie (functional magnetic resonance imaging) von Bush et al. (1999) zeigte sich eine verminderte Aktivierung des ACC während neuropsychologischer Testung von ADHS-PatientInnen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Bei der fMRI-Untersuchung von zehn Kindern mit einer ADHS des kombinierten Typs nach DMS-IV und zehn gesunden Probanden ging während neuropsychologischer Testung die Unterdrückung von Ablenkung bei Kindern mit ADHS mit einer verminderten Aktivierung eines frontostriatalen-temporoparietalen Netzwerkes einher, welches dem Erreichen einer normalen Testleistung dient. Die Autoren halten dabei insbesondere die Unfähigkeit der ADHS-Kinder zur Aktivierung des Nucleus caudatus für eine zentrale Abweichung (Vaidya et al., 2005).

1.3 Zusammenhang zwischen BPS und ADHS

BPS und ADHS weisen im Hinblick auf ihre Symptomatik einige Gemeinsamkeiten auf. Beide Krankheitsbilder sind geprägt von defizitärer Affektregulation und Impulskontrolle, Hang zum Substanzmissbrauch, niedrigem Selbstwert, Frustrationsintoleranz und autoaggressivem Verhalten sowie gestörten zwischenmenschlichen Beziehungen. Es ist also davon auszugehen, dass eine psychopathologische Schnittmenge der beiden Erkrankungen existiert, was bedeutet, dass in manchen Fällen eine eindeutige Zuordnung zu einer der Störungen nicht möglich ist. Zwischen einer ADHS und einer BPS zu differenzieren, sollte daher dem erfahrenen Untersucher obliegen (Davids & Gastpar, 2005).

Auch hinsichtlich neuroanatomischer Auffälligkeiten fallen Gemeinsamkeiten auf. So wurden u.a., wie in den jeweiligen Kapiteln zur Neurobiologie dargelegt, sowohl bei ADHS- als auch BPS-PatientInnen frontostriatale Volumenminderungen gefunden, wenn auch nicht in exakt denselben Arealen. Insbesondere der ACC weist bei beiden Gruppen Veränderungen im Vergleich zu

gesunden Probanden auf. Eine Dysfunktion dieses Hirnareals könnte daher für diejenigen oben beschriebenen „Schnittmengen-Symptome“ beider Erkrankungen verantwortlich sein, die Affekt- und Impulskontrolle betreffen. Dem ACC wird neben den oben dargelegten Funktionen in der Emotionsregulation eine wichtige Rolle bei Aufmerksamkeitsprozessen zugeschrieben. Eine aktuelle Untersuchung dazu belegt diese Annahme hinsichtlich neuronaler Verarbeitung von Informationen primärer sensorischer Hirnareale im ACC (Crottaz-Herbette & Menon, 2006). Ob ein Zusammenhang zwischen Aufmerksamkeitsleistungen der untersuchten BPS-Patientinnen und Kontrollpersonen und deren Metabolitenkonzentrationen im ACC besteht, wird in der vorliegenden Arbeit untersucht. Dies wäre ein weiterer Hinweis auf die wichtige Rolle dieses Areals in der Aufmerksamkeitsregulation und würde einen Zusammenhang mit Symptomen der ADHS wie auch BPS nahe legen.

Dass BPS und ADHS trotz aller Gemeinsamkeiten tatsächlich als von einander verschieden angesehen werden müssen, zeigt u.a. eine Studie von Dowson et al. (2004b): Eine Gruppe erwachsener ADHS-PatientInnen wurde mit 20 BPS-PatientInnen bezüglich des Ergebnisses der sog. Attention Deficit Scales for Adults (ADSA), einer Selbstbeurteilungsskala zur Diagnosestellung einer ADHS, verglichen. Dabei zeigten sieben von neun Subskalen signifikante Gruppenunterschiede. Es gibt also durchaus klinische Merkmale der ADHS, die sie von der BPS abheben. Eine häufige Komorbidität von ADHS und BPS gilt jedoch als gesichert und wird mit ca. 25% angegeben (Andrulonis et al., 1981, 1982; Andrulonis & Vogel, 1984; Biederman et al., 1991). Um eine vermutete Assoziation der Diagnose einer ADHS in der Kindheit mit einer späteren BPS zu untersuchen, erhoben Fossati et al. (2002) ADHS-Symptome in der Kindheit bei BPS-PatientInnen mittels der Wender Utah Rating Scale (WURS). Im Vergleich zu PatientInnen anderer psychiatrischer Erkrankungen und gesunden Freiwilligen zeigte sich für die BPS-ProbandInnen ein signifikant höherer WURS-Gesamtwert, sodass die Annahme einer solchen Assoziation untermauert werden konnte. Trotz der notwendigen und legitimen Differenzierung zwischen BPS und ADHS darf also eine enge Beziehung der beiden Krankheitsbilder angenommen werden.

1.4 Zielsetzung der Arbeit

Die vorliegende Arbeit entstand im Rahmen des Borderline-Projektes der Arbeitsgruppe Neuropsychiatrie der Universitätsklinik Freiburg. Anknüpfend an die oben beschriebenen Befunde, sollen der ACC sowie das Cerebellum als für BPS- und ADHS-Forschung relevante Hirnareale untersucht werden. Ihre Zielsetzung lässt sich wie folgt formulieren:

1. Es sollen Gruppenunterschiede hinsichtlich der Höhe von Metabolitenkonzentrationen im linken

ACC sowie in der linken Cerebellumhemisphäre erfasst werden.

2. Es soll untersucht werden, ob ein Zusammenhang zwischen in den beiden Arealen gemessenen Metabolitenkonzentrationen und Aufmerksamkeitsleistungen besteht. Dazu wurde eine neuropsychologische Testung mittels Attention Network Test (ANT) und Degraded Stimulus Continuous Performance Test (DS-CPT) durchgeführt, und explorativ sollen Korrelationen mit den gemessenen Metabolitenkonzentrationen ermittelt werden.

3. Es sollen mögliche Zusammenhänge zwischen Psychopathologieparametern und Metabolitenkonzentrationen in ACC und Cerebellum aufgezeigt werden.

2 Methoden

2.1 Stichprobenbeschreibung

Nach Stellungnahme und Einverständniserklärung der Ethikkommission des Universitätsklinikums Freiburg konnte mit der Auswahl der Patientinnen und der gesunden Kontrollpersonen begonnen werden. Alle Patientinnen und Kontrollpersonen nahmen freiwillig an der Studie teil und hatten vor den Untersuchungen eine schriftliche Einwilligung gegeben, nachdem sie über Art, Ziel und Risiken der Studie aufgeklärt worden waren.

Die Stichprobe setzte sich aus vierzig Teilnehmerinnen zwischen 18 und 45 Jahren zusammen. Dabei handelte es sich um zwanzig nach DSM-IV diagnostizierte BPS-Patientinnen, die aus dem ambulanten und stationären Kollektiv des Borderline-Projektes der Psychiatrischen Klinik des Universitätsklinikums Freiburg stammten. Die zwanzig gesunden Kontrollprobandinnen waren entweder Mitarbeiterinnen der Klinik oder wurden aus dem Freundes- und Bekanntenkreis der Studienmitarbeiter rekrutiert. Bei sechs der Patientinnen und zwei Kontrollpersonen konnten keine MRS-Daten verwertet werden aufgrund zu schwerwiegender Bewegungsartefakte oder weil die Untersuchung vorzeitig abgebrochen werden musste. Demzufolge konnten die MR-Spektren des linken ACC von 14 Patientinnen und 18 Kontrollprobandinnen in die Analysen einbezogen werden. Innerhalb dieser Gruppen konnten die Spektren der linken Cerebellumhemisphäre von 13 Patientinnen und 16 Kontrollprobandinnen verwertet werden. Patientinnen und Kontrollpersonen waren in Alter und Intelligenzniveau (entsprechend der abgeschlossenen Schuljahre und des Ergebnisses des MWT von Lehl, 1995) vergleichbar. Eine Darstellung dieser demographischen Daten bietet die Tabelle 2.1. Patientinnen- und Kontrollgruppe unterscheiden sich in keinem der drei genannten Parameter signifikant.

	Gruppe	N	M	SD	T	df	p
Alter	<i>Patientin</i>	14	28.3	5.2	.23	30	.818
	<i>Probandin</i>	18	27.7	7.8			
Schuljahre	<i>Patientin</i>	14	11.1	1.8	-.46	30	.648
	<i>Probandin</i>	18	11.4	1.7			
MWT	<i>Patientin</i>	14	28.7	4.9	-1.15	30	.258
	<i>Probandin</i>	18	30.6	4.1			

Tab. 2.1. Demographische Daten der Patientinnen- und Kontrollgruppe (ACC).

Einschlusskriterien für die BPS-Patientinnen waren die zusätzliche Diagnose einer ADHS (beginnend vor der Pubertät) und Rechtshändigkeit. Als Ausschlusskriterien galten: Lebenszeitdiagnose einer Schizophrenie, Bipolar-I-Störung, Substanzabhängigkeit, Substanzmissbrauch in den letzten sechs Monaten, aktuelle Major Depression, Intelligenzminderung, Schädel-Hirn-Trauma in der Anamnese, das über eine Commotio hinausging, aktuelle Psychopharmakatherapie, Herzschrittmacher oder Metallimplantate (oder die Erfüllung anderer Ausschlussbedingungen für MR-Untersuchungen), neurologische Erkrankungen wie z.B. Morbus Parkinson, systemische Erkrankungen, die u.a. auch zu einer Enzephalopathie führen (wie z.B. SLE, chronischer Diabetes mellitus, chronischer Hypertonus etc.), Enzephalitis, Epilepsie (außer kindlichen Fieberkrämpfen) o.Ä. in der Vorgeschichte, akute Suizidgefahr, Linkshändigkeit sowie Geschäftsunfähigkeit. Für die Probandinnengruppe galten dieselben Ausschlusskriterien, zusätzlich durfte jedoch keine aktuelle oder frühere psychische Erkrankung vorliegen.

Um die Komorbidität der Patientinnen zu erfassen, wurden sie mittels der deutschen Version des Mini Internationalen Neuropsychiatrischen Interviews (M.I.N.I., Lecrubier et al., 1998) befragt. Von den 14 Patientinnen gaben vier eine aktuelle Essstörung an, neun eine in der Vergangenheit durchgemachte. Neun Patientinnen hatten in der Vergangenheit eine Episode einer Major Depression durchlebt, drei hatten aktuell eine PTBS. Im Durchschnitt hatten die Patientinnen etwa zwei Selbstmordversuche unternommen ($M = 2.1$, $SD = 2.6$), waren in der Vergangenheit zwei Mal psychiatrisch-stationär aufgenommen worden ($M = 2.0$, $SD = 1.7$) und hatten sich innerhalb eines halben Jahres zuvor zwei bis drei Mal pro Monat selbst verletzt ($M = 2.5$, $SD = 5.7$). Die Hälfte der Patientinnen war in ihrer Kindheit sexuell missbraucht worden, acht hatten anderen Missbrauch erlebt. Bei der Erhebung aktueller Krankheitsmerkmale ergab sich, dass die Patientinnen im Durchschnitt etwa 6 BPS-Kriterien erfüllten. 71% gaben an, sich in letzter Zeit selbst verletzt zu haben, wovon 70% sich selbst schnitten.

2.2 Messinstrumente

2.2.1 Fremdbeurteilung der allgemeinen Psychopathologie

2.2.1.1 Das Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.)

Das M.I.N.I. (Sheehan et al., 1998) ist ein kurzes strukturiertes Interview. Die deutsche Version stammt von Lecrubier et al. (1998). Es erfasst die hauptsächlichen psychiatrischen Achse-I-Störungen im DSM-IV und ICD-10. Sheehan et al. (1998) wiesen eine annehmbar hohe Reliabilität und Validität bei kurzer Durchführungszeit nach. Das M.I.N.I. wurde in der vorliegenden Studie verwendet, um Komorbiditäten der Patientinnen festzustellen.

2.2.1.2 BPS-Kriterien

Die BPS-Kriterien wurden mit Hilfe des SCID (Structured Clinical Interview for DSM-IV; First et al., 1997) für Persönlichkeitsstörungen, Subskala BPS, erstellt und zur Erhebung der aktuellen Krankheitsmerkmale der Patientinnen verwendet.

2.2.2 Erfassung des Intelligenzniveaus

Um einerseits ein zu geringes Intelligenzniveau der Teilnehmerinnen auszuschließen und damit zu gewährleisten, dass eine verstandesmäßige Erfassung der vorgelegten Fragebögen möglich und eine Einwilligung in die Teilnahme an der Studie rechtmäßig war, und andererseits eine Vergleichbarkeit zwischen Patientinnen und Probandinnen hinsichtlich des Intelligenzniveaus zu ermöglichen, wurde beiden Gruppen der Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT) von Lehrl (1995) vorgelegt. Er dient zur Erfassung des allgemeinen Intelligenzniveaus. Die Testpersonen müssen aus 37 Wortzeilen jeweils ein bekanntes (tatsächlich existierendes) Wort wieder erkennen, bzw. von den unbekannten (sinnlosen) unterscheiden. Anhand der richtig erkannten Worte lässt sich das Intelligenzniveau bestimmen, indem die Gesamtpunktzahl mit den Ergebnissen von beinahe 2000 repräsentativ ausgewählter Erwachsener der Bundesrepublik Deutschland verglichen wird. Bei Retestung treten keine Lerneffekte auf. Der Korrelationskoeffizient zwischen MWT und anderen globalen Intelligenztests ist durchweg relativ hoch (z.B. mit HAWIE-Gesamt-IQ, $r = .81$), durchschnittlich $.71$ (Lehrl, 1995). Der MWT erwies sich als sehr robust gegen Störeinflüsse (wie z.B. Störung während des Testes) und altersstabil (Lehrl, 1995).

2.2.3 Selbstbeurteilungsskalen zur Erfassung von Psychopathologie

2.2.3.1 Das Beck-Depressionsinventar

Das Beck-Depressionsinventar (Beck Depression Inventory, BDI; Beck et al., 1961) erfasst als 21 Items beinhaltendes Selbstbeurteilungsinstrument depressive Symptome. Der höchstmögliche Wert ist jeweils drei, der maximale Gesamtwert 63. Werte über dreißig deuten auf eine schwere Depression hin, Werte über vierzig liegen signifikant über den sogar bei schwer depressiven Patienten üblichen und lassen eine hysterische oder Borderline-Persönlichkeitsstörung vermuten (Groth-Marnat, 1990). Die innere Konsistenz beträgt zwischen $.73$ und $.92$ (Beck et al., 1988). Die Split-half-Reliabilität weist einen Koeffizienten von $.93$ auf. Je nach getesteter Population und dazwischen liegendem Intervall ergibt sich eine Test-Retest-Reliabilität von $.48$ bis $.86$. Der Test

unterscheidet gut zwischen psychiatrischen und nicht-psychiatrischen Patienten und zwischen depressiven Störungen und Dysthymie. Der Zusammenhang seiner Ergebnisse mit denen anderer Depressionsskalen zeigt die zu erwartende Richtung (Groth-Marnat, 1990).

2.2.3.2 Die Symptom-Checkliste

Die Symptom-Checkliste (SCL-90-R; Derogatis, 1977; deutsche Version von Franke, 1995) erfasst die psychische Symptombelastung der zurückliegenden sieben Tage und besteht aus 90 Items. Unterskalen sind Somatisierung, Zwanghaftigkeit, Unsicherheit im Sozialkontakt, Depressivität, Angstneigung, Aggressivität / Feindseligkeit, phobische Angst, paranoides Denken und Psychotizismus. Außerdem werden in der SCL-90-R drei globale Kennwerte berechnet. Der GSI (Global Severity Index) gibt einen Hinweis auf die psychische Gesamtbelastung. Der PSDI (Positive Symptom Distress Index) misst die Intensität der Antworten. Der PST (Positive Symptom Total) entspricht der Anzahl der Symptome, bei denen eine Belastung vorliegt. Für Cronbachs Alpha wurden von Franke (1995) für die deutsche SCL-90-R Werte zwischen .75 und .97 ermittelt. Die Retest-Reliabilität liegt zwischen .69 und .92.

2.2.3.3 Das State-Trait-Angstinventar

Das State-Trait-Angstinventar (STAI; Laux et al., 1981) ist die deutsche Fassung des „State-Trait Anxiety Inventory“ von Spielberger et al. (1970). „State anxiety“ steht dabei für die „Zustandsangst“, „trait“ für „Angstneigung als Eigenschaft“. Zwanzig Items zur Erfassung des momentanen Gefühlszustandes ergeben die State-Angstskala (STAI-X1). Sie misst die Intensität eines momentanen emotionalen Zustandes der Angst. Die zwanzig Feststellungen der Trait-Angstskala (STAI-X2) zeigen, wie der Patient sich im Allgemeinen fühlt. Daran lässt sich ablesen, wie wahrscheinlich jemand eine Situation als bedrohlich einschätzen und mit State-Angst reagieren wird. Die Überprüfung der Retest-Reliabilität ergab für die Trait-Angstskala Werte von .68 bis .90 mit deutlichen Geschlechtsunterschieden. Für die State-Angstskala ermittelte man niedrige Retest-Reliabilitäten von .36 bis .50, womit das Inventar tatsächlich eine Unterscheidung zwischen Trait- und State-Angst ermöglicht, da letztere als zeitlich instabil angesehen werden kann (Laux et al., 1981). Die innere Konsistenz für die State-Skala erreichte Werte von .90 und mehr. Für die Trait-Skala betrug sie etwa .89.

2.2.3.4 Die Borderline-Symptom-Liste

Die Borderline-Symptom-Liste (BSL; Bohus et al. 2001) ist eine Selbstbeurteilungsskala für BPS-PatientInnen, die deren intrapsychische Belastung quantifiziert. Sie basiert auf den diagnostischen Kriterien des DSM-IV und des „Revised Diagnostic Interview for Borderlines“ (DIB-R) von

Zanarini et al. (1989) und setzt sich aus 95 Items zusammen. Hinzu kommen eine visuelle Analogskala zur Gesamtbefindlichkeit und eine 11 Items umfassende Skala zum Verhalten in den vergangenen sieben Tagen. Es werden acht Subskalenwerte erfasst (Selbstwahrnehmung, Affektregulation, Autoaggression, Dysphorie, Einsamkeit, soziale Isolation, Intrusion und Feindseligkeit), die sich zu einem Gesamtwert summieren lassen. Die innere Konsistenz ist hoch: Cronbachs α liegt zwischen .80 und .94 für die Subskalen und bei .97 für den Gesamtwert. Die Retest-Reliabilität beträgt für den Gesamtwert .84, für die Subskalen zwischen .72 und .87. Auch eine gute Validität der BSL konnte belegt werden. So haben Geschlecht, Alter oder Edukationsgrad der Probanden keinen Einfluss auf das Ergebnis, und die BSL differenziert zwischen BPS-Patientinnen und gesunden Kontrollpersonen sowie PatientInnen verschiedener Achse-I-Störungen (Bohus et al., 2007).

2.2.3.5 Der Fragebogen zu dissoziativen Symptomen

Der Fragebogen zu dissoziativen Symptomen (FDS; Freyberger et al., 1999) ist die erweiterte deutsche Version der Dissociative Experience Scale (DES; Bernstein & Putnam, 1986), einer Selbstbeurteilungsskala zur Erfassung dissoziativer Symptome. Die Originalskala besteht aus 28 Items, die in der deutschen Version entsprechend der ICD-10-Kriterien dissoziativer Symptome um 16 Items ergänzt wurden. Die Werte werden summiert und durch die Zahl der Items dividiert, so dass sich ein Gesamtskalenwert ergibt. Drei Subskalenwerte können differenziert werden: Dissoziative Amnesie, Tendenz zu imaginativen Erlebnisweisen und Depersonalisation / Derealisation. Der FDS weist wie die Originalskala eine gute Reliabilität auf, die mittels der Methoden Test-Retest (FDS: .88; DES: .86), Split-half nach Gutmann (FDS: .93; DES: .86) und Cronbachs α als Ausdruck der inneren Konsistenz (FDS: .93; DES: .91) bestimmt wurde. Daneben kennzeichnet den FDS eine hohe diskriminative Validität, da er zwischen klinischen und nicht-klinischen Probanden unterscheidet. Die Konstruktvalidität des Fragebogens äußert sich in signifikanten Unterschieden zwischen Patienten mit Diagnose einer dissoziativen Störung im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Die divergente Validität wurde über geringe Korrelationen im Bereich von .10-.28 mit den Subskalenwerten der Symptomcheckliste (SCL-90R) belegt (Freyberger et al., 1999).

2.2.4 Erfassung der Aggressivität

Das Life History of Agression Assessment (LHA, Coccaro et al., 1997) ist ein semistrukturiertes Interview zur Beurteilung aggressiven Verhaltens in der bisherigen Lebenszeit. Dabei wird nur berichtetes real ausgeführtes Verhalten berücksichtigt. Im LHA werden elf Items erhoben, die

zusammen einen Gesamtsummenwert (max. 55) ergeben. Dieser setzt sich aus drei Subskalenwerten zusammen: Aggression (fünf Items), Konsequenzen / antisoziales Verhalten (vier Items) und Autoaggression / selbstschädigendes Verhalten (zwei Items). Es konnte gezeigt werden, dass die Interrater-Reliabilitäten hoch sind (Gesamtsummenwert .95; Aggression .94; Konsequenzen / antisoziales Verhalten .88; Autoaggression / selbstschädigendes Verhalten .84). Der Gesamtsummenwert weist mit einem Cronbachschen α von .88 eine gute innere Konsistenz auf.

