

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. F. Hohagen

**Funktionen der Hypothalamus-Hypophysen-
Nebennierenrinden-Achse bei traumatisierten
Patientinnen mit Borderline-Persönlichkeitsstörung und
ihre Beziehungen zur Psychopathologie**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

- Aus der Medizinischen Fakultät -

Vorgelegt von

Bettina Adam

aus Hamburg

Lübeck 2006

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Martin Driessen

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Werner Kern

Tag der mündlichen Prüfung: 06.07.2007

Zum Druck genehmigt: Lübeck, den 06.07.2007

gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach
-Dekan der Medizinischen Fakultät-

Vorwort

Im Rahmen des Projektes PERTRA (Personality and Traumatization) wurden an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Medizinischen Universität zu Lübeck von November 1997 bis April 2000 Patientinnen mit Borderline-Persönlichkeitsstörung untersucht, die sich mindestens einmal in stationärer Behandlung befunden hatten. Dabei wurden Teile dieses Projektes von der DFG gefördert. Das Forschungsprojekt umfasste die MRT-gestützte Volumenbestimmung spezieller Hirnareale, neuropsychologische Diagnostik und die Erfassung psychoendokriner Parameter, jeweils unter Berücksichtigung der Bewertung einer Traumatisierung in der Kindheit und einer ggf. zusätzlich vorliegenden Posttraumatischen Belastungsstörung.

Die in das Gesamtprojekt eingegliederte Untersuchung psychoendokriner Parameter ist Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit. Meine Aufgabe innerhalb der Studie bestand in der Rekrutierung von Kontrollprobandinnen, der Zusammenstellung von Patientinnen- und Kontrollgruppe nach den Parallelisierungskriterien, der Anleitung zum Ausfüllen der verschiedenen Fragebögen, der Durchführung der Blutentnahmen und Urinsammlungen bei den psychoendokrinen Untersuchungen sowie der Dateneingabe und -auswertung.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	8
2	Stand der Forschung	10
2.1	Relevante psychische Störungen	10
2.1.1	Major Depressive Disorder (MDD).....	10
2.1.2	Posttraumatische Belastungsstörung (PTSD = Posttraumatic Stress Disorder) ...	10
2.1.3	Borderline Persönlichkeitsstörung (BPD = Borderline Personality Disorder)	11
2.2	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse)	14
2.2.1	Grundlagen	14
2.2.2	HPA-Achse unter Stresseinwirkung.....	18
2.2.3	Änderungen der HPA-Achse bei ausgewählten psychiatrischen Störungen ...	20
3	Ziele und Fragestellungen.....	25
4	Methoden.....	27
4.1	Untersuchungsablauf, Rekrutierung der Patienten und Kontrollprobanden.....	27
4.2	Ein- und Ausschlusskriterien.....	28
4.3	Erhebungsinstrumente	28
4.3.1	Basisbogen.....	28
4.3.2	Psychiatrische und psychologische Tests	29
4.3.2.1	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV (SKID)	29
4.3.2.2	State-Trait-Angstinventar (STAI).....	30
4.3.2.3	Beck Depressionsinventar (BDI).....	31
4.3.2.4	Childhood-Trauma-Questionnaire (CTQ)	31
4.3.2.5	Instrumente zur Beurteilung von Alkoholmissbrauch/-abhängigkeit.....	32
4.3.3	Biologische Parameter	33
4.3.3.1	Klinische Laborparameter (Kontrollvariablen)	33
4.3.3.2	Basaler Cortisolspiegel aus 12h-Urin (12h-basal-Cortisol)	33
4.3.3.3	Modifizierter Dexamethason-Hemmtest (DxmHT)	34
4.3.3.4	Trier Social Stress Test (TSST).....	35
4.3.3.5	Radioimmunoassays (RAI) zur Cortisol- bzw. ACTH-Bestimmung.....	36
4.4	Statistik	39