Die Validität wurde über deutliche Korrelationen der LHA-Ergebnisse mit Ergebnissen aus zwei anderen Skalen zur Aggressionsbeurteilung gezeigt. Untermauert wird sie von der Tatsache, dass die Mittelwerte verschiedener Gruppen sich wie zu erwarten unterscheiden – z.B. erreichten Borderline-PatientInnen signifikant höhere Werte als gesunde Kontrollpersonen (Cocarro et al., 1997). In unserer Studie wurde die deutsche Version von Rüsch und Brück (unveröffentlicht) verwendet.

2.2.5 Erfassung von Aufmerksamkeitsleistungen

2.2.5.1 Die Wender-Utah-Rating-Scale

Die Wender-Utah-Rating-Scale (WURS) wurde 1993 von Ward et al. erstellt. Ihre 61 Items erlauben eine retrospektive Diagnose einer ADHS in der Kindheit. 25 Items wurden für eine Kurzversion abgesondert (WURS-25). Der Ausprägungsgrad bestimmter Eigenschaften im sechsten bis 14. Lebensjahr werden retrospektiv auf einer Skala von 1 (Nicht, oder ganz gering) bis 5 (stark ausgeprägt) bewertet. Damit werden Emotionalität, Impulsivität, unreife Persönlichkeitseigenschaften und Verhaltensweisen, Protestverhalten, Konzentrationsstörungen / Überaktivität, Störung der sozialen Adaptation und Schulerfolg erfasst. Für die deutsche Version des WURS-25 geben Retz-Junginger et al. (2003) eine Split-Half-Reliabilität von 85% an sowie eine Retestreliabilität von .90, eine Sensitivität von 85% und eine Spezifität von 76%.

2.2.5.2 Der Degraded Stimulus - Continuous Performance Test

Der Continuous Performance Test (CPT) ist ein Verfahren zur Aufmerksamkeitsprüfung, das die Daueraufmerksamkeit (Vigilanz) erfasst. In unserer Studie wurde die PC-Version 7 von Wagner et al. (1992) eingesetzt, die auf der Grundlage der von Nuechterlein entwickelten Degraded Stimulus-CPT-Version (DS-CPT) erstellt wurde (Nuechterlein, 1983). Durch eine Rauschmaske sind beim DS-CPT die dargebotenen Reize nur schwer erkennbar. Bei der Durchführung des DS-CPT erscheinen nacheinander im Abstand von einer Sekunde 480 einstellige Zahlen (0, 2, 4, 6, 8). Bei einem Viertel der Reize handelt es sich um die Null, welche der Proband erkennen soll. Erwünscht ist eine schnelle Reaktion mit Betätigung der Leertaste der PC-Tastatur. In unserer Studie wurden

die Zahlen ca. 50 ms lang dargeboten. Die Entfernung des Probanden zum Bildschirm soll bei ca. 80 cm liegen. Zu Beginn der Testung wird die Versuchsperson darüber informiert, dass sie drei Testdurchgänge zu erwarten hat, nämlich die Lernphase (mit akustischem Signal bei Erscheinen der Null), die Trainingsphase (ohne Signal) und den eigentlichen Test. Die ersten beiden Durchgänge beinhalten 120 Reize, der eigentliche Test 480, womit dieser ca. acht Minuten dauert. Vor jedem Durchgang wird die Instruktion, die auf dem Bildschirm erscheint, laut vorgelesen, welche die Versuchsperson darüber aufklärt, dass ihr nun Ziffern kurz und unscharf dargeboten werden, wobei sie die Null zu erkennen habe. In der Lernphase muss die Versuchsperson noch nicht mit Betätigen der Leertaste reagieren, sodass sie zunächst erlernen kann, die Null zu erkennen. In der Trainingsphase soll die Versuchsperson nun bei jedem Erscheinen der Null die Leertaste betätigen. Zeigt sich, dass der Test verstanden wurde, kann zum Hauptteil übergegangen werden, dessen 480 Ziffern in drei Blöcken zu je 160 dargeboten werden.

Die Ergebnisse des Hauptteils werden sowohl für den gesamten Durchgang, als auch für die drei Blöcke zu je 160 Reizen getrennt aufgeführt. Ebenfalls in der Ergebnisdatei enthalten sind die Anzahl der Treffer (der Proband hat richtig und rechtzeitig reagiert) und der falschen Alarme (der Proband hat die Leertaste betätigt, obwohl nicht zuvor die Null erschienen war). Automatisch werden die Parameter d' und $\ln\beta$ berechnet. Dabei steht d' für Sensitivität. Ein Proband mit hohem d' -Wert wird viele Treffer und wenige Fehlalarme haben, da er gut zwischen Signal und Rauschen unterscheiden kann. $\ln\beta$ steht für das so genannte Antwortkriterium. Ein Proband mit hohem $\ln\beta$ entscheidet sich im Zweifelsfall eher dafür zu reagieren, was bedeutet, dass er weniger Signale verpasst, aber auch mehr Fehlalarme aufweist. Das Antwortkriterium sagt also nichts über die Leistung des Probanden aus, sondern nur über seine Reaktionsneigung. Die Berechnung und Verwendung von d' und $\ln\beta$ ist deshalb notwendig, weil mit Trefferzahlen und Fehlalarmen allein keine Aussage darüber gemacht würde, ob jemand nur deshalb wenige Treffer erzielt, weil er vorsichtig mit seiner Reaktion ist und viele Signale verpasst, oder ob er tatsächlich schlecht zwischen Rauschen und Signal differenzieren kann. Dritter wichtiger Parameter ist die Vigilanzabnahme, die sich aus der Differenz zwischen der Sensitivität im ersten und letzten Testdrittel ergibt.

In der klinischen Anwendung gilt es als umstritten, inwiefern die Ergebnisse bezüglich zerebraler Pathologien interpretiert werden dürfen (van den Bosch et al., 1996). Man geht zwar von einer hohen Sensitivität für ZNS-Störungen im Allgemeinen aus, jedoch von einer eher niedrigen Spezifität (Riccio et al., 2001).

2.2.5.3 Der Attention Network Test

Der Attention Network Test (ANT) wurde von Fan et. al. (2002) entwickelt. Die theoretische

Grundlage bildet dabei eine Arbeit von Posner und Peterson (1990), in der vorgeschlagen wird, dass Aufmerksamkeit in einem Netzwerk verschiedener anatomischer Gebiete des menschlichen Gehirns ihren Ursprung hat. Die Weiterentwicklung dieses Konzeptes legen Fan & Posner (2004) dar: Aufmerksamkeit kann man danach in drei miteinander verbundene Netzwerke unterteilen mit den Funktionen Alarmierung, Orientierung und exekutive Kontrolle. Alarmierung bedeutet dabei, einen Zustand der Wachsamkeit zu erreichen und beizubehalten. Orientierungsfunktion bedeutet, aus den Informationen des sensorischen Inputs zu selektieren und die Aufmerksamkeit auf diesen Input zu richten. Unter exekutiver Kontrolle versteht man die Entscheidung, welche Antwort auf einen Reiz hin ausgeführt werden soll. Der ANT wurde zur Messung der Effektivität dieser drei neuronalen Netzwerke konzipiert.

In der vorliegenden Studie wurde der Test am Computer durchgeführt. Die Probandin hatte etwa 60 cm Abstand vom Bildschirm und antwortete auf die Stimuli mittels Mausklick. Vor Beginn des Tests wurde den Probandinnen erklärt, dass sie vier Versuchsblöcke zu erwarten hätten, eine kurze Übungsphase (etwa zwei Minuten), in der nach jeder Antwort erscheint, ob korrekt oder inkorrekt reagiert wurde, und drei Testblöcke (jeweils etwa fünf Minuten) ohne Rückmeldung über die Korrektheit der Antwort. Die Probandinnen wurden angewiesen, das Kreuz in der Mitte des Bildschirms während der Durchführung zu fixieren und auf die Stimuli so schnell wie möglich zu reagieren. Die Stimuli bestehen aus einem Pfeil oder einer Reihe fünf schwarzer Pfeile auf grauem Bildschirmhintergrund.

Die Versuchsperson muss erkennen, ob der Pfeil (Zielstimulus) nach links oder nach rechts zeigt. Der Pfeil erscheint entweder oberhalb oder unterhalb des Fixationspunktes, welcher sich in der Mitte des Bildschirms befindet. Entweder erscheint er einzeln (neutral) oder aber von anderen Pfeilen flankiert, dann muss der Proband den zentral gelegenen Pfeil beachten. Die flankierenden Pfeile können in dieselbe Richtung zeigen wie der zentral gelegene (kongruent) oder aber in die entgegen gesetzte (inkongruent) (s. Abb. 2.1).

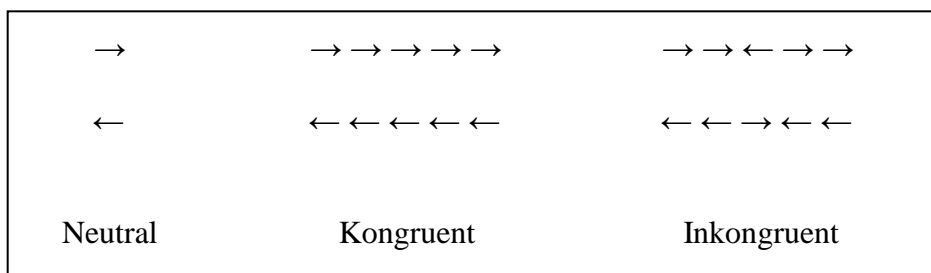


Abb. 2.1. Die sechs möglichen Zielstimuli.

Die Versuchsperson antwortet auf den Stimulus, indem sie je nach Richtung des Pfeils auf die rechte, bzw. linke Maustaste drückt. Vor Erscheinen des Zielstimulus kann ein Warnsignal gegeben

werden, was bedeutet, dass ein Stern im Fixationspunkt (zentrales Warnsignal) oder ober- und unterhalb (doppeltes Warnsignal) erscheint. Das Warnsignal gibt keinen Hinweis darauf, wo auf dem Bildschirm der Zielstimulus erscheinen wird. Wenn kein Warnsignal gegeben wird, bleibt die Aufmerksamkeit eher ungerichtet, also nicht konzentriert auf eines der beiden möglichen Erscheinungsorte des Zielstimulus. Ein doppeltes Warnsignal belässt die Aufmerksamkeit ebenfalls ungerichtet in Bezug auf den Erscheinungsort des Zielstimulus, weist die Versuchsperson aber darauf hin, dass ein Zielstimulus unmittelbar bevorsteht. Statt eines Warnsignals kann auch ein so genannter Ortshinweis dort erscheinen, wo der Zielstimulus aufleuchten wird. Er richtet also die Aufmerksamkeit auf die entsprechende Stelle (Abb. 2.2).

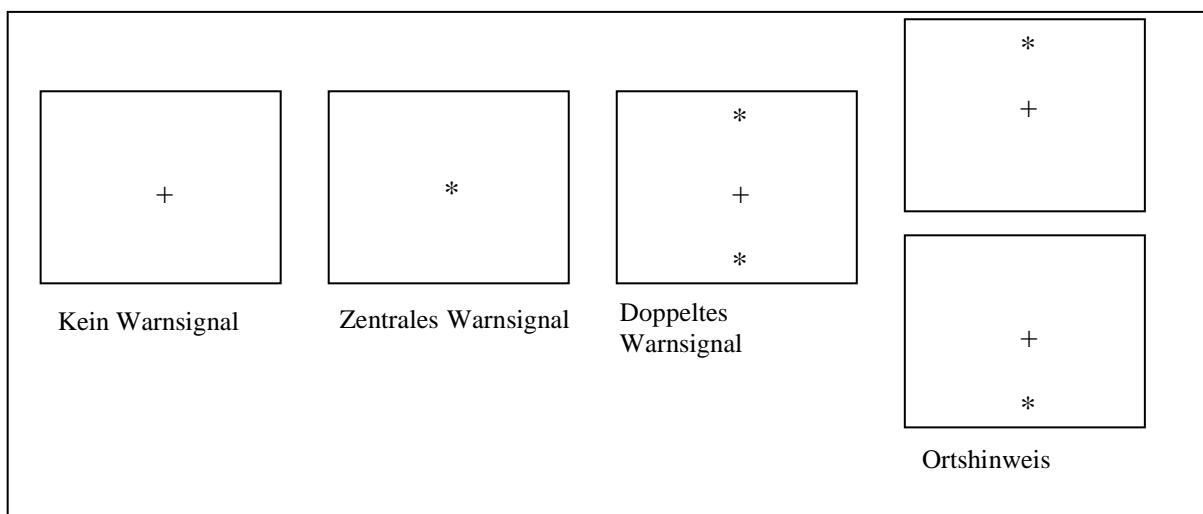


Abb. 2.2. Die vier Hinweismöglichkeiten.

Sowohl das zentrale Warnsignal als auch der Ortshinweis alarmieren den Probanden, deuten ihm also an, dass die Anzeige eines Zielstimulus unmittelbar bevorsteht. Jedoch beinhalten nur die Ortshinweise eine Information über den Erscheinungsort des kommenden Zielstimulus, sodass die Aufmerksamkeit entsprechend gerichtet wird.

Zur Beurteilung der Effizienz jedes der drei Aufmerksamkeitsnetzwerke misst der ANT, wie die Reaktionszeiten von Warnsignalen, Ortshinweisen und flankierenden Pfeilen beeinflusst werden. Dazu werden automatisch Alarmierungs-, Orientierungs- und Konflikteffekt berechnet. Der Konflikteffekt ist der zur Beurteilung der exekutiven Kontrolle notwendige Parameter und wird deshalb so bezeichnet, weil die exekutive Kontrolle dazu dient, den Konflikt zwischen den beiden möglichen Antworten (Betätigen der rechten bzw. linken Maustaste) zu lösen. Er wird berechnet, indem alle Reaktionszeiten bei kongruenten flankierenden Pfeilen von den Reaktionszeiten bei inkongruenten flankierenden Pfeilen abgezogen werden. Der Alarmierungseffekt errechnet sich aus der Subtraktion der Reaktionszeiten bei vorher gegangenen doppelten Warnsignalen von den Reaktionszeiten ohne vorher gegangenes Warnsignal. Der Orientierungseffekt ergibt sich aus der

Subtraktion der Reaktionszeiten nach vorher gegebenem Ortshinweis von den Reaktionszeiten nach vorher gegebenem zentralem Warnsignal (Fan et al., 2002).

Bei BPS-Patientinnen als Kollektiv mit gestörter Emotionsregulation konnten Posner et al. (2002) unter Anwendung des ANT eine verminderte Effizienz der Konfliktkontrolle nachweisen. Die BPS-Patientinnen wiesen signifikant höhere Werte bezüglich der exekutiven Kontrolle auf als die Kontrollgruppen. Bildgebungsstudien liefern Belege, dass der ACC ein wichtiger Teil eben dieses Netzwerkes ist (Bush et al., 2000; Fan et al., 2005).

2.3 Bildgebende Verfahren

2.3.1 Die Magnetresonanztomographie (MRT)

Die MRT beruht auf einer Eigenschaft der Nukleonen des Atomkerns, dem Spin, ein Drehmoment, welches ein magnetisches Moment erzeugt. Besitzt ein Kern eine ungerade Nukleonenzahl, so kommt es zu einer Nettomagnetisierung (Mason, 2003). Das einfachste Beispiel dafür ist der Wasserstoffatomkern mit nur einem einzigen Proton. Ungerichtete H^+ -Protonen nehmen nur dann einen geordneten Zustand ein, wenn sie in ein starkes äußeres Magnetfeld gebracht werden (z.B. innerhalb einer MRT-Röhre). Unter Einwirkung des Magnetfeldes können sie sich in nur zwei verschiedene Richtungen anordnen: parallel oder antiparallel. Zusätzlich zum Drehmoment um die eigene Achse ergibt sich für die Protonen im Magnetfeld eine Rotation um die Hauptachse des Magnetfeldes, die als Präzession bezeichnet wird. Die Frequenz dieser Präzessionsbewegung nennt man Larmorfrequenz (Radeleff et al., 2006).

Wird zusätzlich senkrecht zu einem äußeren Magnetfeld ein hochfrequentes (der Larmorfrequenz entsprechend) elektromagnetisches Wechselfeld aufgebracht, so werden dadurch einige der Protonen vom parallelen in den antiparallelen Zustand überführt. Andererseits kommt es zu einer Synchronisierung der Protonen bezüglich ihrer Position auf der Kreisbahn um die Hauptachse des Magnetfeldes. Sie präzedieren nun kohärent. Nach Wegnahme des Hochfrequenzfeldes kehren die Atomkerne wieder in die Ausgangsposition zurück. Dies bezeichnet man als Relaxation, wobei zwei verschiedene Relaxationsvorgänge unterschieden werden. Die T1-Relaxation beschreibt die Wiederzunahme der Longitudinalmagnetisierung. Gleichzeitig, jedoch unabhängig davon, nimmt die Transversalmagnetisierung durch Verlust der Phasenkohärenz ab, was als T2-Relaxation bezeichnet wird (Radeleff et al., 2006; Semmler, 2002a).

Die Bilderzeugung erfolgt in der MR-Tomographie mittels Beobachtung von Hochfrequenz-Antwortsignalen des untersuchten Gewebes, die dieses während der Relaxation aussendet, mit Hilfe hochsensibler Spulen. Die Stärke der Antwortsignale hängt proportional mit der Anzahl der

Nukleonen in der Probe zusammen. Die Signalintensitäten sind also je nach Gewebe und Organ unterschiedlich und können nach Prozessierung durch einen Rechner als Bild wiedergegeben werden (Mason, 2003; Radeleff et al., 2006). Bei der apparativen Parameterwahl wird u.a. zwischen TR und TE unterschieden. TR steht für „time of repetition“, Wiederholungszeit. Sie gibt an, wie lange das Gewebe Zeit hat zu relaxieren. TE ist die Abkürzung für „time of echo“, Echozeit, und beschreibt die Zeit zwischen Hochfrequenzpuls und Ausleseintervall. Beide Parameter bestimmen den Kontrast, die Wichtung des entstehenden MRT-Bildes (Radeleff et al., 2006). In der Neuropsychiatrie bietet die MRT im Vergleich zu computertomographischen Bildern die Vorteile einer besseren Auflösung, fehlender Knochenartefakte und besserer Möglichkeit zur Differenzierung zwischen grauer und weißer Substanz sowie einer höheren Sensitivität für pathologische Veränderungen der weißen Substanz (Malhi et al., 2002).

2.3.2 Die Magnetresonanzspektroskopie

Die Magnetresonanzspektroskopie (MRS) ist eine Methode zur noninvasiven Bestimmung von Metabolitenkonzentrationen verschiedenster Gewebe in vivo. Das Ergebnis einer MRS-Untersuchung ist ein Spektrum wie in 2.3.3 dargestellt. Die MRS beruht auf denselben physikalischen Prinzipien wie die MRT. Sie findet mittlerweile auch in der Klinik Anwendung, z.B. bei der Therapieüberwachung bestimmter zerebraler Erkrankungen oder der Differenzialdiagnose des Myokardinfarktes. Sie ermöglicht eine funktionelle Beurteilung des untersuchten Gewebes (Ross & Bluml, 2001; Malhi et al., 2002; Ross & Sachdev, 2003). In den letzten Jahren hat sich ein verstärktes Interesse am Einsatz der MRS des Gehirns zur Untersuchung neuropsychiatrischer Erkrankungen entwickelt. Mittels dieses Verfahrens ist es möglich, funktionelle Veränderungen aufzuspüren trotz nicht nachweisbarer struktureller Pathologie (Mason, 2003). Für die In-vivo-MRS werden vor allem ^1H , ^{13}C , ^{19}F und ^{31}P verwendet. Die häufigste klinische Anwendung findet die ^1H -MRS des Gehirns (Semmler, 2002b).

Die MRS beruht auf der Tatsache, dass die Antwortsignale verschiedener Atomkerne sich unterscheiden, da die Resonanzen in charakteristischer Weise von der Umgebung des beobachteten Kerns abhängen. So können z.B. Elektronenwolken bestimmter chemischer Gruppen eines Moleküls diese vom magnetischen Feld des MR-Scanners abschirmen. Daraus ergeben sich winzige Unterschiede in den Antwortfrequenzen, was als „chemical shift“ (chemische Verschiebung) bezeichnet wird. Diese Variationen bilden die Grundlage der Information, die die MRS liefert. Sie werden in Relation zu einer Referenzsubstanz in „parts per million“ (ppm) angegeben. Diese Einheit ist im Gegensatz zur Angabe in Hz unabhängig von der Stärke des angelegten magnetischen

Feldes und erscheint auf der X-Achse (Malhi et al., 2002; Mason, 2003). Es existieren zwei verschiedene Methoden zur Lokalisation in der MRS, die sog. PRESS (point-resolved spectroscopy sequence) und die sog. STEAM (stimulated echo acquisition mode). Gemeinsam haben PRESS und STEAM, dass Protonen innerhalb des interessierenden Voxels angeregt werden bei gleichzeitig minimaler Stimulation der Protonen außerhalb (Ramin et al., 2003). In der Praxis wird zunächst ein MRT-Bild erstellt. Es folgt die Bestimmung eines Voxels, welches eine Volumeneinheit innerhalb der interessierenden Region darstellt. Schließlich erhält man in der folgenden Messung ein Spektrum als Abbild der von der Probe ausgesendeten Signale, ein Frequenzprofil (Ross & Bluml, 2001). Die Fläche unter dem Peak eines Moleküls entspricht der Konzentration desselben im Gewebe (Malhi et al., 2002).

2.3.3 Akquisition der Bildgebungsdaten

Die neuroanatomischen Aufnahmen wurden durch MRT- Messungen an der Radiologischen Universitätsklinik Freiburg akquiriert. Dabei wurde ein 3 Tesla-Scanner verwendet (Magnetom Trio, Siemens Medical Systems, Erlangen). Die Bilder wurden mit einer zirkular polarisierten Kopfspule aufgenommen. Es wurde darauf geachtet, Bewegungsartefakte zu minimieren, indem der Kopf der jeweiligen Probandin mit Polstern fixiert wurde. Die Probandinnen wurden vor der Untersuchung zudem über die Problematik bewegungsinduzierter Artefakte aufgeklärt.

Für die Messungen des 3D-Datensatzes wurde eine MPRAGE- (Magnetization-Prepared-Rapid-Acquisition-Gradient-Echo) Sequenz mit den folgenden Parametern verwendet: Field of View (FOV) = 240mm (FOV phase 100%), 1 Slab, 160 slices, 30% slice oversampling, TR = 2300 ms, TE = 3.68 ms, Flipwinkel 12°, Bandbreite 140 Hz / pixel, Voxelgröße 1x1x1 mm³. Aus diesem sagittal aufgenommenen Datensatz wurden 52 axiale, 2,5 mm dicke Schichten rekonstruiert, die sich von der Schädelbasis bis zum Schädeldach erstreckten, und 180 koronare mit 1 mm Schichtdicke von der Stirn bis zum Okzipitum. Die MPRAGE-Bilder wurden auf Auffälligkeiten der Hirnstruktur im Sinne bisher unbekannter zerebraler Pathologie überprüft. Für die MRS-Messungen wurde eine PRESS angewendet mit TE = 30ms und TR = 3s. Zwei Voxel von 2x2x2 cm³ wurden anschließend in das linken ACC und die linken Hemisphäre des Cerebellum gelegt. Ein zusätzliches Referenzspektrum ohne Wassersuppression wurde durchgeführt mit einer langen TR von 15s.

2.3.3.1 Lokalisation des MRS-Voxels im linken ACC

Die MRS-Voxel im linken ACC wurden direkt vor das Vorderende des Balkens gelegt. Dabei

wurde darauf geachtet, nicht unmittelbar an den Interhemisphärenspalt (wo sich Liquor befindet) zu gelangen, aber die Lokalisation auch nicht zu weit entfernt zu wählen, damit nicht nur weiße Substanz erfasst wurde, da es sich beim zu messenden ACC um die graue Substanz an der Mittellinie handelt. Abb. 2.5 zeigt ein entsprechend positioniertes Voxel.

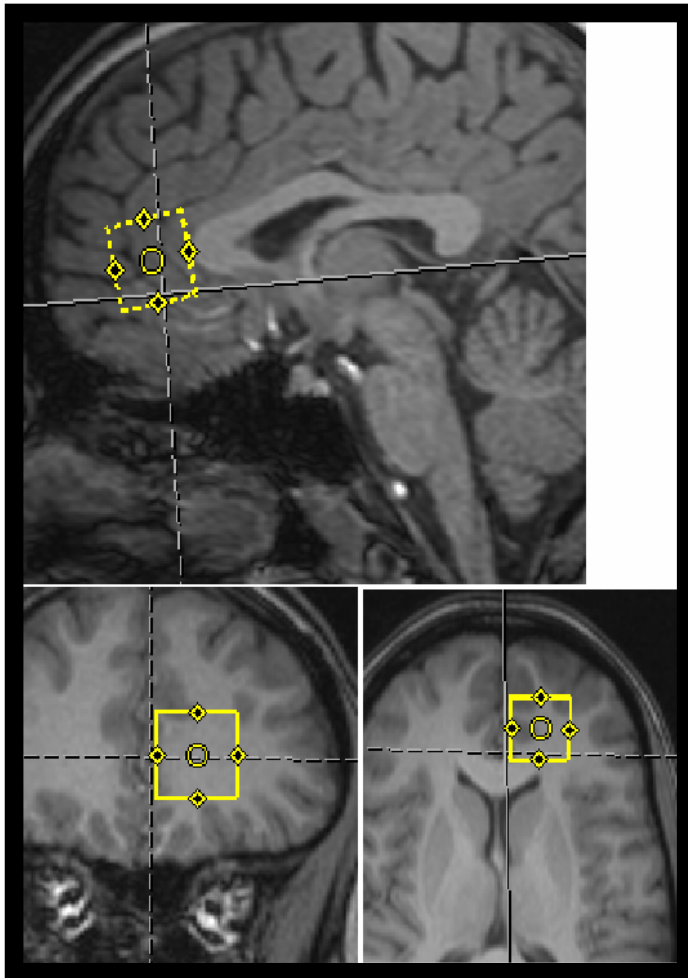


Abb. 2.5. Lokalisation des Voxels im linken ACC.

2.3.3.2 Lokalisation des MRS-Voxels in der linken Cerebellum-Hemisphäre

Das MRS-Voxel in der linken Cerebellum-Hemisphäre wurde möglichst direkt lateral des Vermis cerebelli in die linke Hemisphäre gelegt. Dabei wurde beachtet, dass das Voxel nicht den Liquorraum berühren darf, was in allen Ebenen überprüft wurde. Die Lokalisation eines entsprechend gelegten Voxels zeigt Abb. 2.6.

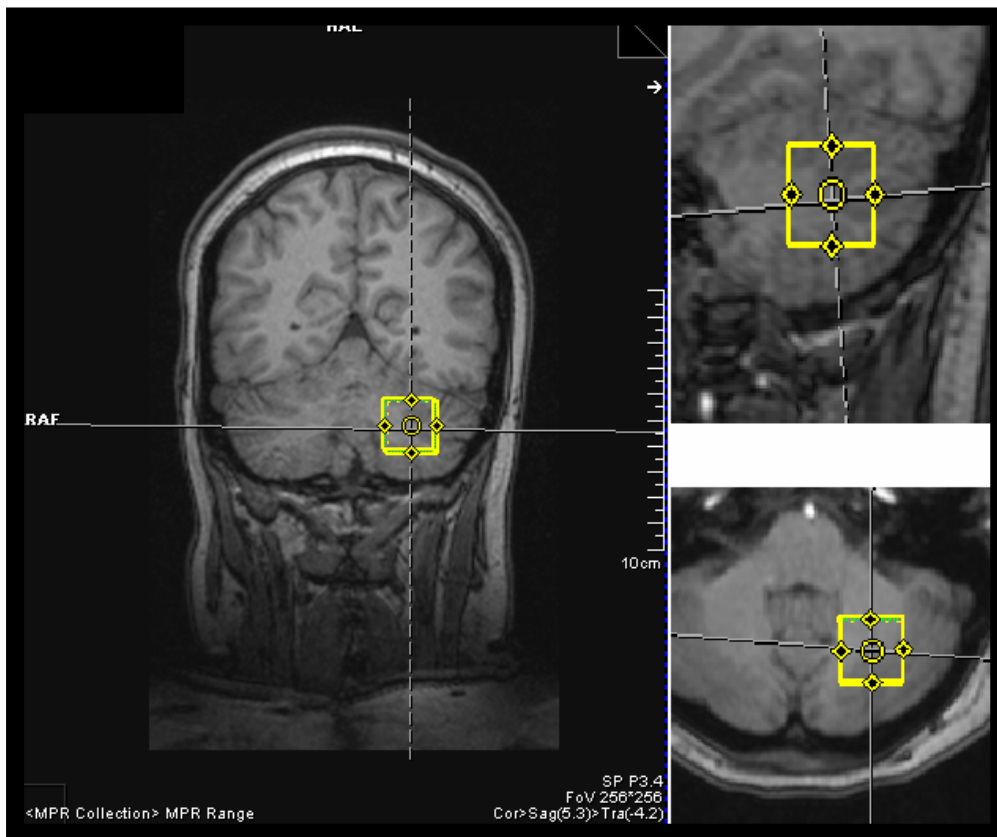


Abb. 2.6. Lokalisation des Voxels in der linken Kleinhirnhemisphäre.

2.3.3.3 Erstellung der MRS-Spektren und Akquisition der Konzentrationswerte

Die Daten wurden per Netzwerk auf einen Unix-Sun-Rechner (Sun Microsystems, Mountain View, Kalifornien) transferiert und nach der linear combination (LC)-Algorithmus-Methode mittels der Software LCModel, Version 6.0-1 (Provencher, 1993 & 2001) bearbeitet. Diese Bearbeitung erfolgte automatisiert. Ein Beispiel für die erhaltenen MRS-Spektren bietet Abb. 2.7.

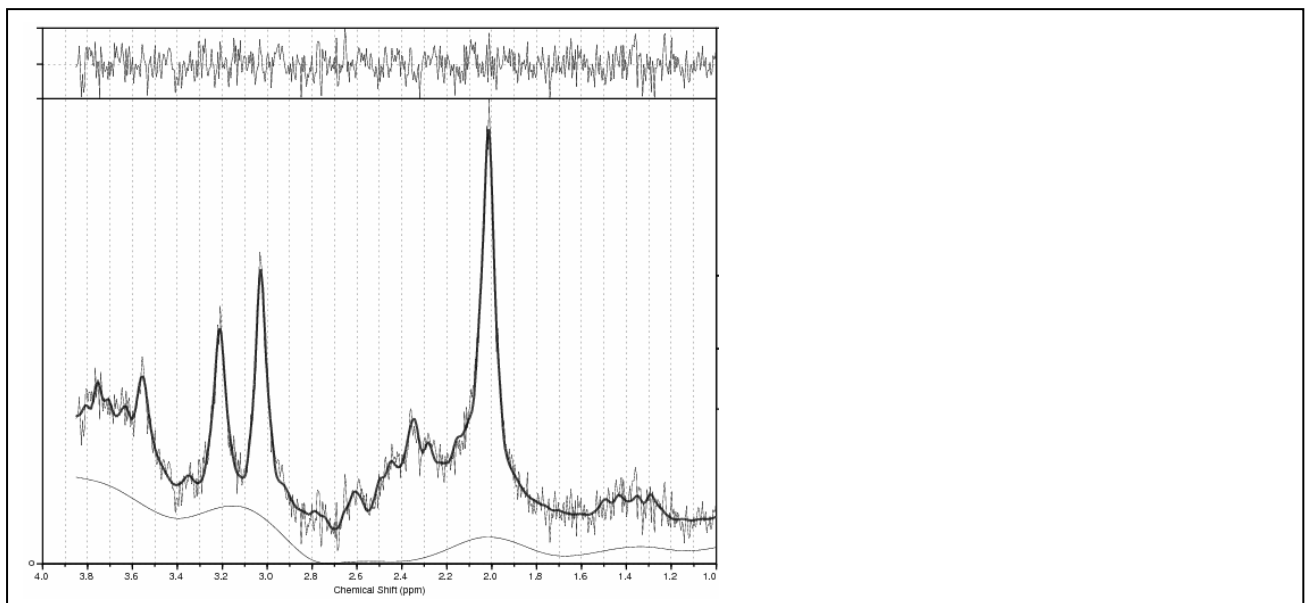


Abb. 2.7. MRS-Spektrum des linken ACC einer Probandin.

Zusätzlich zur graphischen Darstellung gibt LCModel eine Tabelle aus, die die Zahlenwerte der gemessenen Metabolitenkonzentrationen sowie deren Standardabweichungen enthält. Durch eine Kalibrierung der Ergebnisse wurden in der vorliegenden Arbeit absolute Konzentrationen errechnet, sodass die Nachteile von Metabolitenverhältnissen, wie sie häufig verwendet werden, nicht auftraten. Mit Hilfe der Matlab-basierten Software Statistical Parametric Mapping (SPM5; University College London, London, UK) wurde jedes MRS-Voxel jeder Probandin in graue und weiße Substanz segmentiert. Dadurch konnte ein Korrekturfaktor für die Konzentrationswerte ermittelt werden, sodass der Anteil grauer und weißer Substanz innerhalb des Voxels berücksichtigt werden konnte. Mit dem errechneten Korrekturfaktor wurden die Konzentrationswerte aus LCModel multipliziert und damit die endgültigen Daten ermittelt.

Folgende Metaboliten wurden gemessen:

- NAA (N-Acetylaspartat): NAA (total), gemeinsamer Peak von NAA und NAAG (N-Acetyl-Aspartyl-Glutamat)
- Kreatin
- Glutamat
- Glutamin
- Myoinositol

2.4 Statistische Auswertung

Für die Auswertung wurden nur diejenigen Werte berücksichtigt, die nach LCModel eine Standardabweichung (standard deviation = SD) $\leq 20\%$ hatten. Dabei handelt es sich um ein anerkanntes statistisches Qualitätskriterium bezüglich mittels MRS bestimmter absoluter Metabolitenkonzentrationen (Provencher, 1993 & 2001). Daher ergaben sich für die Analysen unterschiedliche Freiheitsgrade. Für Glutamin konnten nur die Konzentrationswerte einer sehr kleinen Stichprobe von vier Patientinnen und elf Probandinnen einbezogen werden, die sich in den oben genannten demographischen Daten nicht signifikant unterschieden. In einer zusätzlichen explorativen Untersuchung wurde für Glutamin daher ein weniger strenges Kriterium einer SD $\leq 30\%$ angewandt.

Zunächst wurden die Mittelwerte der beiden Gruppen mittels t-Test für unabhängige Stichproben untersucht. Eine Normalverteilung war für alle untersuchten Parameter mit dem Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest nachgewiesen worden. Der Levene-Test fiel für alle aufgeführten Parameter nicht signifikant aus, sodass homogene Varianzen angenommen werden konnten. Zusätzlich zur Untersuchung auf Gruppenunterschiede wurden bivariate Korrelationen nach

Pearson berechnet, um eventuelle Zusammenhänge zwischen Metabolitenkonzentrationen und den erhobenen neurophysiologischen sowie psychopathologischen Daten zu ermitteln.

Zur Erfassung eines möglichen Zusammenhangs zwischen der Höhe gemessener Metabolitenkonzentrationen und Aufmerksamkeitsleistungen wurden sowohl für die Patientinnen- als auch die Kontrollgruppe die Ergebnisse des ANT sowie des DS-CPT auf Korrelationen mit den Metabolitenkonzentrationen untersucht. Die Analysen hierbei erfolgten für die beiden Gruppen getrennt, um eventuell entgegengesetzte Korrelationsrichtungen bei den Patientinnen gegenüber der Kontrollgruppe nicht zu übersehen und um Scheinkorrelationen durch Gruppenunterschiede zu vermeiden. Die Daten wurden außerdem auf Korrelationen der gemessenen Metabolitenkonzentrationen mit Psychopathologieparametern untersucht. Dabei galt das besondere Augenmerk den Bereichen Affektivität, Aggression und Dissoziation (als zentrale Symptomkomplexe der BPS), BPS-typischen Verhaltensweisen sowie ADHS-Symptomen.

Für alle Untersuchungen war im Vorhinein ein Signifikanzniveau von $p < .05$ festgelegt worden. Die hohe Anzahl an Korrelationsuntersuchungen ergibt sich aus der Tatsache, dass diese Arbeit ein Gebiet eröffnet, das bisher noch nie untersucht wurde. Im Sinne einer Exploration werden daher hiermit für nachfolgende Untersuchungen die Grundlagen zur Hypothesengenerierung gelegt. Alle statistischen Auswertungen wurden mit SPSS 11.5 für Windows durchgeführt (SPSS.com, Chicago, Illinois).

3 Ergebnisse

3.1 Metabolitenkonzentrationen im linken ACC

3.1.1 Gruppenunterschiede

Für die Konzentrationen von Glutamat und NAA im ACC finden sich signifikante Unterschiede zwischen der Patientinnen- und der Kontrollgruppe. Die BPS-Patientinnen weisen eine im Vergleich zur Kontrollgruppe um 10.6% erhöhte Glutamatkonzentration auf (s. Abb. 3.1). Die NAA-Konzentration der BPS-Patientinnen ist ebenfalls erhöht (s. Abb. 3.2). In keiner der anderen untersuchten Metabolitenkonzentrationen unterscheiden sich die BPS-Patientinnen signifikant von den Kontrollpersonen. Für die Glutaminkonzentration lässt sich jedoch eine Tendenz zu einer Erniedrigung in der Patientinnengruppe feststellen (s. Abb. 3.3). In der explorativen Untersuchung für Glutamin unter Einbeziehung aller Werte mit $SD \leq 30\%$ in LC Model war dieses Ergebnis signifikant ($p = .015$).

Tabelle 3.1 fasst die gemessenen Metabolitenkonzentrationen zusammen.

	Gruppe	N	M (mmol/kg)	SD	T	df	p
NAA	<i>Patientinnen</i>	14	9.2	.9	3.1	30	.004**
	<i>Probandinnen</i>	18	8.3	.8			
Kreatin	<i>Patientinnen</i>	14	5.7	.6	.1	30	.891
	<i>Probandinnen</i>	18	5.6	.9			
Glutamat	<i>Patientinnen</i>	14	7.8	1.2	2.2	30	.036*
	<i>Probandinnen</i>	18	7.1	.8			
Glutamin	<i>Patientinnen</i>	4	4.3	.5	-1.9	13	.082
	<i>Probandinnen</i>	11	5.0	.6			
Myoinositol	<i>Patientinnen</i>	14	3.8	.6	-.6	30	.530
	<i>Probandinnen</i>	18	3.9	.7			

Tab. 3.1. Gruppenunterschiede der Metabolitenkonzentrationen im ACC.

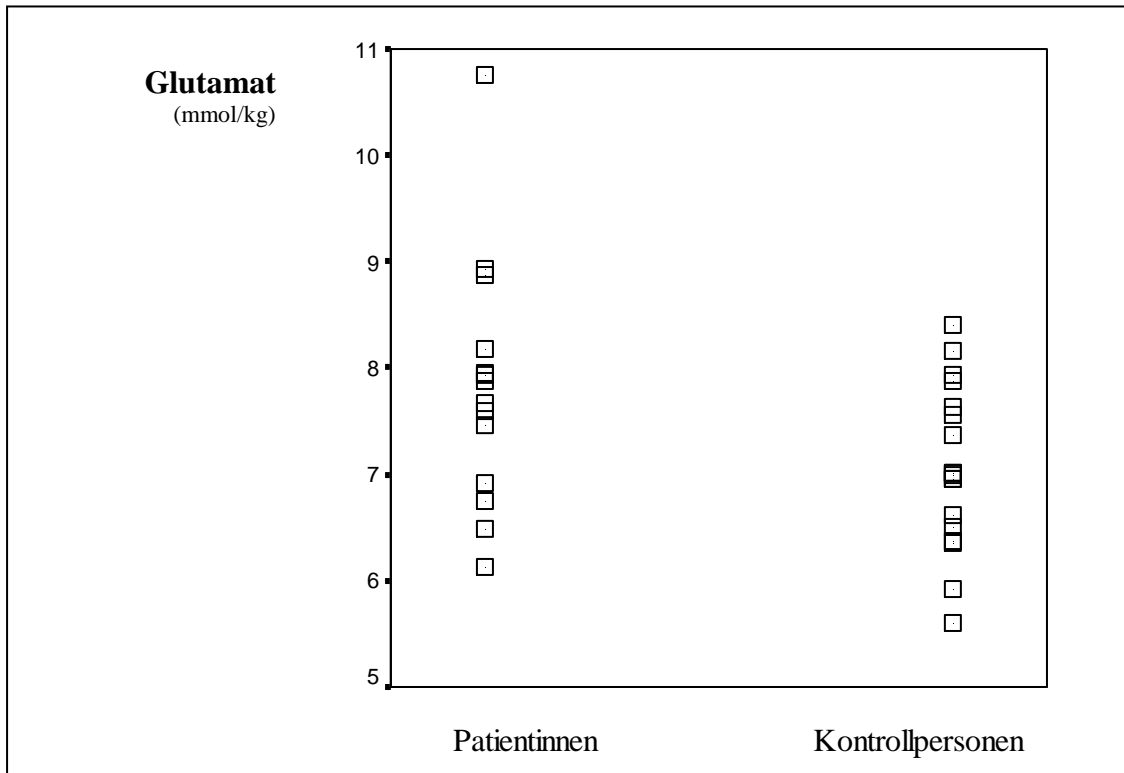


Abb. 3.1. Gruppenunterschied der Glutamatkonzentration im ACC.

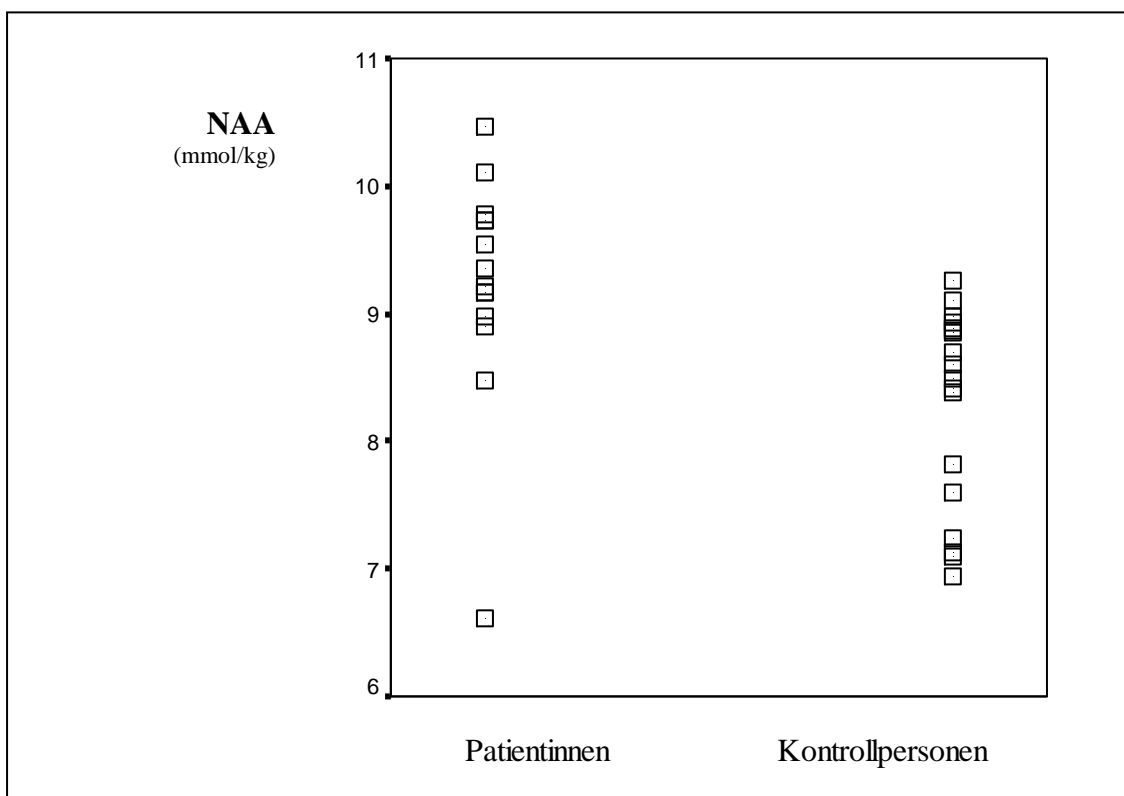


Abb. 3.2. Gruppenunterschied der NAA-Konzentration im ACC.