5	Stichproben	40
5.1	Stichprobenbeschreibung.....	40
5.2	Untergruppe für ACTH-Bestimmung beim TSST und DxmHT.....	42
6	Ergebnisse	45
6.1	Psychiatrische und psychologische Tests	45
6.1.1	SKID-I (Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV, Achse I)	45
6.1.2	SKID-II (Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV, Achse II).....	45
6.1.3	STAI (State-Trait-Angstinventar).....	47
6.1.4	BDI (Beck Depressionsinventar).....	47
6.1.5	Childhood-Trauma-Questionnaire (CTQ).....	48
6.1.6	Korrelationen zwischen den psychiatrischen und psychologischen Tests	49
6.1.7	Alkoholmissbrauch/-abhängigkeit.....	49
6.2	Biologische Parameter	52
6.2.1	Klinische Laborparameter (Kontrollvariablen)	52
6.2.2	12h-basal-Cortisol	53
6.2.3	Modifizierter Dexamethason-Hemmtest (DxmHT)	54
6.2.3.1	Cortisol im DxmHT.....	54
6.2.3.2	ACTH im DxmHT.....	55
6.2.4	Trier Social Stress Test (TSST).....	57
6.3	Zusammenhang von biologischen und psychiatrisch-psychologischen Tests.....	60
6.3.1	12h-basal-Cortisol	60
6.3.2	Modifizierter Dexamethason-Hemmtest (DxmHT)	61
6.3.3	Trier Social Stress Test (TSST).....	61
6.3.4	Biologische Parameter und PTSD	61
6.3.5	Biologische Parameter und Traumatisierung in der Kindheit (CTQ).....	62
7	Diskussion.....	63
7.1	Methodendiskussion	63
7.1.1	Parallelisierung	63
7.1.2	Charakterisierung der Stichprobe	63
7.1.3	Untersuchungen der HPA-Achsen-Funktion.....	66

7.2	Ergebnisdiskussion	66
7.2.1	Klinische Laborparameter	66
7.2.2	12h-basal-Cortisol	66
7.2.3	Modifizierter Dexamethason-Hemmtest (DxmHT)	67
7.2.4	Trier Social Stress Test (TSST).....	68
7.2.5	Gesamtbetrachtung der Ergebnisse biologischer Parameter und psychiatrischer/psychologischer Tests	70
8	Zusammenfassung	73
9	Literaturverzeichnis	76
10	Anhang.....	85

Abkürzungen

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
BDI	Beck Depressionsinventar
BPD	Borderline Personality Disorder (Borderline Persönlichkeitsstörung)
CBG	Corticosteroid-Binding-Globulin
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
CTQ	Childhood-Trauma-Questionnaire
DSM	Diagnostisches und Statistisches Manual psychischer Störungen
DxmHT	Dexamethason-Hemmtest
GPDH	Glycerolphosphatdehydrogenase
GR	Glucocorticoidrezeptoren
HPA	Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden Achse)
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (WHO)
LAST	Lübecker Alkoholismus-Screening-Test
MDD	Major Depressive Disorder
MR	Mineralocorticoidrezeptoren
β-MSH	β-Melanozytenstimulierendes Hormon
NNR	Nebennierenrinde
POMC	Pro-Opiomelanocortin
PTSD	Posttraumatic Stress Disorder (Posttraumatische Belastungsstörung)
RIA	Radioimmunoassay
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview (für DSM IV)
STAI	State-Trait-Angstinventar
TSST	Trier Social Stress Test
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

Es ist bekannt, dass viele psychiatrische Erkrankungen mit charakteristischen pathophysiologischen Veränderungen einhergehen, die u.a. die Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse = Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis) betreffen. In diesem Zusammenhang wurde u.a. bei Patienten mit Depressionen (MDD = Major Depressive Disorder) ein erhöhter basaler Cortisolspiegel und eine reduzierte negative Rückkopplung im Dexamethason-Hemmtest (DxmHT) nachgewiesen (Stokes und Sikes 1987, Gold et al. 1988).

Mit einer modifizierten Form des DxmHTs (Low-dose DxmHT) wurde in der Arbeitsgruppe um Yehuda (1993a,b) festgestellt, dass Patienten mit einer posttraumatischen Belastungsstörung (PTSD = Posttraumatic Stress Disorder) auch auf eine geringe Dosis Dexamethason (0,5mg) mit einer starken Suppression des Cortisolspiegels reagierten, während bei Gesunden eine schwächere Reaktion nachweisbar war. Die Cortisolkonzentration im 24h-Sammelurin war bei PTSD-Patienten erniedrigt (Yehuda et al. 1990). Da zwischen dem Krankheitsbild der PTSD und der Borderline-Persönlichkeitsstörung (BPD = Borderline Personality Disorder) symptomatische Überschneidungen existieren (Gunderson und Sabo 1993), sind ähnliche Ergebnisse bei BPD-Patienten zu vermuten.

Eine Reihe von Studien mit dem DxmHT bei Patienten mit BPD erbrachte keine signifikanten Ergebnisse (De la Fuente und Mendlewicz 1996). Eine fehlende Suppression im DxmHT bei einigen Patienten mit BPD war dabei möglicherweise darauf zurückzuführen, dass häufig zusätzlich eine depressive Störung bestand, wobei die Stellung bzw. der Ausschluss dieser Diagnose bei einem Teil der Arbeiten nicht erfolgt war (De la Fuente und Mendlewicz 1996). Neuere Untersuchungen zeigten bei BPD-Patienten ohne affektive Störung im Low-dose DxmHT einen höheren Anteil an Cortisol-Suppressoren (Carrasco et al. 2003). Lieb et al. (2004) fanden demgegenüber eine größere Anzahl an Probanden mit fehlender Suppression in der BPD-Gruppe. Kahl et al. (2005, 2006) zeigten eine Korrelation der HPA-Achsen-Funktion mit einer MDD, jedoch nicht mit einer zusätzlich vorhandenen BPD.