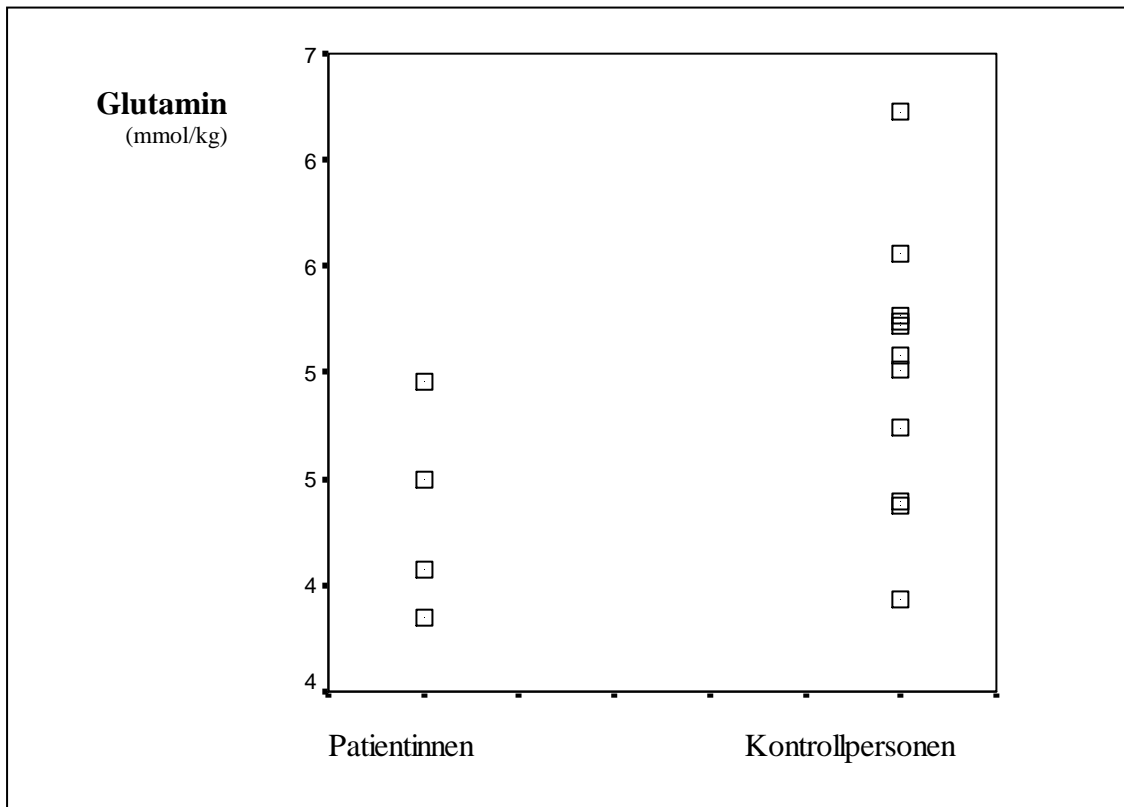


Abb. 3.3. Gruppenunterschied der Glutaminkonzentration im ACC.

3.1.2 Zusammenhang mit Aufmerksamkeitsleistungen

3.1.2.1 Patientinnengruppe

Die in der neuropsychologischen Testung ermittelten Aufmerksamkeitsleistungen der BPS-Patientinnen hängen wie folgt mit den im ACC gemessenen Metabolitenkonzentrationen zusammen: Die Konzentration des Myoinositol korreliert positiv mit dem Orientierungseffekt im ANT (s. Abb. 3.4). Positive Korrelationen bestehen außerdem zwischen der Kreatin- sowie NAA-Konzentration und dem DS-CPT-Antwortkriterium $\ln\beta$ (s. Abb. 3.5, 3.6). Die Glutamatkonzentration zeigt einen Trend zu einer negativen Korrelation mit der Vigilanzabnahme im DS-CPT (Korrelationskoeffizient nach Pearson: $-.531$; $p = .051$).

Tabelle 3.2 fasst die Korrelationseffizienten nach Pearson für den Zusammenhang zwischen den Parametern des ANT sowie des DS-CPT und den im linken ACC gemessenen Metabolitenkonzentrationen für die Patientinnengruppe zusammen.

	N	Alarmierungs- effekt	Orientierungs- effekt	Konflikt- effekt	Reaktions- zeit	d ^a	Vigilanz- abnahme	lnβ
NAA	14	.02	.34	-.06	.13	.36	.17	.60*
Kreatin	14	.24	.06	.37	.28	.39	.31	.55*
Glutamat	14	-.08	-.05	-.10	-.30	-.16	-.53	-.15
Glutamin	4	-.34	-.88	-.28	-.47	.87	-.90	.83
Myoinositol	14	.23	.55*	.20	.47	-.10	.49	.15

Tab. 3.2. Korrelationen der ANT- und DS-CPT-Parameter mit Metabolitenkonzentrationen des linken ACC der Patientinnengruppe.

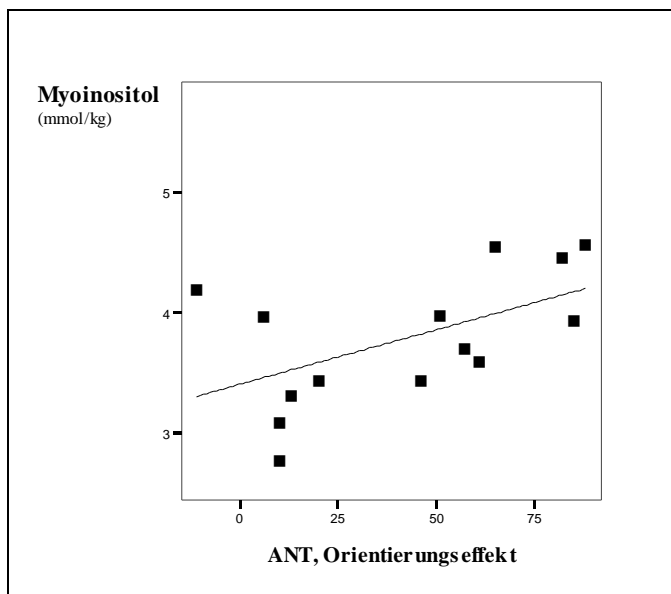


Abb. 3.4. Myoinositol (ACC) und Orientierungseffekt, Patientinnengruppe.

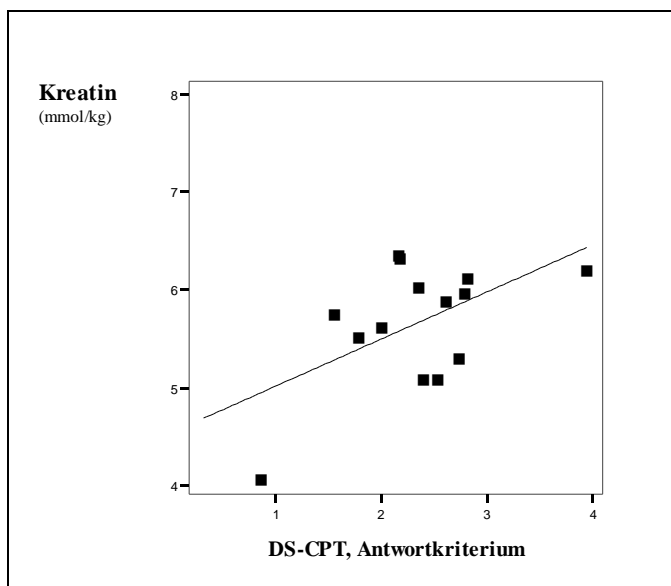


Abb. 3.5. Kreatin (ACC) und DS-CPT-Antwortkriterium, Patientinnengruppe.

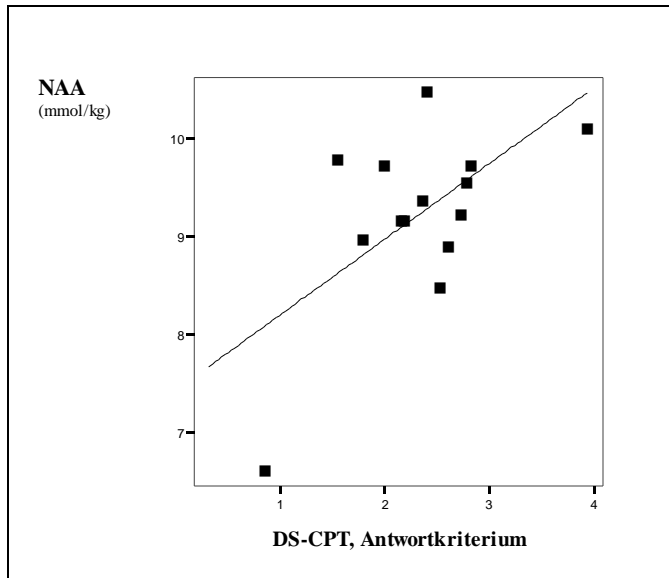


Abb. 3.6. NAA (ACC) und DS-CPT-Antwortkriterium, Patientinnengruppe.

3.1.2.2 Kontrollgruppe

Für die gesunden Kontrollpersonen ergibt sich eine positive Korrelation der Kreatin- sowie der Myoinositolkonzentration im linken ACC mit der durchschnittlichen Reaktionszeit im ANT (s. Abb. 3.7, 3.8). Die NAA-Konzentration korreliert (wie in der Patientinnengruppe) positiv mit dem DS-CPT-Antwortkriterium (s. Abb. 3.8). Bei Berücksichtigung der Glutaminwerte mit $SD \leq 30\%$ ergab sich eine signifikante negative Korrelation mit der Reaktionszeit im ANT (Korrelationskoeffizient nach Pearson: $-.56$, $p = .015$). Tabelle 3.3 erfasst die Korrelationen zwischen den Parametern des ANT sowie des DS-CPT und den im linken ACC der Kontrollprobandinnen gemessenen Metabolitenkonzentrationen.

	N	Alarmierungs- effekt	Orientierungs- effekt	Konflikt- effekt	Reaktions- zeit	d'	Vigilanz- abnahme	ln β
NAA	18	-.27	.07	-.24	.17	-.13	-.01	.47*
Kreatin	18	-.31	-.08	-.11	.51*	.13	.09	.28
Glutamat	18	.10	-.17	-.05	.28	-.14	.10	.14
Glutamin	11	-.12	-.15	-.04	-.31	.17	.12	-.44
Myoinositol	18	-.30	.13	-.03	.50*	.09	.23	.39

Tab. 3.3. Korrelationen der ANT- und DS-CPT-Parameter mit Metabolitenkonzentrationen im linken ACC der Kontrollgruppe.

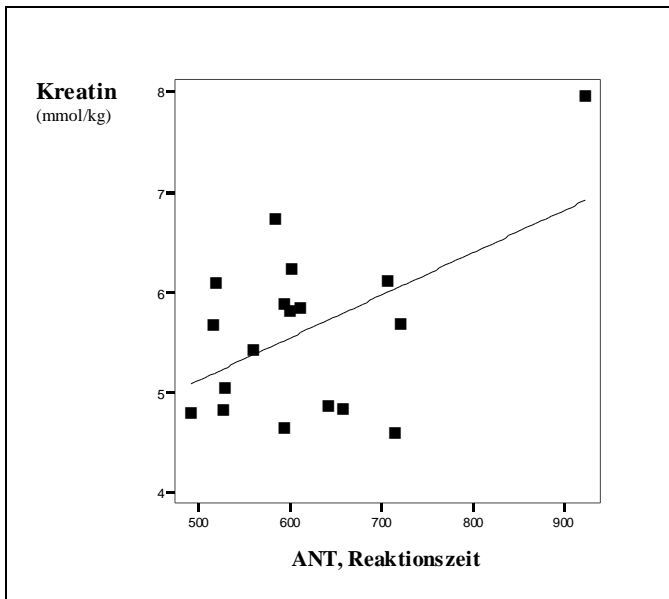


Abb. 3.7. Kreatin (ACC) und Reaktionszeit, Kontrollgruppe.

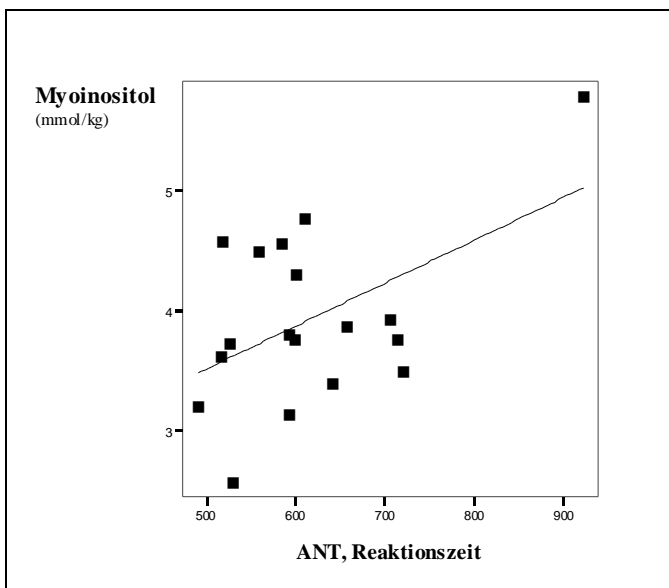


Abb. 3.8. Myoinositol (ACC) und Reaktionszeit, Kontrollgruppe.

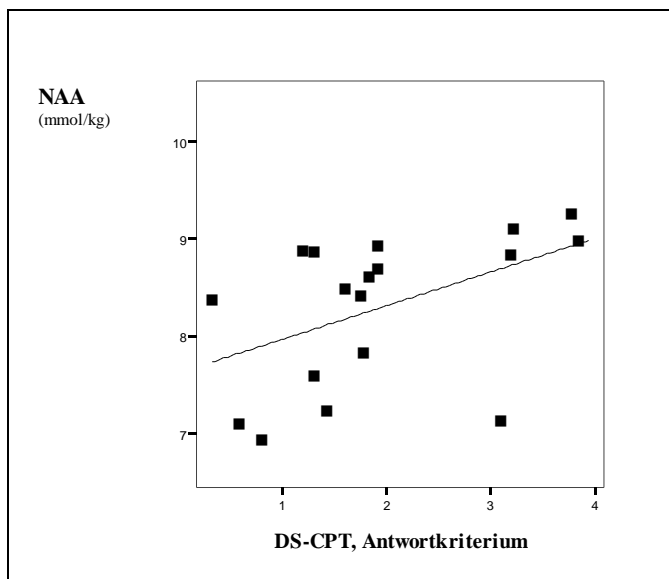


Abb. 3.9. NAA (ACC) und DS-CPT-Antwortkriterium, Kontrollgruppe.

3.1.3 Zusammenhang mit Psychopathologieparametern

3.1.3.1 Patientinnengruppe

Psychopathologische Parameter für die Bereiche Affektivität, Dissoziation, Aggression, borderlinetypische Verhaltensweisen sowie ADHS und Metabolitenkonzentrationen des linken ACC wurden auf Korrelationen untersucht. In der Patientinnengruppe zeigten sich folgende Zusammenhänge: Die Kreatinkonzentration korreliert im Bereich Affektivität positiv mit Dysphorie und phobischer Angst (s. Abb. 3.10, 3.11). Derselbe Zusammenhang besteht zwischen der Kreatinkonzentration und der Ausprägung retrospektiv erhobener Symptome einer ADHS in der Kindheit (Gesamtsumme der WURS-25; s. Abb. 3.12). Keiner der untersuchten Metaboliten weist eine signifikante Korrelation mit einem dissoziativen Symptom auf. Tabelle 3.4 zeigt die entsprechenden Korrelationskoeffizienten nach Pearson. Bei Berücksichtigung der Werte mit $SD \leq 30\%$ korrelierte Glutamin positiv mit Autoaggression (Korrelationskoeffizient nach Pearson: .64, $p = .026$).

	BSL	BSL	BSL	BSL	SCL-90R	SCL-90R	WURS-25
	Gesamtwert	Dysphorie	Affekt-regulation	BPS-Verhalten	Depressivi-tät	Phobische Angst	ADHS Kindheit
NAA (N=14)	-.01	.19	-.07	-.09	-.03	.19	.12
Kre (N=14)	.40	.65*	.33	-.18	.43	.58*	.55*
Glu (N=14)	-.26	-.15	-.02	-.33	-.15	-.29	.10
Gln (N=4)	.90	.96	.75	.86	.61	.37	-.40
Myo (N=14)	-.06	.18	-.09	-.44	.04	.18	.30

	LHA	LHA	SCL-90R	FDS	FDS	FDS
	Auto-aggression	Aggression	Aggressivi-tät	Dissoziative Amnesie	Depers./ Dereal.	Gesamt-skalenwert
NAA (N=14)	-.40	.10	.13	-.10	-.21	-.17
Kre (N=14)	.14	.28	.49	.36	.12	.22
Glu (N=14)	-.24	-.16	-.25	.36	-.41	-.22
Gln (N=4)	.84	.43	.55	.10	.79	.41
Myo (N=14)	-.35	.09	.25	-.03	-.23	-.129

Tab. 3.4. Korrelationen psychopathologischer Parameter mit Metabolitenkonzentrationen im linken ACC der Patientinnengruppe.

Kre = Kreatin, **Glu** = Glutamat, **Gln** = Glutamin, **Myo** = Myoinositol

Depers. / Dereal. = Depersonalisation / Derealisation, **ADHS Kindheit** = Ausprägung von ADHS-Symptomen in der Kindheit (retrospektiv), **BPS-Verhalten**: borderlinetypische Verhaltensweisen in der vorhergehenden Woche

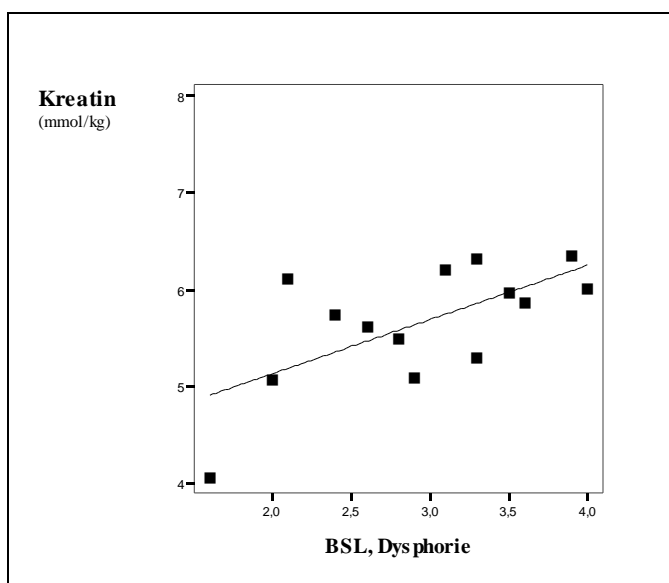


Abb. 3.10. Kreatin (ACC) und Dysphorie, Patientinnengruppe.

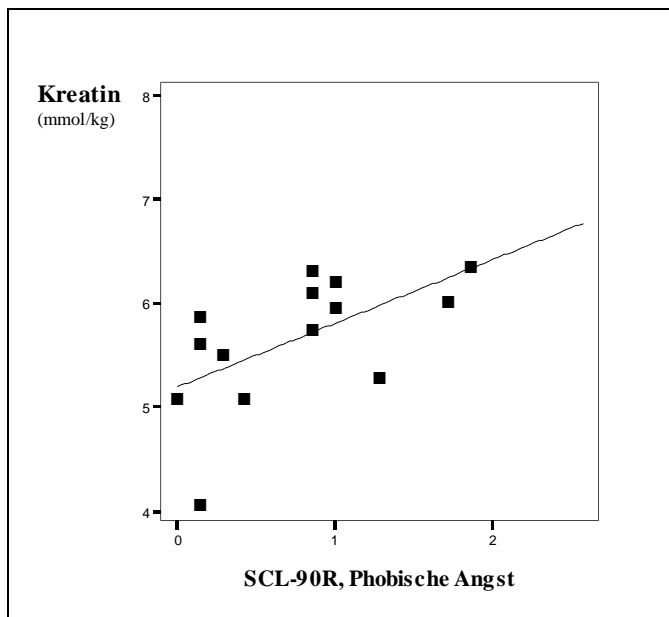


Abb. 3.11. Kreatin (ACC) und phobische Angst, Patientinnengruppe.

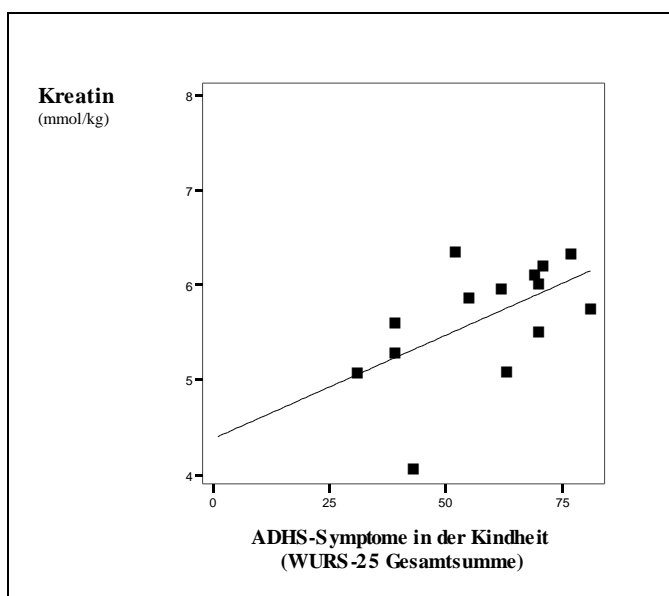


Abb. 3.12. Kreatin (ACC) und ADHS-Symptome in der Kindheit, Patientinnengruppe.

3.1.3.2 Kontrollgruppe

Für die Gruppe der gesunden Kontrollpersonen ergaben sich keine signifikanten ($p < .05$) Korrelationen der genannten Psychopathologieparameter mit im linken ACC gemessenen Metabolitenkonzentrationen.

3.2 Metabolitenkonzentration in der linken Cerebellumhemisphäre

3.2.1 Gruppenunterschiede

Tabelle 3.5 zeigt, dass keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen BPS-Patientinnen und Kontrollpersonen bezüglich der durchschnittlichen Metabolitenkonzentrationen im Cerebellum nachgewiesen werden können. Dies gilt auch, wenn für Glutamin explorativ zusätzlich diejenigen Werte miteinbezogen werden, deren SD zwischen 20 und 30 Prozent liegt.

	Gruppe	N	M (mmol/kg)	SD	T	df	p
NAA	<i>Patientinnen</i>	13	9.5	1.0	.1	27	.889
	<i>Probandinnen</i>	16	9.5	1.1			
Kreatin	<i>Patientinnen</i>	13	7.7	1.0	.6	27	.531
	<i>Probandinnen</i>	16	7.5	1.6			
Glutamat	<i>Patientinnen</i>	12	7.1	1.0	-.4	26	.715
	<i>Probandinnen</i>	16	7.3	1.3			
Glutamin	<i>Patientinnen</i>	9	5.5	1.3	.3	18	.224
	<i>Probandinnen</i>	11	4.9	.8			
Myoinositol	<i>Patientinnen</i>	13	3.9	.9	-.9	27	.392
	<i>Probandinnen</i>	16	4.2	.7			

Tab. 3.5. Gruppenunterschiede der Metabolitenkonzentrationen im Cerebellum.

3.2.2 Zusammenhang mit Aufmerksamkeitsleistungen

3.2.2.1 Patientinnengruppe

In der Patientinnengruppe lässt sich für keine der im Cerebellum gemessenen Metabolitenkonzentrationen eine signifikante Korrelation mit einem der DS-CPT- oder ANT-Parameter nachweisen. Tabelle 3.6 fasst die hierfür errechneten Korrelationskoeffizienten zusammen. Nur bei explorativer Einbeziehung aller Glutaminwerte mit $SD \leq 30\%$ ergibt sich eine positive Korrelation mit dem Orientierungseffekt im ANT (Korrelationskoeffizient nach Pearson: .608, $p = .027$).

	N	Alarmierungs- effekt	Orientierungs- effekt	Konflikt- effekt	Reaktions- zeit	d'	Vigilanzab- nahme	lnß
NAA	13	-.07	-.15	.20	-.05	-.41	.28	-.22
Kreatin	13	-.24	.19	-.03	.24	-.19	-.04	-.09
Glutamat	12	.08	.57	-.18	-.07	-.17	.17	.19
Glutamin	9	.35	.42	-.04	.14	-.12	-.29	.24
Myoinositol	13	.24	.25	.31	.10	.02	.16	.19

Tab. 3.6. Korrelationskoeffizienten für Zusammenhänge der DS-CPT- und ANT-Parameter mit Metabolitenkonzentrationen im Cerebellum der Patientinnengruppe.

3.2.2.2 Kontrollgruppe

Auch in der Kontrollgruppe zeigen sich keine signifikanten Korrelationen zwischen DS-CPT- oder ANT-Parametern und den im Cerebellum gemessenen Metabolitenkonzentrationen. In Tabelle 3.7 sind die zugehörigen Korrelationskoeffizienten dargestellt.

	N	Alarmierungs- effekt	Orientierungs- effekt	Konflikt- effekt	Reaktions- zeit	d'	Vigilanzab- nahme	lnß
NAA	16	-.14	.13	.15	-.11	-.45	-.34	.03
Kreatin	16	.05	.47	.37	.05	-.44	-.38	.07
Glutamat	16	.05	-.04	.21	-.16	-.24	-.18	.13
Glutamin	11	.14	-.23	-.11	-.23	-.24	-.11	.25
Myoinositol	16	.08	.12	.32	.27	-.47	-.08	.18

Tab. 3.7. Korrelationskoeffizienten für Zusammenhänge der DS-CPT- und ANT-Parameter mit Metabolitenkonzentrationen im Cerebellum der Kontrollgruppe.

3.2.3 Zusammenhang mit Psychopathologieparametern

3.2.3.1 Patientinnengruppe

Kein Parameter der Bereiche Affektivität, Aggression oder borderlinetypisches Verhalten korreliert mit einer cerebellaren Metabolitenkonzentration der BPS-Patientinnen. Bezüglich dissoziativer Symptome zeigt sich eine positive Korrelation der Myoinositolkonzentration mit dissoziativer Amnesie (s. Abb. 3.13). Auch die retrospektiv erhobene Ausprägung einer ADHS in der Kindheit (Gesamtwert der WURS-25) korreliert positiv mit der Myoinositolkonzentration (s. Abb. 3.14).

Tabelle 3.8 erfasst die Korrelationskoeffizienten nach Pearson der Zusammenhänge zwischen cerebellaren Metabolitenkonzentrationen der Patientinnen und allgemeiner Psychopathologie, BPS-typischen Symptomen und ADHS-Symptomen in der Kindheit. Tab. 3.8 fasst die errechneten Korrelationskoeffizienten nach Pearson zusammen. In der explorativen Untersuchung für Glutamin (mit $SD \leq 30\%$) zeigt sich bezüglich der genannten Parameter eine negative Korrelation mit Affektregulation (BSL; Korrelationskoeffizient nach Pearson: $-.61$, $p = .028$) sowie mit Aggressivität (SCL-90R; Korrelationskoeffizient nach Pearson: $-.584$, $p = .036$) und borderline-typischem Verhalten in der vergangenen Woche (BSL; Korrelationskoeffizient nach Pearson: $-.587$, $p = .035$).

	BSL	BSL	BSL	BSL	SCL-90R	SCL-90R	WURS-25
	Gesamtwert	Dysphorie	Affekt-regulation	BPS-Verhalten	Depressivität	Phobische Angst	ADHS Kindheit
NAA (N=13)	.36	.42	.41	.03	.36	.35	.25
Kre (N=13)	.28	.45	.29	-.44	.25	.18	.26
Glu (N=12)	-.17	-.05	-.16	-.49	-.03	-.24	.29
Gln (N=9)	-.35	-.20	-.46	-.65	-.22	-.44	-.39
Myo (N=13)	.25	.47	.25	-.30	.35	.12	.56*
	LHA	LHA	SCL-90R	FDS	FDS	FDS	
	Auto-aggression	Aggression	Aggressivität	Dissoziative Amnesie	Depers. / Derealisation	Gesamt-skalenwert	
NAA (N=13)	.45.	.25	.03	.02	-.04	-.01	
Kre (N=13)	.28	.17	-.02	.41	.11	.12	
Glu (N=12)	-.26	-.18	-.16	.46	-.11	.07	
Gln (N=9)	-.32	-.35	-.50	.24	-.10	-.08	
Myo (N=13)	.25	.29	.10	.73**	.15	.37	

Tab. 3.8. Korrelationen psychopathologischer Parameter mit Metabolitenkonzentrationen im Cerebellum der BPS-Patientinnen.

Glu = Glutamat, **Gln** = Glutamin, **Myo** = Myoinositol

Depers. = Depersonalisation, **ADHS Kindheit** = Ausprägung von ADHS-Symptomen in der Kindheit (retrospektiv),

BPS-Verhalten: borderlinetypische Verhaltensweisen in der vorhergehenden Woche

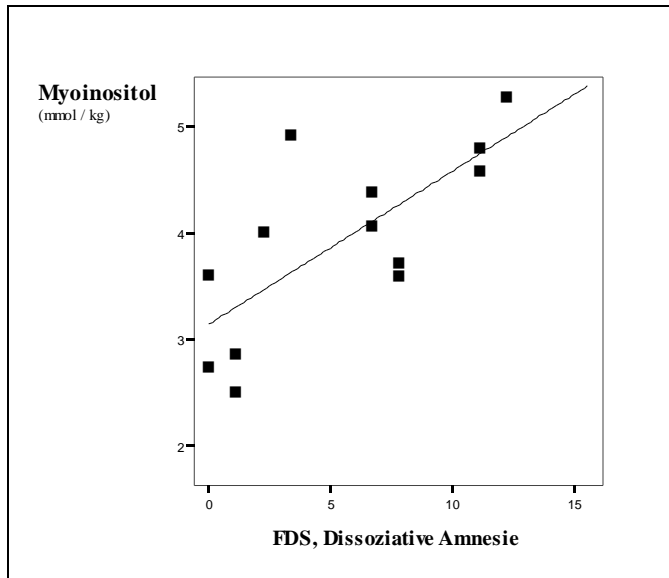


Abb. 3.13. Myoinositolkonzentration (Cerebellum) und dissoziative Amnesie, Patientinnengruppe.

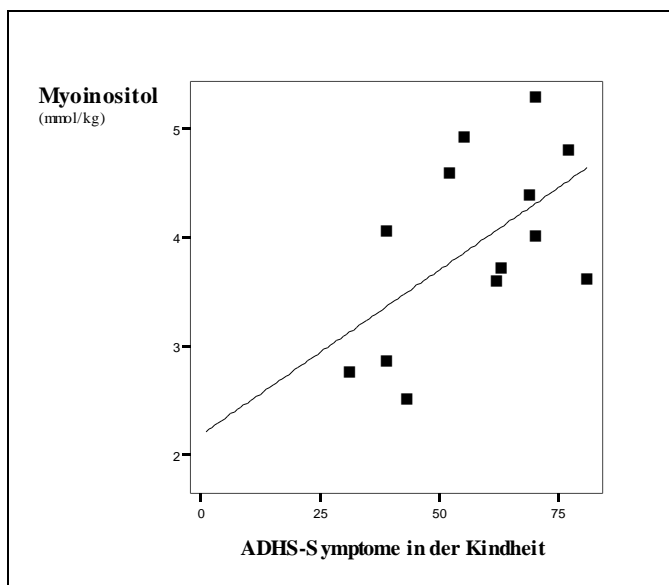


Abb. 3.14. Myoinositolkonzentration (Cerebellum) und ADHS-Symptome in der Kindheit, Patientinnen.

3.2.3.2 Kontrollgruppe

Für die Kontrollgruppe zeigt sich bezüglich der oben genannten Parameter nur ein signifikanter Zusammenhang: Die Glutamatkonzentration korreliert positiv mit phobischer Angst (Korrelationskoeffizient nach Pearson: .50; $p = .049$). Für Glutamin ergibt sich (nur in der explorativen Untersuchung mit $SD \leq 30\%$) eine positive Korrelation mit Aggressivität.

4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit Neurotransmitterkonzentrationen im ACC und Cerebellum von BPS-Patientinnen. Es konnten eine erhöhte Glutamat- und NAA-Konzentration im linken ACC von BPS-Patientinnen nachgewiesen werden und es ergab sich ein Trend zu einer erniedrigten Glutaminkonzentration. Außerdem bestehen Korrelationen zwischen Aufmerksamkeitsleistungen sowie Psychopathologieparametern und gemessenen Metabolitenkonzentrationen. Da für die Kontrollpersonen psychische Gesundheit Voraussetzung für die Teilnahme war, ergab sich für die Psychopathologie eine geringe Varianz, weswegen viele Korrelationen nur in der Patientinnengruppe signifikant wurden. Vor einer ausführlichen Interpretation der Ergebnisse sollen im Folgenden zunächst Methodik und Limitationen der Studie diskutiert werden.

4.1 Methoden

4.1.1 Auswahl der Stichprobe

Die BPS-Diagnose nach DSM-IV war von klinisch erfahrenen Psychiatern mit Hilfe des BPS-Abschnittes des Structured Interview for DSM-IV Personality Disorders (SCID-II) diagnostiziert worden. Ihre Rekrutierung für die Studie stand im Spannungsfeld zwischen wirklichkeitsgetreuer Abbildung des BPS-PatientInnen-Kollektivs einerseits und Ausschluss interferierender Faktoren andererseits. Bereits die Beschränkung auf das weibliche Geschlecht stellt einen Verlust an Repräsentativität dar. Für die neuropsychiatrische Bildgebung, insbesondere die BPS betreffend, scheint ein geschlechtergetrenntes Studiendesign jedoch von großem Vorteil zu sein, um eine homogene Gruppe bilden zu können. Denn Männer und Frauen mit einer BPS unterscheiden sich sowohl in Bezug auf vorherrschende Symptomatik als auch in Bezug auf Bildgebungsbefunde (Schmahl & Bremner, 2006). Da Frauen deutlich häufiger die Diagnose BPS erhalten, wählte man für die vorliegende Studie ein weibliches Kollektiv.

Da die BPS sich durch eine hohe Komorbidität auszeichnet, ging der Ausschluss einer solchen ebenfalls auf Kosten der Repräsentativität. Je komorbider jedoch die ausgewählten Patientinnen, desto schwieriger wäre die Interpretation der Ergebnisse der Studie geworden, da die gefundenen Veränderungen auf jede der komorbiden Erkrankungen hätten zurückgeführt werden können. Patientinnen mit in 2.1 genannten zusätzlichen psychiatrischen Erkrankungen wurden daher ausgeschlossen. Die hohe Assoziation mit BPS (s.1.3) berücksichtigend, wurde eine ADHS als Einschlusskriterium definiert, sodass die Stichprobe homogener war. Da auch eine aktuelle

Psychopharmakotherapie die Höhe der gemessenen zerebralen Metabolitenkonzentrationen hätte verändern können, wurden nur Patientinnen in die Studie aufgenommen, die zum Zeitpunkt der Untersuchung sowie innerhalb von zwei Wochen zuvor nicht psychopharmakologisch behandelt worden waren.

Nicht alle Spektren waren verwertbar, sodass letztlich Daten des linken ACC von 14 Patientinnen und 18 Probandinnen in die Auswertungen einbezogen werden konnten. Für das Cerebellum waren es 13 Patientinnen und 16 Probandinnen. Muten diese Zahlen zunächst gering an, so muss die Tatsache berücksichtigt werden, dass vergleichbare Studien desselben Themengebietes meist niedrigere Fallzahlen aufweisen.

4.1.2 Akquisition der Bildgebungsdaten

Die dieser Arbeit zugrunde liegende Methode der MR-Spektroskopie ist ein weit verbreitetes und anerkanntes Verfahren, das in vielen vorausgegangenen Studien zu psychiatrischen Erkrankungen angewendet worden ist (Hesslinger et al., 2001; Tebartz van Elst et al., 2001, 2005; Théberge et al., 2002, 2003). Da die Akquisition der MRS-Daten sehr aufwendig war, musste die Studie bezüglich der Anzahl untersuchter Hirnareale beschränkt werden. Man entschied sich aufgrund der (in 1.1.7 für die BPS und in 1.2.5 für die ADHS) beschriebenen Vorbefunde zur Untersuchung des linken ACC sowie des Cerebellums. Die Verwendung eines 3 Tesla-Gerätes ermöglichte eine gute Qualität der MRS-Spektren. Da LCModel die Spektren automatisch berechnete, ergab sich keinerlei subjektiver Einfluss. Daher ergibt sich für die Bestimmung der absoluten Metabolitenkonzentrationen eine gute Reliabilität. Deren Berechnung beruht auf etablierten Verfahren (Provencher, 1993 & 2001). Da bei der Verwendung von Metabolitenverhältnissen falsche Ergebnisse durch Veränderungen der Kreatinkonzentration entstehen können, war es von großem Vorteil, dass die Bestimmung absoluter Konzentrationen möglich war. Berücksichtigt werden muss aber, dass verschiedene Metaboliten zu den einzelnen Peaks beitragen können, sodass das Protonenspektrum eines Metaboliten streng genommen nicht einzig und allein dessen Konzentration zugeschrieben werden kann.

Da jedes einzelne Voxel mittels SPM segmentiert werden konnte, war es möglich, den Anteil weißer bzw. grauer Substanz bei der Berechnung der endgültigen Werte einzubeziehen. Allerdings kann nicht differenziert werden, ob die erhöhten bzw. erniedrigten Metabolitenkonzentrationen auf Veränderungen von Neuronen, Astrozyten oder Synapsen beruhen.

4.2 Gruppenunterschiede des linken ACC

Die vorliegende Arbeit zeigt deutliche Gruppenunterschiede zwischen BPS-Patientinnen und Kontrollpersonen bezüglich der Glutamat- sowie NAA-Konzentration im linken ACC. Für Glutamin wird ein Gruppenunterschied zwar nur bei Anwendung eines weniger strengen statistischen Qualitätskriteriums von $SD \leq 30\%$ signifikant. Ein entsprechender Trend zeigt sich jedoch bereits für die sehr kleine Stichprobe bei Anwendung von $SD \leq 20\%$. Diese Ergebnisse reihen sich in die mehrerer Studien ein, die bei BPS-PatientInnen volumetrische und metabolische Auffälligkeiten des ACC festgestellt haben (De la Fuente et al., 1997; Jüngling et al., 2003; Schmahl et al., 2003a&b; Schmahl et al., 2004; Tebartz van Elst et al., 2003; Hazlett et al., 2005). Auch für ADHS-PatientInnen konnten Veränderungen des ACC gezeigt werden (Seidman et al., 2006). Zur Glutamatkonzentration im ACC lagen bisher weder für BPS- noch für ADHS-PatientInnen Untersuchungen vor. Bezüglich der Glutaminkonzentration wird die Durchführung weiterer Studien notwendig sein, welche an einer größeren Stichprobe überprüfen, ob sich ein Gruppenunterschied nachweisen lässt.

Théberge et al. (2002 & 2003) hatten für Schizophrenie-Patienten im linken ACC veränderte Konzentrationen für Glutamin und Glutamat gefunden. Tebartz van Elst et al. (2005) untersuchten ebenfalls Schizophrenie-Patienten und wiesen eine erhöhte Glutamat- und Glutaminkonzentration im linken Hippocampus und im linken dorsolateralen Präfrontalkortex nach. In der vorliegenden Arbeit konnten Hinweise auf Veränderungen des Glutamat- / Glutaminmetabolismus im linken ACC auch für BPS-Patientinnen gefunden werden. Dies könnte bedeuten, dass der Glutamatstoffwechsel für bestimmte psychiatrische Erkrankungen diagnosenübergreifend eine Rolle spielt.

So gilt Glutamat etwa als neurotoxisch, man spricht von Exzitotoxizität. Diese wird u.a. durch Interaktion mit NMDA-Rezeptoren vermittelt. Bei normaler synaptischer Funktion besteht die Aktivierung exzitatorischer Rezeptoren nur vorübergehend. Bei erhöhter Glutamatkonzentration im synaptischen Spalt kann die Rezeptoraktivierung stark gesteigert oder prolongiert sein, sodass ein daraufhin erfolgender intrazellulärer Kalziumanstieg zur Zelllyse führt (Doble, 1995; Hynd et al., 2004). Srinivasan et al. (2005) interpretieren eine Erhöhung der Glutamatkonzentration in akuten Läsionen der Multiplen Sklerose als Zeichen einer akuten Inflammation, bei der Leukozyten, Makrophagen und Mikroglia große Mengen an Glutamat freisetzen. In ihrer Arbeit bezeichnen sie Glutamat als neuen in vivo Entzündungsmarker. Bezüglich der Pathophysiologie der Schizophrenie existiert die sog. „Glutamathypothese“, welche von einer Dysfunktion glutamaterger NMDA-Rezeptoren ausgeht, welche wiederum den Dopaminstoffwechsel beeinflusst.

Die Beziehung zwischen Glutamin- und Glutamatkonzentration wird kontrovers diskutiert (siehe Tebartz van Elst et al., 2005). Die Tatsache, dass in der vorliegenden Arbeit für die BPS-

Patientinnen eine erhöhte Glutamatkonzentration gezeigt werden konnte, die Glutaminkonzentration aber tendenziell erniedrigt war, könnte bedeuten, dass die Glutamatabgabe aus dem Neuron verändert ist oder aber die Aufnahme in den Astrozyten. Es könnte aber auch die Umwandlung von Glutamat in Glutamin, die normalerweise im Astrozyten stattfindet, gestört sein.