Neben dem DxmHT und der Bestimmung des basalen Cortisolwertes im 12h-Sammelurin kam innerhalb der vorliegenden Studie mit dem Trier Social Stress Test (TSST, Kirschbaum et al. 1993) ein Instrument zur Anwendung, welches die Funktion der HPA-Achse unter psychosozialer Stress-Belastung prüft. Bisher wurden nur wenige Untersuchungen dieser Art bei Patienten mit Depressionen durchgeführt. Dabei konnten Young et al. (2000) unter Anwendung des TSST keinen Unterschied des Cortisol-Anstiegs nach Belastung zwischen Patienten mit MDD und Gesunden feststellen. Ergebnisse des TSST bei Patienten mit einer diagnostizierten PTSD oder BPD liegen nicht vor. Untersuchungsergebnisse von Elzinga et al. (2003b) zeigten jedoch, dass traumatisierte Personen mit PTSD gegenüber traumatisierten Personen ohne PTSD in individuell relevanten Stress-Situationen mit einem stärkeren Anstieg des Cortisols reagierten. Von Heim et al. (2000) wurde festgestellt, dass Frauen, die in ihrer Kindheit sexuell missbraucht worden waren, im Rahmen des TSST mit einem stärkeren ACTH-Anstieg reagieren als Kontrollprobandinnen ohne Missbrauch in der Vorgeschichte. Dabei war der Unterschied besonders groß, wenn zusätzlich depressive und Angstsymptome vorlagen. In Tierversuchen (Marti et al. 2001) fiel auf, dass die Aktivität der HPA-Achse bei erneuter Stressexposition schneller auf den Basiswert abfiel als bei der ersten Exposition.

Eine Überprüfung der Funktion der HPA-Achse bei Patienten mit BPD sollte also einerseits eine gleichzeitig vorliegende depressive Symptomatik, andererseits eine ggf. zusätzlich vorhandene PTSD berücksichtigen.

2 Stand der Forschung

2.1 Relevante psychische Störungen

Da die Ergebnisse dieser Studie bei BPD in Beziehung zu Untersuchungen bei PTSD und MDD gesetzt werden sollten, werden im Folgenden alle drei Krankheitsbilder hinsichtlich der Klassifikation und charakteristischer Symptomatik kurz erläutert.

2.1.1 Major Depressive Disorder (MDD)

Die Major Depression Disorder (MDD) gehört zu den affektiven Störungen, welche krankhafte Änderungen der Stimmungslage umfassen (Kaplan et al. 2000). Dabei bezeichnet der Begriff „Depression“ eine gedrückte Stimmung, die in der Regel mit Interessenverlust, Freudlosigkeit und Antriebsminderung einhergeht. Ca. 2/3 der affektiven Psychosen sind unipolare Depressionen (nur depressive Phasen) und 1/3 bipolare affektive Psychosen (depressive und manische Phasen im Wechsel). Unipolare Manien d.h. ausschließlich manische Phasen sind sehr selten (Dilling 1997a). Die MDD entspricht einer unipolaren Depression mit episodisch auftretenden depressiven Störungen (Kaplan et al. 2000). Der Begriff MDD an sich entstammt der DSM-Klassifizierung (DSM-IV, American Psychiatric Association 1994), wobei dort im Kapitel „Depressive Störungen“ zwischen einer Einzelepisode (296.2x) und einer rezidivierenden MDD (296.3x) unterschieden wird. Dieses entspricht den Kapiteln F32 („Depressive Episode“) bzw. F33 („Rezidivierende depressive Episode“) in der ICD-10 (Dilling et al. 1999). In beiden Klassifikationssystemen enthalten die genannten Kapitel Unterteilungen von unipolar depressiven Störungen, während bipolare affektive Störungen bzw. manische Episoden in eigenen Kapiteln abgegrenzt sind. Da in der vorhandenen Literatur über Studien mit depressiven Patienten überwiegend der DSM-Begriff der „MDD“ verwandt wird, wird er auch in der vorliegenden Arbeit eingesetzt.