Glutamat entsteht im Zitratzyklus unter Einwirkung der Glutamat-Dehydrogenase aus α -Ketoglutarat, wobei ein Ammoniumion verstoffwechselt wird. Die Glutamin-Synthetase kann daraufhin ein weiteres Ammoniumion einfügen, sodass Glutamin entsteht, das anschließend dem Harnstoffzyklus zugeführt wird. Durch die genannten Reaktionen wird also neurotoxischer Ammoniak verstoffwechselt. Falls bei BPS-Patientinnen eine (evtl. genetisch bedingte) Störung der Glutamin-Synthetase vorliegt, könnte dies das Ergebnis der Studie ebenfalls erklären. In diesem Fall wäre mit einer Erhöhung der Ammoniak-Konzentration im ACC von BPS-Patientinnen zu rechnen. Studien dazu sind wünschenswert.

Zusammenfassend existieren also mehrere Möglichkeiten, welche Rolle Glutamat in der Pathophysiologie der BPS und / oder ADHS spielen könnte: Exzitotoxizität, in vivo Entzündungsmarker, Beeinflussung anderer Transmitterregelkreisläufe, indirekte Neurotoxizität durch einhergehende Erhöhung der Ammoniakkonzentration. Diese Aufzählung darf sicher nicht als vollständig angesehen werden, da die Komplexität des zerebralen Glutamatmetabolismus sehr viel zahlreichere pathophysiologische Ansätze bezüglich psychiatrischer Erkrankungen bietet.

In der vorliegenden Arbeit konnte zudem eine Erhöhung der NAA-Konzentration im ACC gezeigt werden. Tebartz van Elst et al. (2001) wiesen bei BPS-Patientinnen eine Verminderung der NAA-Konzentration im dorsolateralen präfrontalen Kortex nach. Bei ADHS-PatientInnen des hyperaktiven Subtyps stellten Hesslinger et al. (2001) eine verminderte NAA-Konzentration im linken orbitofrontalen Präfrontalkortex fest. Veränderungen der NAA-Konzentration werden bei verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen beobachtet (Ross et al., 2001). Dies deutet darauf hin, dass bei der BPS und / oder ADHS die Intaktheit von Neuronen gestört sein könnte, auch wenn als Marker für beispielsweise zerebrale Atrophie eher eine Erniedrigung der NAA-Konzentration gilt und so gesehen eine gegensätzliche Veränderung festgestellt wurde. Courvoisie et al. (2004) berichten über bei acht ADHS-Kindern im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen ebenfalls erhöhte NAA-, Cholin- und Glutamat- / Glutaminkonzentrationen im rechten Frontalhirn. NAA wird in neuronalen Mitochondrien synthetisiert und in Oligodendrozyten zur Bereitstellung von Acetylgruppen für die Myelolipidsynthese benötigt (Chakraborty et al., 2001). Erhöhte NAA-Konzentrationen deuten daher auf vermehrte Myelinisierungsvorgänge. Auch für die Herstellung von ATP aus ADP dient NAA als Donor von Acetylgruppen, weswegen erhöhter Energiebedarf

ebenfalls mit einer Erhöhung von NAA einhergeht (Russell et al., 2006). Der erhöhten NAA-Konzentration der BPS-Patientinnen könnte also beispielsweise ein Energiemangelzustand im ACC zugrunde liegen. Dieser wiederum könnte in der Erhöhung des Glutamat begründet liegen, welches als exzitatorischer Transmitter einen Dauererregungszustand und damit einen überhöhten Energieverbrauch der Neuronen auslösen kann.

Darüber, ob die Befunde der vorliegenden Arbeit als Vulnerabilitätsfaktor für eine BPS, eine ADHS, für beide Störungen oder gar allgemein für psychiatrische Erkrankungen angesehen werden sollten oder ob sie Folge oder Begleiterscheinung einer BPS oder ADHS sind, kann zum momentanen Zeitpunkt keine Aussage getroffen werden. Insgesamt scheint es jedoch gerechtfertigt anzunehmen, dass die in der vorliegenden Arbeit festgestellten Metabolitenveränderungen die Hypothese unterstützen, welche den ACC als Teil eines neuronalen Netzwerkes bezeichnet, das für zentrale Symptome der BPS verantwortlich gemacht werden kann (Lieb et al., 2004).

4.3 Gruppenunterschiede der linken Cerebellumhemisphäre

Das Volumen des Cerebellums von ADHS-PatientInnen wurde in mehreren Studien bestimmt und als vermindert beschrieben (Berquin et al., 1998; Mostofsky, 1998; Castellanos et al., 2002). Veränderungen v.a. der NAA-Konzentration bei der ADHS zeigten sich in verschiedenen Teilen des Gehirns (Courvoisie et al., 2004; Fayed & Modrego, 2005; Hesslinger et al., 2001). Deicken et al. (2001) wiesen im Vermis des Cerebellums von Schizophreniepatienten eine erniedrigte NAA-Konzentration nach.

In der vorliegenden Arbeit konnte für die gemessenen cerebellaren Metabolitenkonzentrationen kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden untersuchten Gruppen nachgewiesen werden. In zukünftigen Studien könnte eine Unterteilung in Subtypen der ADHS und / oder BPS angesichts je nach Subtyp eventuell gegensätzlicher Metabolitenveränderungen notwendig sein, um signifikante Gruppenunterschiede festzustellen.

4.4 Zusammenhang zwischen Metabolitenkonzentrationen und Aufmerksamkeitsleistungen

4.4.1 ACC

Zusammengenommen weisen die Befunde der vorliegenden Arbeit zum Zusammenhang der gemessenen Metabolitenkonzentrationen mit den Parametern des ANT und des DS-CPT in dieselbe Richtung wie vorangegangene Untersuchungen zum ACC, die eine bedeutende Rolle dieses

Hirnareals für Aufmerksamkeitsprozesse belegen. Für beide Gruppen besteht zwischen der NAA-Konzentration im linken ACC und dem DS-CPT-Antwortkriterium ($\ln\beta$) eine positive Korrelation. In der Patientinnengruppe gilt dies auch für die Kreatinkonzentration. Die Mittelwerte der drei genannten Metabolitenkonzentrationen sind in der Patientinnengruppe höher als in der Kontrollgruppe, wobei dies jedoch nur für NAA signifikant ist. Hohes $\ln\beta$ bedeutet eine stark ausgeprägte Reaktionsneigung, sodass wenige Signale verpasst werden, dafür aber viele Fehllalarme zustande kommen. Eine mögliche Interpretation: Die Erhöhung bestimmter Metabolitenkonzentrationen im ACC könnte eine Hyperreaktivität auslösen, welche jedoch keine gute Leistung in Aufmerksamkeitsaufgaben ergibt, sondern viele Fehllalarme. Dies passt sowohl zum Symptombild der BPS im Sinne der Impulsivität, als auch zu dem der ADHS im Sinne einer Hyperaktivität, die ein Leistungsdefizit mit sich bringt.

Bezüglich des ANT hatten Posner et al. (2002) für BPS-Patientinnen eine schlechtere exekutive Kontrolle als bei Kontrollpersonen nachgewiesen. Bildgebungsstudien hatten Hinweise geliefert, dass der ACC ein wichtiger Teil des Netzwerkes für exekutive Kontrolle ist (Bush et al., 2000; Fan et al., 2005). Für diesen ANT-Parameter konnten jedoch in der vorliegenden Arbeit keine Korrelationen mit gemessenen Metabolitenkonzentrationen im ACC aufgezeigt werden. Daher lassen sich keine unterstützenden Hinweise in Bezug auf die Befunde Posners et al. (2002) ableiten. Die Konzentration des Myoinositol im ACC korreliert in der Patientinnengruppe positiv mit dem Orientierungseffekt im ANT. In einer Studie von Fertuck et al. (2005) zu Aufmerksamkeitsleistungen bei BPS-Patientinnen korrelierte BPS-Psychopathologie mit dem Orientierungseffekt. Fan et al. (2005) zeigten, dass Inanspruchnahme des Orientierungsnetzwerkes eine Aktivierung parietaler Gebiete bewirkt, jedoch nicht des ACC, wohingegen die vorliegende Arbeit darauf hinweist, dass er an der Selektion sensorischen Inputs beteiligt und diese Selektion bei BPS-Patientinnen beeinträchtigt sein könnte. Dies könnte nicht nur Aufmerksamkeitsdefizite erzeugen, sondern auch die bei BPS zentrale emotionale Dysregulation mit beeinflussen, beispielsweise durch sensorische Überstimulation.

Die Myoinositol- und die Kreatinkonzentration korrelieren in der Kontrollgruppe positiv mit der durchschnittlichen Reaktionszeit. Eine Erhöhung dieser beiden Metabolitenkonzentrationen geht also mit langsameren Reaktionen einher. In einer Studie von Yeo et al. (2003) zeigte sich ein ähnlicher Zusammenhang für Kinder mit einer ADHS: Je höher der Kreatinpeak im rechten Frontallappen, desto geringer ihre Aufmerksamkeitsleistung. Jedoch interpretieren die Autoren diese Korrelation als auf einer dritten Variablen beruhend (größeres Volumen des rechten dorsolateralen Kortex), da Yeo et al. (2000) eine Assoziation höherer Kreatinpeaks mit besserer

Leistung des Arbeitsgedächtnisses bei ADHS-Kindern festgestellt hatten. Veränderungen des Kreatinpeaks können Veränderungen des Energiehaushaltes repräsentieren (Ross & Sachdev, 2004). Myoinositol ist Teil eines komplexen Stoffwechsels, der u.a. die Transmitter Inositol-1-Phosphat, Phosphatidyl-Inositol und Glukose-6-Phosphat umfasst. Eine Veränderung der Myoinositolkonzentration kann also eine Abweichung eines, mehrerer oder aller dieser Metaboliten verursachen oder aber selbst darin begründet liegen. Im Allgemeinen hält man Myoinositol jedoch für ein Demyelinisierungsprodukt (Ross & Bluml, 2001). Eine erhöhte Myoinositolkonzentration ist bei neurodegenerativen Erkrankungen (z.B. im Rahmen eines AIDS-Demenz-Komplex) mit herabgesetzten kognitiven Leistungen assoziiert. Die Beziehung zwischen Energiehaushalt, Myelindicke und neuronaler Leistungsfähigkeit im ACC könnte einen Ansatzpunkt für weitere Untersuchungen zu Aufmerksamkeitsprozessen bei BPS-/ADHS-PatientInnen bieten, obwohl in der vorliegenden Arbeit die Korrelationen der Myoinositol- und Kreatinkonzentration mit der durchschnittlichen Reaktionszeit für die Patientinnengruppe nicht nachgewiesen wurden. Denn dies könnte darauf beruhen, dass ein unbekannter interferierender Faktor bei der BPS und / oder ADHS existiert, welcher diesen Zusammenhang verschleiert.

Dies könnte auch der Grund sein, weshalb die negative Korrelation der Glutaminkonzentration mit der durchschnittlichen Reaktionszeit im ANT (bei Berücksichtigung der Werte mit $SD \leq 30\%$) nur in der Kontrollgruppe nachweisbar ist. Höhere Glutaminkonzentrationen gehen danach mit schnelleren Reaktionen einher. Dies passt zu der vermutlichen Erniedrigung der Glutaminkonzentration im ACC der BPS-Patientinnen, die damit für verminderte Aufmerksamkeitsleistungen (im Sinne verlängerter Reaktionszeiten) verantwortlich sein könnte.

Da eine Glutaminerniedrigung zusammen mit der Erhöhung von Glutamat bedeuten könnte, dass die Glutamataufnahme in den Astrozyten gestört ist und somit nicht zur Umwandlung in Glutamin zur Verfügung steht (s.o.), könnte man annehmen, dass die Exzitotoxizität des Glutamat zu einer Neuronenzerstörung führt, welche die Aufmerksamkeitsleistungen des ACC herabsetzt. Jedoch bleiben derartige Überlegungen sehr spekulativ, solange insbesondere die Befunde für Glutamin nicht an einer größeren Stichprobe und für das gängige statistische Qualitätskriterium einer $SD \leq 20\%$ überprüft wurden.

4.4.2 Cerebellum

Für Personen mit cerebellaren Läsionen konnten Appollonio et al. (1993) Defizite exekutiver kognitiver Funktionen nachweisen. Schmahmann (2004) beschreibt ebenfalls eine Beeinträchtigung der Kognition bei Schädigungen des Cerebellums (u.a. verlängerte Reaktionszeiten). In der

vorliegenden Arbeit ließen sich für das Cerebellum keine Korrelationen zwischen einem Parameter der beiden Aufmerksamkeitstests und einer der gemessenen Metabolitenkonzentrationen nachweisen. Nur bei Untersuchung der Glutaminwerte mit $SD \leq 30\%$ korrelieren diese positiv mit dem Orientierungseffekt im ANT. Wie für den ACC bezüglich Myoinositol beschrieben, könnte dies darauf hindeuten, dass das Orientierungsnetzwerk bei BPS-PatientInnen verändert ist.

Vielleicht wäre eine Studie an einer größeren Stichprobe bezüglich des Zusammenhangs von Metabolitenkonzentrationen im Cerebellum und Aufmerksamkeitsleistungen ergiebiger. Man könnte die genannten Ergebnisse jedoch auch als Hinweis interpretieren, dass Pathologien in der Neurotransmission des Cerebellums für die Symptomatik der Aufmerksamkeitsstörung bei ADHS und / oder BPS weniger verantwortlich zu machen sind als eventuell für motorische Auffälligkeiten.

4.5 Zusammenhang zwischen Metabolitenkonzentrationen und Psychopathologie

4.5.1 ACC

Die Störung der Affektivität gehört zu den vier zentralen Symptomkomplexen der BPS. Dabei wird von Zanarini et al. (1998a) insbesondere die Dysphorie als schwerwiegend beschrieben. In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass für die Patientinnengruppe eine positive Korrelation zwischen der Kreatinkonzentration des linken ACC und Dysphorie besteht. Eine weitere positive Korrelation besteht zwischen der Kreatinkonzentration der BPS-Patientinnen und phobischer Angst. Zusätzlich korreliert die Kreatinkonzentration in der Patientinnengruppe positiv mit der Ausprägung von ADHS-Symptomen in der Kindheit. Kreatin scheint also einerseits mit Affektivität und andererseits mit ADHS-Symptomatik zusammenzuhängen. Kreatin wird vor allem für die Aufrechterhaltung des Energiestoffwechsels verantwortlich gemacht (Malhi et al., 2002; Ross & Sachdev, 2004). Daher könnten die gefundenen Korrelationen bedeuten, dass gestörte Affektivität sowie ADHS-Symptomatik mit erhöhtem Energiebedarf des ACC einhergehen, welcher in der höheren Kreatinkonzentration sichtbar wird. Ein Energiemangel würde zu den Befunden eines verminderten präfrontalen Glucosemetabolismus (s. 1.1.7.3 und 1.2.5) sowohl bei BPS als auch ADHS passen.

Die Glutaminkonzentration korreliert positiv mit Autoaggression. Verwunderlich scheint, dass die Untersuchung auf Gruppenunterschiede für die BPS-Patientinnen einen Trend zu einer erniedrigten Glutaminkonzentration ergibt, die Korrelationen mit einem borderlinetypischen Psychopathologieparameter jedoch positiv ist. Da dieses Ergebnis unter Einbeziehung weniger streng ausgewählter Konzentrationswerte ($SD \leq 30\%$) zustande kommt, muss die Verlässlichkeit in Frage gestellt

werden. Zumindest jedoch bietet es einen Hinweis darauf, dass die Glutaminkonzentration im ACC zentrale Symptome der BPS beeinflussen könnte.

Lanius et al. (2002 & 2003) postulieren aufgrund von fMRT-Befunden bei dissoziierenden PTBS-PatientInnen eine Dysregulation eines komplexen neuronalen Netzwerkes, welches den ACC mit einbezieht. Bezüglich dissoziativer Symptome lässt sich in der vorliegenden Arbeit keine Korrelation mit einer der gemessenen Metabolitenkonzentrationen nachweisen, sodass sich kein Hinweis ergibt, dass auch bei BPS-PatientInnen der ACC an der Ausbildung dissoziativer Symptome beteiligt ist. Eventuell könnten vergleichende Studien zu Dissoziation bei BPS- und PTBS-PatientInnen unterschiedliche zerebrale MRS-Muster nachweisen.

4.5.2 Cerebellum

Traditionell gilt das Cerebellum vor allem als Region der motorischen Regulation. Neuerdings wird jedoch auch untersucht, inwiefern es an der Emotionsregulation beteiligt ist. Turner et al. (2007) konnten in einer PET-Studie zeigen (allerdings an einer sehr kleinen Stichprobe), dass cerebellare ischämische Läsionen mit reduzierten Reaktionen auf angenehme emotionale Stimuli assoziiert sind. Das sog. cerebellare affektiv-kognitive Syndrom wird bei Läsionen des Cerebellums beobachtet und umfasst u.a. inadäquate Verhaltensweisen und erhöhte Risikobereitschaft wie für die BPS typisch. Depressive Episoden werden ebenfalls gehäuft beobachtet (Schmahmann, 2004).

In der vorliegenden Arbeit konnten keine Korrelationen zwischen im Cerebellum gemessenen Metabolitenkonzentrationen und BPS-Symptomen wie Dysphorie nachgewiesen werden. Dasselbe gilt für den Symptomkomplex der Aggression. Allerdings zeigt sich in der explorativen Untersuchung eine negative Korrelation der Glutaminkonzentration (für $SD \leq 30\%$) mit Affektregulation und Aggressivität sowie borderlinetypischem Verhalten für die BPS-Patientinnen. Dies würde bedeuten: Je niedriger die Glutaminkonzentration im Cerebellum, desto stärker die Ausprägung gestörter Affektregulation sowie Aggression und desto häufiger borderlinetypische Verhaltensweisen. Auch hier kann aufgrund des weniger strengen Qualitätskriteriums, auf dem diese Ergebnisse beruhen, nur eine eingeschränkte Aussage gemacht werden. Jedoch dürfen sie dennoch als Argument gewertet werden, in weiteren Studien den Zusammenhang zwischen Glutaminkonzentration im Cerebellum und Borderline-Psychopathologie zu untersuchen.

Für die Patientinnengruppe zeigt sich eine deutliche positive Korrelation zwischen dissoziativer Amnesie und der Myoinositolkonzentration im Cerebellum. In der Literatur findet sich kaum eine

Beschreibung eines Zusammenhangs zwischen dissoziativen Symptomen und der Anatomie oder Funktion des Cerebellums. Ein Artikel dazu stammt von Ursano und Fullerton (1999) und beruht auf einer Fallbeschreibung eines PTBS-Patienten. Die Autoren diskutieren die Möglichkeit einer Rolle des Cerebellums bei der peritraumatischen Entwicklung dissoziativer Symptome. Die vorliegende Arbeit könnte Anlass geben, gezielt Studien über die Beteiligung des Cerebellums an der Entstehung dissoziativer Symptome durchzuführen.

Die positive Korrelation von ADHS-Symptomen in der Kindheit mit der Myoinositolkonzentration in der Patientinnengruppe bestätigt, dass auch die Rolle des Cerebellums in der Pathophysiologie der ADHS weiterhin untersucht werden sollte. Eine höhere Myoinositolkonzentration könnte eine verminderte Myelindicke des Neurons bedeuten (s. 4.4.1), woraus sich eine verminderte Leitungsgeschwindigkeit ergäbe. Die regulatorische Einflussnahme des Cerebellums auf Motorik, Emotion und Kognition – drei Symptombereiche der ADHS – wäre in diesem Falle reduziert.

5 Zusammenfassung

Die Borderline-Persönlichkeitsstörung ist eine häufige psychiatrische Erkrankung mit schwerwiegenden sozialen Folgen und hoher Mortalität. Neurobiologische Korrelate der Erkrankung sind nur in Ansätzen erforscht. In vorangegangenen Bildgebungsstudien fanden sich zerebrale Veränderungen v.a. in limbischen und präfrontalen Gebieten. Eine entscheidende Rolle bei der Emotionsregulation und bei Aufmerksamkeitsprozessen – zwei zentrale Symptombereiche sowohl der BPS als auch der ADHS – gilt für den ACC als gesichert. Neuerdings wird sie auch für das Cerebellum diskutiert.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, ob sich für die BPS veränderte Transmitterkonzentrationen im ACC sowie im Cerebellum nachweisen lassen. Dies wurde an einer Stichprobe von BPS-Patientinnen mit einer komorbiden ADHS untersucht. Einerseits wurden MRS-Messungen durchgeführt, die Konzentrationen der Metaboliten Glutamat, Glutamin, NAA, Kreatin und Myoinositol bestimmt und mit denen einer Gruppe gesunder Kontrollprobandinnen verglichen. Andererseits wurden Korrelationen zwischen Transmitterkonzentrationen und Aufmerksamkeitsleistungen (neuropsychologische Testung) sowie Psychopathologieparametern (Fragebögen) ermittelt.

Für den ACC ließen sich die Spektren von 14 Patientinnen und 18 Kontrollprobandinnen verwerten. Von 13 Patientinnen und 16 Kontrollprobandinnen konnten auch die cerebellaren Spektren verwendet werden. Im direkten Gruppenvergleich ergaben sich signifikant erhöhte NAA- und Glutamatkonzentrationen im ACC. Ein Trend zu einer erniedrigten Glutaminkonzentration zeichnete sich ab. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass eine Veränderung des Glutamat- / Glutaminstoffwechsels im ACC für die BPS eine Rolle spielen könnte. Keine der im Cerebellum bestimmten Konzentrationen unterschied sich in den beiden Gruppen. Vor allem für den ACC konnten Zusammenhänge zwischen Transmitterkonzentrationen und Aufmerksamkeitsleistungen – insbesondere für das Orientierungsnetzwerk – festgestellt werden. Zentrale Symptomkomplexe der BPS wie Dysphorie und Autoaggression, aber auch ADHS-Symptome, wiesen ebenfalls Zusammenhänge mit Metabolitenkonzentrationen des ACC auf. Die vorliegende Arbeit liefert damit bestätigende Hinweise auf die Wichtigkeit dieses Hirnareals für Emotionsregulation und Aufmerksamkeitsprozesse sowie deren Störungen. Für das Cerebellum zeigt sich ein Zusammenhang der Transmitterkonzentrationen mit dissoziativen Symptomen, ebenfalls typisch für die BPS. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit geben damit Anlass, die beiden betrachteten Strukturen bei BPS-PatientInnen in nachfolgenden Studien weiter zu untersuchen.

6 Abkürzungen

ACC	anterior cingulate cortex
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung
ANT	Attention Network Test
APA	American Psychiatric Association
BDI	Beck Depression Inventory
BPS	Borderline-Persönlichkeitsstörung
BSL	Borderline-Symptom-Liste
CT	Computertomographie
DES	Dissociative Experience Scale
d'	Sensitivität (DS-CPT)
df	Freiheitsgrade
DS-CPT	Degraded Stimulus Continuous Performance Test
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of the APA
FDS	Fragebogen zu dissoziativen Symptomen
ICD	International Classification of Diseases
LC	Linear Combination
LHA	Life History of Aggression
lnß	Antwortkriterium (DS-CPT)
M	Mittelwert
N	Personenzahl
MCD	Minimal Cerebral Dysfunction
M.I.N.I.	Mini International Neuropsychiatric Interview
MPRAGE	Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo
MRS	Magnetresonanzspektroskopie
MRT	Magnetresonanztomographie
MWT	Mehrfachwahl-Wortschatztest
NAA	N-Acetyl-Aspartat
p	Signifikanz ($* \leq 0.05$, $** \leq 0.01$)
PRESS	Point Resolved Spectroscopy Sequence
PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung
SCID	Structured Clinical Interview for DSM-IV
SCL-90R	Symptom Checklist Revised
SD	Standardabweichung
STAI	State-Trait-Angstinventar
STEAM	Stimulated Echo Acquisition Mode
TE	Time of Echo
TR	Time of Repetition
WURS	Wender Utah Rating Scale

7 Literaturverzeichnis

- American Psychiatric Association** (1980). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Third edition (DSM-III). Washington D.C.: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association** (1994). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fourth edition (DSM-IV). Washington D.C.: American Psychiatric Association.
- Andrulonis, P.A., Glueck, B.C., Stroebel, C.F., & Vogel, N.G.** (1982). Borderline personality subcategories. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 170, 670–679.
- Andrulonis, P.A., Glueck, B.C., Stroebel, C.F., Vogel, N.G., & Shapiro, A.L.** (1981). Organic brain dysfunctions and the borderline syndrome. *Psychiatric Clinics of North America*, 4, 47–66.
- Andrulonis, P.A. & Vogel, N.G.** (1984). Comparison of borderline personality subcategories to schizophrenic and affective disorders. *British Journal of Psychiatry*, 144, 358–363.
- Appollonio, I. M., Grafman, J., Schwartz, V., Massaquoi, S., & Hallett, M.** (1993). Memory in patients with cerebellar degeneration. *Neurology*, 43, 1536–1544.
- Barkley, R.A.** (1998). Attention-deficit hyperactivity disorder. *Scientific American*, 279, 66-71.
- Beck, A.T., Steer, R.A., & Garbin, M.G.** (1988). Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review*, 8, 77-100.
- Beck, A.T., Ward, C.H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J.** (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, 4, 561-571.
- Berlin, H.A., Rolls, E.T., & Iversen, S.D.** (2005). Borderline personality disorder, impulsivity, and the orbitofrontal cortex. *American Journal of Psychiatry*, 162, 2360-2373.
- Bernstein, E.M. & Putnam, F.W.** (1986). Development, reliability and validity of a dissociation scale. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 174, 727-735.
- Berquin, P.C., Giedd, J.N., Jacobsen, L.K., Hamburger, S.D., Krain, A.L., Rapoport, J.L., & Castellanos, F.X.** (1998). Cerebellum in attention-deficit hyperactivity disorder: a morphometric MRI study. *Neurology*, 50, 1087–1093.
- Biederman, J.** (2005). Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. *Biological Psychiatry*, 57, 1215-1220.
- Biederman, J., Newcorn, J., & Sprich, S.** (1991). Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety, and other disorders. *American Journal of Psychiatry*, 148, 564-577.
- Black, D.W., Blum, N., Pfohl, B., & Hale, N.** (2004). Suicidal behaviour in borderline personality disorder: prevalence, risk factors, prediction, and prevention. *Journal of Personality Disorders*, 18, 226-239.

- Bohus, M., Limberger, M.F., Sender, I., Gratwohl, T., & Stieglitz, R.D.** (2001). Entwicklung der Borderline-Symptom-Liste. *Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie*, 51, 201-211.
- Bohus, M., Limberger, F.M., Frank, U., Chapman, A., Kühler, T., & Stieglitz, R.D.** (2007). Psychometric properties of the borderline symptom list (BSL). *Psychopathology*, 40, 126-132.
- Bradley, R., Jenei, J., & Westen, D.** (2005). Etiology of borderline personality disorder. Disentangling the contributions of intercorrelated antecedents. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 193, 24-31.
- Brambilla, P., Soloff, P.H., Sala, M., Nicoletti, M.A., Keshavan, M.S., & Soares, J.C.** (2004). Anatomical MRI study of borderline personality disorder patients. *Psychiatry Research*, 131, 125-133.
- Bush, G., Frazier, J.A., Rauch, S.L., Seidman, L.J., Whalen, P.J., Jenike, M.A., Rosen, B.R., & Biederman, J.** (1999). Anterior cingulate cortex dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the counting stroop. *Biological Psychiatry*, 45, 1542-1552.
- Bush, G., Luu, P., & Posner, M.I.** (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 4, 215-222.
- Castellanos, F.X., Giedd, J.N., Marsh, W.L., Hamburger, S.D., Vaituzis, A.C., Dickstein, D.P., Sarfatti, S.E., Vauss, Y.C., Snell, J.W., Lange, N., Kavsén, D., Krain, A.L., Ritchie, G.F., Rajapakse, J.C., & Rapoport, J.L.** (1996). Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*, 53, 607-616.
- Castellanos, F.X., Lee, P.P., Sharp, W., Jeffries, N.O., Greenstein, D.K., Clasen, L.S., Blumenthal, J.D., Kames, R.S., Ebens, C.L., Walter, J.M., Zijdenbos, A., Evans, A.C., Giedd, J.N., & Rapoport, J.L.** (2002). Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Medical Association*, 288, 1740-1748.
- Chakraborty, G., Mekala, P., Yahya, D., Wu, G., & Ledeen, R.W.** (2001). Intraneuronal N-acetylaspartate supplies acetyl groups for myelin lipid synthesis: evidence for myelin-associated aspartoacylase. *Journal of Neurochemistry*, 78, 736-745.
- Coccaro, E.F., Berman, M.E., & Kavoussi, R.J.** (1997). Assessment of life history of aggression: development and psychometric characteristics. *Psychiatry Research*, 5, 147-157.
- Coyle, J.T., Tsai, G., & Goff, D.** (2003). Converging evidence of NMDA receptor hypofunction in the pathophysiology of schizophrenia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1003, 318-327.
- Courvoisie, H., Hooper, S.R., Fine, C., Kwock, L., & Castillo, M.** (2004). Neurometabolic

- functioning and neuropsychological correlates in children with ADHD-H: preliminary findings. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 16, 63-69.
- Crottaz-Herbette, S. & Menon, V.** (2006). Where and when the anterior cingulate cortex modulates attentional response: combined fMRI and ERP evidence. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 18, 766-780.
- Dauids, E. & Gastpar, M.** (2005). Attention deficit hyperactivity disorder and borderline personality disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 29, 865-877.
- Deicken, R.F., Feiwell, R., Schuff, N., & Soher, B.** (2001). Evidence for altered cerebellar vermis neuronal integrity in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 107, 125-134.
- De la Fuente, J.M., Goldman, S., Stanus, E., Vizuite, C., Morlan, I., Bobes, J., & Mendlewicz, J.** (1997). Brain glucose metabolism in borderline personality disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 31, 531-541.
- Derogatis, L.R.** (1977). SCL-90-R, administration, scoring & procedures manual-I for the R(evised) version. Johns Hopkins University School of Medicine: Eigendruck.
- Doble, A.** (1995). Excitatory amino acid receptors and neurodegeneration. *Therapie*, 50, 319-37.
- Donegan, N.H., Sanislow, C.A., Blumberg, H.P., Fulbright, R.K., Lacadie, C., Skudlarski, P., Gore, J.C., Olson, I.R., McGlashan, T.H., & Wexler, B.E.** (2003). Amygdala hyperreactivity in borderline personality disorder: Implications for emotional dysregulation. *Biological Psychiatry*, 4, 1284-1293.
- Dowson, J.H., Bazanis, E., Rogers, R., Prevost, A., Taylor, P., Meux, C., Staley, C., Nevison-Andrews, D., Taylor, C., Robbins, T., & Sahakian, B.** (2004a). Impulsivity in patients with borderline personality disorder. *Comprehensive Psychiatry*, 45, 29-36.
- Dowson, J.H., McLean, A., Bazanis, E., Toone, B., Young, S., Robbins, T.W., & Sahakian, B.** (2004b). The specificity of clinical characteristics in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a comparison with patients with borderline personality disorder. *European Psychiatry*, 19, 72-78.
- Driessen, M., Herrmann, J., Stahl, K., Zwaan, M., Meier, S., Hill, A., Osterheider, M., & Petersen, D.** (2000). Magnetic resonance imaging volumes of the hippocampus and the amygdala in women with borderline personality disorder and early traumatization. *Archives of General Psychiatry*, 57, 1115-1122.
- Fan, J., McCandliss, B.D., Sommer, T., Raz, A., & Posner, M.I.** (2002). Testing the efficiency and independence of attentional networks. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 14, 340-347.
- Fan, J., McCandliss, B.D., Fossella, J., Flombaum, J.I., & Posner, M.I.** (2005). The activation

- of attentional networks. *Neuroimage*, 26, 471-479.
- Fan J. & Posner M.** (2004). Aufmerksamkeitsnetzwerke des Menschen. *Psychiatrische Praxis*, 31, 210-214.
- Faraone, S.V. & Doyle, A.E.** (2001). The nature and heritability of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 10, 299-316.
- Faraone, S.V., Perlis, R.H., Doyle, A.E., Smoller, J.W., Goralnick, J.J., Holmgren, M.A., & Sklar, P.** (2005). Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 57, 1313-1323.
- Faraone, S.V., Sergeant, J., Gillberg, C., & Biederman, J.** (2003): The worldwide prevalence of ADHD: Is it an American condition? *World Psychiatry*, 2, 104-113.
- Fayed, N. & Modrego, P.J.** (2005). Comparative study of cerebral white matter in autism and attention-deficit/hyperactivity disorder by means of magnetic resonance spectroscopy. *Academic Radiology*, 12, 566-569.
- Fertuck, E.A., Lenzenweger, M.F., & Clarkin, J.F.** (2005). The association between attentional and executive controls in the expression of borderline personality disorder features: a preliminary study. *Psychopathology*, 38, 75-81.
- Filipek, P.A., Semrud-Clikeman, M., Steingard, R.J., Renshaw, P.F., Kennedy, D.N., & Biederman, J.** (1997). Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention-deficit hyperactivity disorder with normal controls. *Neurology*, 48, 589-601.
- First, M., Spitzer, R., & Gibbon, M.** (1997). Structured clinical interview for DSM-IV axis II personality disorders (SCID-II). Washington DC: American Psychiatric Press.
- Flores, C. & Coyle, J.T.** (2003). Regulation of glutamate carboxypeptidase II function in corticolimbic regions of rat brain by phencyclidine, haloperidol, and clozapine. *Neuropsychopharmacology*, 28, 1227-1234.
- Fossati, A., Novella, L., Donati, D., Donini, M., & Maffei, C.** (2002). History of childhood attention deficit/hyperactivity disorder symptoms and borderline personality disorder: a controlled study. *Comprehensive Psychiatry*, 43, 369-377.
- Franke, G.H.** (1995). Die Symptom-Checkliste von Derogatis. Deutsche Version. Göttingen: Beltz.
- Freyberger, H. J., Spitzer, C., & Stieglitz, R.-D.** (1999). Fragebogen zu dissoziativen Symptomen (FDS). Ein Selbstbeurteilungsverfahren zur syndromalen Diagnostik dissoziativer Phänomene. Deutsche Adaption der Dissociative Experience Scale (DES) von E. Bernstein-Carlson, F. W. Putnam. Bern: Verlag Hans Huber.
- Golier, J.A., Yehuda, R., Bierer, L.M., Mitropoulou, V., New, A.S., Schmeidler, J., Silverman, J.M., & Siever, L.J.** (2003). The relationship of borderline personality disorder to posttraumatic

stress disorder and traumatic events. *American Journal of Psychiatry*, 160, 2018-2024.

Groth-Marnat, G. (1990). *The handbook of psychological assessment* (2nd ed.). New York: John Wiley & Sons.

Harrison, P.J. & Weinberger, D.R. (2005). Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: On the matter of their convergence. *Molecular Psychiatry*, 10, 40-68.

Hazlett, E.A., New, A.S., Newmark, R., Haznedar, M.M., Lo, J.N., Speiser, L.J., Chen, A.D., Mitropoulou, V., Minzenberg, M., Siever, L.J., & Buchsbaum, M.S. (2005). Reduced anterior and posterior cingulate gray matter in borderline personality disorder. *Biological Psychiatry*, 58, 614-623.

Heiligenstein, E., Conyers, L.M., Berns, A.R., & Miller, M.A. (1998). Preliminary normative data on DSM-IV attention-deficit hyperactivity disorder in college students. *Journal of American College Health*, 46, 185-188.

Herpertz, S.C., Dietrich, T.M., Wenning, B., Krings, T., Erberich, S.G., Willmes, K., Thron, A., & Sass, H. (2001). Evidence of abnormal amygdala functioning in borderline personality disorder: a functional MRI study. *Biological Psychiatry*, 50, 292-298.

Hesslinger, B., Tebartz van Elst, L., Mochan, F., & Ebert, D. (2003). A psychopathological study into the relationship between attention deficit hyperactivity disorder in adult patients and recurrent brief depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 107, 385-389.

Hesslinger, B., Tebartz van Elst, L., Thiel, T., Haegele, K., Hennig, J., & Ebert, D. (2002). Frontoorbital volume reductions in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Neuroscience Letters*, 328, 319-321.

Hesslinger, B., Thiel, T., Tebartz van Elst, L., Hennig, J., & Ebert, D. (2001). Attention-deficit disorder in adults with or without hyperactivity: where is the difference? A study in humans using short echo (1)H-magnetic resonance spectroscopy. *Neuroscience Letters*, 304, 117-119.

Hynd, M.R., Scott, H.L., & Dodd, P.R. (2004). Glutamate-mediated excitotoxicity and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Neurochemistry International*, 45, 583-95.

Irle, E., Lange, C., & Sachsse, U. (2005). Reduced size and abnormal asymmetry of parietal cortex in women with borderline personality disorder. *Biological Psychiatry*, 57, 173-182.

Johnson, P.A., Hurley, R.A., Benkelfat, C., Herpertz, S.C., & Taber, K.H. (2003). Understanding emotion regulation in borderline personality disorder: Contributions of neuroimaging. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 15, 397-402.

Jüngling, F.D., Schmahl, C., Hesslinger, B., Ebert, D., Bremner, J.D., Gostomzyk, J., Bohus, M., & Lieb, K. (2003). Positron emission tomography in female patients with borderline personality disorder. *Journal of Psychiatry Research*, 37, 109-115.

- Kernberg, O.** (1967). Borderline personality organization. *Journal of the American Psychoanalytic Association*, 15, 641-685.
- Kernberg, O.** (1984). *Severe personality disorders: Psychotherapeutic strategies*. New Haven, CT: Yale University Press.
- Koenigsberg, H.W., Harvey, P.D., Mitropoulou, V., Schmeidler, J., New, A.S., Goodman, M., Silverman, J.M., Serby, M., Schopick, F., & Siever, L.J.** (2002). Characterizing affective instability in borderline personality disorder. *American Journal of Psychiatry*, 159, 784-788.
- Kuschel, A., Ständer, D., Bertram, H., Heinrichs, N., Naumann, S., & Hahlweg, K.** (2006). Prävalenz hyperkinetischer Symptome und Störungen im Vorschulalter – ein Vergleich zweier Diagnoseinstrumente. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 34, 275-286.
- Lanius, R.A., Williamson, P.C., Boksman, K., Densmore, M., Gupta, M., Neufeld, R.W., Gati, J.S., & Menon, R.S.** (2002). Brain activation during script-driven imagery induced dissociative responses in PTSD: a functional magnetic resonance imaging investigation. *Biological Psychiatry*, 52, 305-311.
- Lanius, R.A., Williamson, P.C., Hopper, J., Densmore, M., Boksman, K., Gupta, M.A., Neufeld, R.W., Gati, J.S., & Menon, R.S.** (2003). Recall of emotional states in posttraumatic stress disorder: an fMRI investigation. *Biological Psychiatry*, 53, 204-210.
- Lanteaume, L., Khalfa, S., Regis, J., Marquis, P., Chauvel, P., & Bartolomei, F.** (2006). Emotion induction after direct intracerebral stimulations of human amygdala. *Cerebral Cortex*, Onlinepublikation.
- Laux, L., Glanzmann, P., Schaffner, P., & Spielberger, C. D.** (1981). *Das State-Trait-Angstinventar*. Weinheim: Beltz.
- Lecrubier, Y., Weiller, E., Hergueta, T., Amorim, P., Bonora, L.I., Lépine, J.P., Sheehan, D., Janavs, J., Baker, R., Sheehan, K.H., Knapp, E., Sheehan, M., Ackenheil, M., Stotz, G., Dietz-Bauer, R., & Vossen, A.** (1998) M.I.N.I. Mini Internationales Neuropsychiatrisches Interview, Deutsche Version 5.0.0, DSM-IV & ICD-10. Hôpital de la Salpêtrière, Paris; University of South Florida, Tampa; Psychiatrische Universitätsklinik, München.
- Lehrl, S.** (1995). *Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest*. Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Lieb K., Zanarini M.C., Schmahl, C., Linehan, M.M., & Bohus, M.** (2004). Borderline personality disorder. *Lancet*, 364, 453-461.
- Linehan, M.M. & Koerner, K.** (1993). A behavioral theory of borderline personality disorder. In J. Paris (Ed.) (S.103-121). *Borderline personality disorder: etiology and treatment*. Washington, DC: American Psychiatric Press.

- Livesley, W.J., Jang, K.L., & Vernon, P.A.** (1998). Phenotypic and genetic structure of traits delineating personality disorder. *Archives of General Psychiatry* 55, 941-948.
- Lou, H.C., Henriksen, L., & Bruhn, P.** (1984). Focal cerebral hypoperfusion in children with dysphasia and / or attention deficit disorder. *Archives of Neurology*, 41, 825-829.
- Lou, H.C., Henriksen, L., Bruhn, P., Borner, H., & Nielsen, J.B.** (1989). Striatal dysfunction in attention deficit and hyperkinetic disorder. *Archives of Neurology*, 46, 48-52.
- Lyoo, I.K., Han, M.H., & Cho, D.Y.** (1998). A brain MRI study in subjects with borderline personality disorder. *Journal of Affective Disorders*, 50, 235-243.
- Malhi, G.S., Venezuela, M., Wen, W., & Sachdev, P.** (2002). Magnetic resonance spectroscopy and its applications in psychiatry. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 36, 31-43.
- Marks, D.J., Newcorn, J.H., & Halperin, J.M.** (2002). Comorbidity in adults with attention-deficit / hyperactivity disorder. *Annals of the New York Academy of Science*, 931, 216-233.
- Mason, G.F.** (2003). Magnetic resonance spectroscopy for studies of neurotransmission in vivo. *Psychopharmacological Bulletin* 37, 26-40.
- Minzenberg, M.J., Grossman, R., New, A.S., Mitropoulou, V., Yehuda, R., Goodman, M., Reynolds, D.A., Silverman, J.M., Coccaro, E.F., Marcus, S., & Siever, L.J.** (2006b). Blunted hormone responses to ipsapirone are associated with trait impulsivity in personality disorder patients. *Neuropsychopharmacology*, 31, 197-203.
- Minzenberg, M.J., Poole, J.H., & Vinogradov, S.** (2006a). Adult social attachment disturbance is related to childhood maltreatment and current symptoms in borderline personality disorder. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 194, 341-348.
- Morey, L.C. & Ochoa, E.** (1989). An investigation of adherence to diagnostic criteria: clinical diagnosis of DSM-III personality disorders. *Journal of Personality Disorders*, 3, 180-192.
- Mostofsky, S.H., Cooper, K.L., Kates, W.R., Denckla, M.B., & Kaufmann, W.E.** (2002). Smaller prefrontal and premotor volumes in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 52, 785-794.
- Mostofsky, S.H., Reiss, A.L., Lockhart, P., & Denckla, M.B.** (1998). Evaluation of cerebellar size in attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Child Neurology*, 13, 434-439.
- New, A.S., Hazlett, E.A., Buchsbaum, M.S., Goodman, M., Reynolds, D., Mitropoulou, V., Sprung, L., Shaw, R.B. Jr., Koenigsberg, H., Platholi, J., Silverman, J., & Siever, L.J.** (2002). Blunted prefrontal cortical 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography response to meta-chlorophenylpiperazine in impulsive aggression. *Archives of General Psychiatry*, 59, 621-629.
- Ni, X., Chan, K., Bulgin, N., Sicard, T., Bismil, R., McMain, S., & Kennedy, J.L.** (2006).

- Association between serotonin transporter gene and borderline personality disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 40, 448-453.
- Novotny, E.J. Jr., Fulbright, R.K., Pearl, P.L., Gibson, K.M., & Rothman, D.L.** (2003). Magnetic resonance spectroscopy of neurotransmitters in human brain. *Annals of Neurology*, 54, S 25-31.
- Nuechterlein, K.H.** (1983). Signal detection in vigilance tasks and behavioral attributes among offspring of schizophrenic mothers and among hyperactive children. *Journal of Abnormal Psychology*, 92, 4-28.
- Philipsen, A.** (2006). Differential diagnosis and comorbidity of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and borderline personality disorder (BPD) in adults. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 256, I 42-46.
- Plessen, K.J., Bansal, R., Zhu, H., Whiteman, R., Amat, J., Quackenbush, G.A., Martin, L., Durkin, K., Blair, C., Royal, J., Hugdahl, K., & Peterson, B.S.** (2006). Hippocampus and amygdala morphology in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*, 63, 795-807.
- Pompili, M., Girardi, P., Ruberto, A., & Tatarelli, R.** (2005). Suicide in borderline personality disorder: a meta-analysis. *Nordic Journal of Psychiatry*, 59, 319-324.
- Posner, M.I. & Peterson, S.E.** (1990). The attention systems of the human brain. *Annual Review of Neuroscience*, 13, 25-42.
- Posner, M.I., Rothbart, M.K., Vizueta, N., Levy, K.N., Evans, D.E., Thomas, K.M., & Clarkin, J.F.** (2002). Attentional mechanisms of borderline personality disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 99, 16366-16370.
- Provencher, S.W.** (1993). Estimation of metabolite concentration from localised in vivo proton NMR spectra. *Magnetic Resonance in Medicine*, 30, 672-679.
- Provencher, S.W.** (2001). Automatic quantitation of localized in vivo ¹H spectra with LCModel. *NMR in Biomedicine*, 14, 260-264.
- Quaschner, K.** (2000). Hyperkinetische Störungen. In: H. Remschmidt (Ed.). *Kinder- und Jungspsychiatrie. Eine praktische Einführung* (3. Auflage, S.144-145). Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
- Radeleff, B., Schneider, B., Stegen, P., & Kauffmann, G.W.** (2006). Röntgendiagnostik. Gerätekunde. In G.W. Kauffmann, E. Moser, R. Sauer (Eds.). *Radiologie* (3. Aufl., S.96-132). München, Jena: Urban & Fischer Verlag.
- Ramin, S.L., Tognola, W.A., & Spotti, A.R.** (2003). Proton magnetic resonance spectroscopy: clinical applications in patients with brain lesions. *Sao Paulo Medical Journal*, 121, 254-259.

- Retz-Junginger, P., Retzl, W., Blocher, D., Stieglitz, R.D., Georg T., Supprian, T., Wender, P.H., & Rösler, M.** (2003). Reliabilität und Validität der Wender-Utah-Rating-Scale-Kurzform. Retrospektive Erfassung von Symptomen aus dem Spektrum der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. *Nervenarzt*, 74, 987-993.
- Riccio C.A. & Reynolds C.R.** (2001). Continuous performance tests are sensitive to ADHD in adults but lack specificity. A review and critique for differential diagnosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 931, 113-139.
- Ross, A.J. & Sachdev, P.S.** (2003). Magnetic resonance spectroscopy in cognitive research. *Brain Research Reviews*, 44, 83-102.
- Ross, B. & Bluml, S.** (2001). Magnetic resonance spectroscopy of the human brain. *Anatomical Record. New Anatomist*, 265, 54-84.
- Rothman, D.L., Behar, K.L., Hyder, F., & Shulman, R.G.** (2003). In vivo NMR studies of the glutamate neurotransmitter flux and neuroenergetics: implications for brain function. *Annual Review of Physiology*, 65, 401-427.
- Rüsch, N., Tebartz van Elst, L.T., Ludaescher, P., Wilke, M., Huppertz, H.J., Thiel, T., Schmahl, C., Bohus, M., Lieb, K., Hesslinger, B., Hennig, J., & Ebert, D.** (2003). A voxel-based morphometric MRI study in female patients with borderline personality disorder. *Neuroimage*, 20, 385-392.
- Rüsch, N., Weber, M., Il'yasov, K.A., Lieb, K., Ebert, D., Hennig, J., & Tebartz van Elst, L.** (2007). Inferior frontal white matter microstructure and patterns of psychopathology in women with borderline personality disorder and comorbid attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuroimage*, in Druck.
- Russell, V.A., Oades, R.D., Tannock, R., Killeen, P.R., Auerbach, J.G., Johansen, E.B., Sagvolden, T.** (2006). Response variability in attention deficit hyperactivity disorder: a neuronal and glial energetics hypothesis. *Behavioral and Brain Functions*, 2, 30.
- Sachs, G.S., Baldassano, C.F., Truman, C.J., & Guille, C.** (2000). Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with early- and late-onset bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, 157, 466-468.
- Schmahl, C. & Bremner, J.D.** (2006). Neuroimaging in borderline personality disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 40, 419-427.
- Schmahl, C., Elzinga, B.M., Vermetten, E., Sanislow, C., McGlashan, T.H., & Bremner, J.D.** (2003b). Neural correlates of memories of abandonment in women with and without borderline personality disorder. *Biological Psychiatry*, 54, 142-151.
- Schmahl, C., Vermetten, E., Alzinga, B.M., & Bremner, J.D.** (2004). A PET study of memories

of childhood abuse in borderline personality disorder. *Biological Psychiatry*, 55, 759-765.

Schmahl, C., Vermetten, E., Elzinga, B.M., & Douglas, B.J. (2003a). Magnetic resonance imaging of hippocampal and amygdala volume in women with childhood abuse and borderline personality disorder. *Psychiatry Research*, 122, 193-198.

Schmahmann, J.D. (2004). Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 16, 367-378.

Seidman, L.J., Valera, E.M., Makris, N., Monuteaux, M.C., Boriell, D.L., Kelkar, K., Kennedy, D.N., Caviness, V.S., Bush, G., Aleardi, M., Faraone, S.V., & Biederman, J. (2006). Dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex volumetric abnormalities in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder identified by magnetic resonance imaging. *Biological Psychiatry*, 60, 1071-1080.

Semmler, W. (2002a). Grundlagen der MRT und MRS. Einleitende Übersicht. In M. Reise, W. Semmler (Eds.). *Magnetresonanztomographie* (3.Aufl., S. 4-6). Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag

Semmler, W. (2002b). Klinische MR-Spektroskopie. In M. Reise, W. Semmler (Eds.). *Magnetresonanztomographie* (3.Aufl., S. 1001-1036). Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag

Sheehan D.V., Lecrubier Y., Harnett-Sheehan K., Amorim P., Janavs J., Weiller E., Hergueta T., Baker R., & Dunbar G. (1998). The mini international neuropsychiatric interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59, 22-33.

Siever, L.J. & Trestman, R.L. (1993). The serotonin system and aggressive personality disorder. *International Journal of Clinical Psychopharmacology*, 8, 33-39.

Skodol, A.E. & Bender, D.S. (2003). Why are women diagnosed borderline more than men. *Psychiatric Quarterly*, 74, 349-360.

Skodol, A.E., Gunderson, J.G., Pfohl, B., Widiger, T.A., Livesley, W.J., & Siever, L.J. (2002a). The borderline diagnosis I: psychopathology, comorbidity and personality structure. *Biological Psychiatry*, 51, 936-950.

Skodol, A.E., Siever, L.J., Livesley, W.J., Gunderson, J.G., Pfohl, B., & Widiger, T.A. (2002b). The borderline diagnosis II: biology, genetics and clinical course. *Biological Psychiatry*, 51, 951-963.

Snyder, S., Pitts, Jr. W.M., & Gustin, Q. (1983). CT scans of patients with borderline personality disorder. *American Journal of Psychiatry*, 140, 272.

- Sobanski, E. & Alm, B.** (2004). Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Erwachsenen. Ein Überblick. *Nervenarzt*, 75, 697-716.
- Soloff, P.H., Fabio, A., Kelly, T.M., Malone, K.M., & Mann, J.J.** (2005). High-lethality status in patients with borderline personality disorder. *Journal of Personality Disorders*, 19, 386-399.
- Soloff, P.H., Lynch, K.G., & Kelly, T.M.** (2002). Childhood abuse as a risk factor for suicidal behavior in borderline personality disorder. *Journal of Personality Disorders*, 16, 201-214.
- Soloff, P.H., Meltzer, C.C., Greer, P.J., Constantine, D., & Kelly, T.M.** (2000). A fenfluramine-activated FDG-PET study of borderline personality disorder. *Biological Psychiatry*, 47, 540-547.
- Soloff, P.H., Meltzer, C.C., Becker, C., Greer, P.J., Kelly, T.M., & Constantine, D.** (2003). Impulsivity and prefrontal hypometabolism in borderline personality disorder. *Psychiatry Research*, 123, 153-163.
- Sowell, E.R., Thompson, P.M., Welcome, S.E., Henkenius, A.L., Toga, A.W., & Peterson, B.S.** (2003). Cortical abnormalities in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet*, 362, 1699-1707.
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., & Lushene, R. E.** (1970). Manual for the state-trait anxiety inventory. Palo Alto, Kalifornien: Consulting Psychologists Press.
- Srinivasan, R., Sailasuta, N., Hurd, R., Nelson, S., & Pelletier, D.** (2005). Evidence of elevated glutamate in multiple sclerosis using magnetic resonance spectroscopy at 3T. *Brain*, 128, 1016-1025.
- Taylor, E., Chadwick, O., Heptinstall, E., & Danckaerts, M.** (1996). Hyperactivity and conduct problems as risk factors for adolescent development. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 35, 1213-1226.
- Tebartz van Elst, L., Hesslinger, B., Thiel, T., Geiger, E., Haegele, K., Lemieux, L., Lieb, K., Bohus, M., Hennig, J., & Ebert, D.** (2003). Frontolimbic brain abnormalities in patients with borderline personality disorder: a volumetric magnetic resonance imaging study. *Biological Psychiatry*, 54, 163-71.
- Tebartz van Elst, L., Thiel T., Hesslinger B., Lieb K., Bohus M., Hennig J., & Ebert, D.** (2001): Subtle prefrontal neuropathology in a pilot magnetic resonance spectroscopy study in patients with borderline personality disorder. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience* 13, 511-514.
- Tebartz van Elst, L., Valerius, G., Büchert, M., Thiel, T., Rüscher, N., Bubl, E., Hennig, J., Ebert, D., & Olbrich, H.M.** (2005). Increased prefrontal and hippocampal glutamate concentration in schizophrenia: evidence from a magnetic resonance spectroscopy study. *Biological Psychiatry*, 58, 724-730.

- Théberge, J., Al-Semaan, Y., Williamson, P.C., Menon, R.S., Neufeld, R.W., Rajakumar, N., Schaefer, B., Densmore, M., & Drost, D.J.** (2003). Glutamate and glutamine in the anterior cingulate and thalamus of medicated patients with chronic schizophrenia and healthy comparison subjects measured with 4.0-T proton MRS. *American Journal of Psychiatry*, 160, 2231-2233.
- Théberge, J., Bartha, R., Drost, D.J., Menon, R.S., Malla, A., Takhar, J., Neufeld, R.W., Rogers, J., Pavlosky, W., Schaefer, B., Densmore, M., Al-Semaan, Y., & Williamson, P.C.** (2002). Glutamate and glutamine measured with 4.0 T proton MRS in never treated patients with schizophrenia and healthy volunteers. *American Journal of Psychiatry*, 159, 1944-1946.
- Torgersen S., Kringlen E., & Cramer V.** (2001). The prevalence of personality disorders in a community sample. *Archives of General Psychiatry*, 58, 590-596.
- Torgersen, S., Lygren, S., Øien, P.A., Skre, I., Onstad, S., Edvardsen, J., Tambs, K., & Kringlen, E.** (2000). A twin study of personality disorders. *Comprehensive Psychiatry*, 41, 416-425.
- Turner, B.M., Paradiso, S., Marvel, C.L., Pierson, R., Boles Ponto, L.L., Hichwa, R.D., & Robinson, R.G.** (2007). The cerebellum and emotional experience. *Neuropsychologia*, 45, 1331-1341.
- Ursano, R.J. & Fullerton, C.S.** (1999). Posttraumatic stress disorder: cerebellar regulation of psychological, interpersonal, and biological responses to trauma? *Psychiatry*, 62, 325-328.
- Vaidya, C.J., Bunge, S.A., Dudukovic, N.M., Zalecki, C.A., Elliott, G.R., & Gabrieli, J.D.** (2005). Altered neural substrates of cognitive control in childhood ADHD: evidence from functional magnetic resonance imaging. *American Journal of Psychiatry*, 162, 1605-1613.
- van den Bosch, R.J., Rombouts, R.P., & van Asma, M.J.O.** (1996). What determines continuous performance task performance? *Schizophrenia Bulletin*, 22, 643-651.
- Wagner, M., Kathmann, N., & Engel, R.R.** (1992). Experimentelle Verfahren zur Aufmerksamkeitsprüfung (EVA): CPT (Version 7) und SAT (Version 6.1).
- Ward, M.F., Wender, P.H., & Reimherr, F.W.** (1993). The Wender Utah Rating Scale: an aid in the retrospective diagnosis of childhood attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry*, 150, 885-890.
- Watson, S., Chilton, R., Fairchild, H., & Whewell, P.** (2006). Association between childhood trauma and dissociation among patients with borderline personality disorder. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 40, 478- 481.
- Weltgesundheitsorganisation** (1992). Internationale Klassifikation psychischer Störungen, ICD-10. Bern: Verlag Hans Huber
- Wender, P.H.** (1995). Attention deficit hyperactivity disorder in adults. Oxford: Oxford University

Press.

- Wender, P.H.** (1972). The minimal brain dysfunction syndrome in children. I. The syndrome and its relevance for psychiatry. II. A psychological and biochemical model for the syndrome. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 155, 55-71.
- Widiger, T.A. & Weissman, M.M.** (1991). Epidemiology of borderline personality disorder. *Hospital and Community Psychiatry*, 42, 1015-1021.
- Wilson, S.T., Fertuck, E.A., Kvitel, A., Stanley, M.C., & Stanley, B.** (2006). Impulsivity, suicidality and alcohol use disorders in adolescents and young adults with borderline personality disorder. *International Journal of Adolescent Medicine and Health*, 18, 189-196.
- Wolf, I., Tost, H., Ruf, M., Schmidt, M.H., & Ende, G.** (2005). Bildgebende Darstellung neurokognitiver Dysfunktionen bei der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. *Der Radiologe*, 45, 169-177.
- Yeo, R.A., Hill, D.E., Campbell, R.C., Vigil, J., & Brooks, W.M.** (2000). Developmental instability and working memory ability in children: a magnetic resonance spectroscopy investigation. *Developmental Neuropsychology*, 17, 143-159.
- Yeo, A.R., Hill, D.E., Campbell, R.C., Vigil, J., Petropoulos, H., Hart, B., Zamora, L., & Brooks, W.M.** (2003). Proton magnetic resonance spectroscopy investigation of the right frontal lobe in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 42, 303-310.
- Zametkin, A.J., Nordahl, T.E., Gross, M., King, A.C., Semple, W.E., Rumsey, J., Hamburger, S., & Cohen, R.M.** (1990). Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. *New England Journal of Medicine*, 323, 1361-1366.
- Zanarini, M.C., Frankenburg, F.R., DeLuca, C.J., Hennen, J., Khera, G.S., & Gunderson, J.G.** (1998a) The pain of being borderline: dysphoric states specific to borderline personality disorder. *Havard Review of Psychiatry*, 6, 201-207.
- Zanarini, M.C., Frankenburg, F.R., Dubo, E.D., Sickel, A.E., Trikha, A., Levin, A., & Reynolds, V.** (1998b). Axis I comorbidity of borderline personality disorder. *American Journal of Psychiatry*, 155, 1733-1739.
- Zanarini, M.C., Frankenburg, F.R., Dubo, E.D., Sickel, A.E., Trikha, A., Levin, A., & Reynolds, V.** (1998c). Axis II comorbidity of borderline personality disorder. *Comprehensive Psychiatry*, 39, 296-302.
- Zanarini, M.C., Frankenburg, F.R., Hennen, J., Reich, D.B., & Silk, K.R.** (2006b). Prediction of the 10-year course of borderline personality disorder. *American Journal of Psychiatry*, 163, 827-832.

- Zanarini, M.C., Frankenburg, F.R., Ridolfi, M.E., Jager-Hyman, S., Hennen, J., & Gunderson, J.G.** (2006a). Reported childhood onset of self-mutilation among borderline patients. *Journal of Personality Disorders*, 20, 9-15.
- Zanarini M., Gunderson J.G., Frankenburg F.R., & Chauncey D.L.** (1989). The revised diagnostic interview for borderline: discriminating borderline personality disorder from other axis II disorders. *Journal of Personality Disorders*, 3, 10-18.
- Zanarini, M.C., Gunderson, J.G., & Frankenburg, F.R.** (1990). Cognitive features of borderline personality disorder. *American Journal of Psychiatry*, 147, 57-63.
- Zanarini, M.C., Williams, A.A., Lewis, R.E., Reich, R.B., Vera, S.C., Marino, M.F., Levin, A., Yong, L., & Frankenburg, F.R.** (1997). Reported pathological childhood experiences associated with the development of borderline personality disorder. *American Journal of Psychiatry*, 154, 1101-1106.
- Zanarini, M.C., Yong, L., Frankenburg, F.R., Hennen, J., Reich, D.B., Marino M.F., & Vujanovic, A.A.** (2002). Severity of reported childhood sexual abuse and its relationship to severity of borderline psychopathology and psychosocial impairment among borderline inpatients. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 190, 381-387.

8 Lebenslauf

PERSÖNLICHE ANGABEN:

Name: Miriam Marie-Anna Boeker (geb. Schulte)
Geboren: 13.04.1981 in Bad Friedrichshall
Anschrift: Dunantstr. 3, 79110 Freiburg
Familienstand: verheiratet seit 20.09.2003 mit Tim-Tajai Boeker,
Medizinstudent im Praktischen Jahr

SCHULISCHER WERDEGANG UND STUDIUM:

1991-2000 Albert-Schweitzer-Gymnasium Neckarsulm
06/2000 Abitur
2000-2002 Vorklinisches Studium der Humanmedizin an der Ruprecht-Karls-Universität
Heidelberg
12/2000 Aufnahme in die Studienstiftung des deutschen Volkes
09/2002 Ärztliche Vorprüfung
10/2002 Beginn des klinischen Studiums der Humanmedizin an der Albert-Ludwigs-
Universität Freiburg im Breisgau
08/2003 Erstes Staatsexamen
04/2006 Zweites Staatsexamen
04/2006-04/2007 Praktisches Jahr am St. Josefskrankenhaus Freiburg
(Wahlfach Gynäkologie und Geburtshilfe)
05/2007 Drittes Staatsexamen

DISSERTATION:

10/2003 Klinisch-experimentelle Dissertation in der Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie
des Universitätsklinikums Freiburg

FAMULATUREN:

02/2003 Praxis J. Parpart, Facharzt für Allgemeinmedizin, Einbeck
02/2004 Praxis Dr. med. T. Boeker, Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe, Mannheim
03/2004 Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Diakoniekrankenhauses Freiburg
08/2004 Abteilung für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Freiburg
02/2005 Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe des Kalafong Hospital, Pretoria,
Südafrika
08/2005 Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe der St. Hedwig-Klinik, Mannheim

9 Danksagung

Herzlich bedanken möchte ich mich bei allen, die mir geholfen haben, diese Arbeit zu erstellen und zu vollenden.

Ich danke meinem Betreuer Dr. Nicolas Rüsç, der stets bereit war, mir Rat und Hilfe zu bieten, für sein Engagement. Er war jederzeit erreichbar, freundlich und geduldig und hatte immer ein offenes Ohr für Fragen und Probleme.

Besonderer Dank gilt auch meinem Doktorvater Prof. Dr. Ludger Tebatz van Elst, dessen fachliche Kompetenz und großes Engagement die Studie stets vorantrieben. Herzlichen Dank für die Übernahme der Erstkorrektur.

Für die Übernahme der Zweitkorrektur danke ich vielmals Frau PD Dr. Almut Zeeck.

Viele meiner Freundinnen und Bekannten nahmen als Kontrollprobandinnen an der Studie teil, wofür ich ihnen hiermit herzlich danken möchte. Gleiches gilt für die Patientinnen des Borderline-Projektes. Ohne ihre Bereitschaft, Zeit und Mühen für die Untersuchungen und teilweise weiten Fahrten zu investieren, wäre die Studie nicht zustande gekommen.

Für die gute Zusammenarbeit, sein Engagement und seine Hilfsbereitschaft danke ich Matthias Weber.

Bei Computerfragen und -problemen konnte ich mich jederzeit an Bernd Tritschler und Bernd Feige wenden, wofür ich mich ebenfalls herzlich bedanke.

Dr. Martin Büchert danke ich, dass er seine große Erfahrung in der MR-Spektroskopie zur Verfügung stellte, um die Studie von technischer und physikalischer Seite her zu begleiten. Dr. Kamil Il'yasov gilt mein Dank für die große Hilfe bei der Durchführung der MR-Aufnahmen.

Ich danke meinem Mann, der mir in Höhen und Tiefen liebevoll zur Seite steht, für seine wertvolle Unterstützung und meinen Freunden, die mich begleitet und immer wieder ermutigt haben.

Während meines gesamten Studiums haben meine Eltern mich in jeglicher Hinsicht unterstützt. Ihr Rat, ihre Hilfe und Liebe sind mir von unschätzbarem Wert, und ich möchte mich an dieser Stelle von Herzen bei ihnen bedanken.