2.1.2 Posttraumatische Belastungsstörung (PTSD = Posttraumatic Stress Disorder)

Unter einer PTSD versteht man „eine verzögerte oder protrahierte Reaktion auf ein belastendes Ereignis oder eine Situation außergewöhnlicher Bedrohung oder katastrophenartigen Ausmaßes (z.B. Katastrophen durch Naturereignisse oder von Menschen verursacht, Kampfhandlungen, schwerer Unfall, Vergewaltigung, Terrorismus)“

(Dilling 1997b). Dabei treten im Rahmen der Erkrankung, die mit einer Latenz von Wochen und Monaten nach der traumatisierenden Situation beginnt, u.a. folgende Symptome auf: Wiederholtes Erleben des Traumas in sich aufdrängenden Erinnerungen oder Träumen, ein Gefühl des Betäubtseins und emotionaler Stumpfheit, Gleichgültigkeit gegenüber anderen, ein Vermeidungsverhalten gegenüber Situationen, die Erinnerungen an das Trauma wachrufen könnten, Zustände von Übererregbarkeit, Schreckhaftigkeit und Schlaflosigkeit (Dilling 1997b, Deister 1996a). Die genannten Symptome einer PTSD finden sich sowohl in den Diagnosekriterien ICD-10 (F43.1) als auch im DSM-IV (309.81) in vergleichbaren Formulierungen. Als zeitliches Kriterium geben sowohl die ICD-10 als auch das DSM-IV einen Beginn der Erkrankung spätestens 6 Monate nach dem Trauma an. Das DSM-IV fordert zusätzlich eine Dauer der Erkrankung von mindestens einem Monat. Die Zuordnung innerhalb der beiden Klassifikationssysteme ist unterschiedlich. Während in der ICD-10 die PTSD zusammen mit den Anpassungsstörungen ein eigenes Kapitel bildet (F43), werden im DSM-IV nur die Anpassungsstörungen in einem eigenen Kapitel aufgeführt, während die PTSD den Angststörungen zugeordnet wurde (Deister 1996a).

2.1.3 **Borderline Persönlichkeitsstörung (BPD = Borderline Personality Disorder)**

Als **Persönlichkeitsstörung im Allgemeinen** bezeichnet man eine Persönlichkeitsstruktur mit besonders ausgeprägten und akzentuierten Merkmalen (Persönlichkeitszügen), die zu ernsthaftem Leidensdruck, Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit und Konflikten führen kann (Dilling 1997c, Tölle 1999). Wichtige Kriterien für die Diagnose sind die Dominanz eines bestimmten Merkmals, die relevante Störung des subjektiven Befindens, der sozialen Anpassung oder der beruflichen Leistungsfähigkeit, die Stabilität (Dauerhaftigkeit) der Störung und die Auswirkung auf vielfältige Bereiche des alltäglichen Lebens (Möller et al. 1996). Für die Prävalenz von Persönlichkeitsstörungen finden sich unterschiedliche Angaben mit regionalen Unterschieden. Im ländlichen Bereich wurde von Dilling (1981) eine Prävalenz von 0,7% ermittelt, in einer Großstadt von Schepank et al. (1984) 5,5%. Internationale Studien ergaben Ergebnisse für die Prävalenz von Persönlichkeitsstörungen von durchschnittlich 5-10% (Hinterhuber und Fleischhacker 1997).

In der ICD-10 werden 9, im DSM-IV 11 spezifische Persönlichkeitsstörungen, genannt, wobei Überlappungen zwischen den einzelnen Typen der Persönlichkeitsstörung häufig

sind (Hinterhuber und Fleischhacker 1997). Im DSM-IV erfolgt die Klassifikation auf der Achse II.

Die **Borderline Persönlichkeitsstörung (BPD)** wird in der ICD-10 und dem DSM-IV unterschiedlich operationalisiert. In der ICD-10 findet man sie als Unterform der „Emotional instabilen Persönlichkeitsstörung“ (F60.3), die in einen „impulsiven Typ“ (F60.30) und einen „Borderline Typ“ (F60.31) unterteilt wird. Im DSM-IV erscheint im Kapitel „Persönlichkeitsstörungen“ nur die BPD, während die dem „impulsiven Typ“ entsprechende Störung z.T. als „intermittierend explosive Störung“ den Impulskontrollstörungen zugeordnet wird.

Der Begriff „Borderline“ wurde zunächst gewählt, weil die Erkrankung weder den Psychosen, noch den Neurosen eindeutig zugeordnet werden konnte und sie sich sozusagen im Grenzgebiet dieser beiden Krankheitsfelder befand (Tölle 1999).

Die BPD ist vorwiegend durch eine Instabilität charakterisiert, die das eigene Selbstbild, die inneren Ziele und die subjektiven Präferenzen betreffen kann (Deister 1996b). Diese Instabilität äußert sich u.a. in zwischenmenschlichen Beziehungen, die intensiv sein können, aber rasch wechseln (Hinterhuber und Fleischhacker 1997). Außerdem kommt es zu potentiell selbstschädigendem Verhalten, Suizidandrohungen und Suizidversuchen. Innerseelisch steht diesen extremen Verhaltensweisen häufig ein chronisches Gefühl der Leere oder Langeweile gegenüber (Deister 1996b). Zusammenfassend werden im DSM-IV folgende Kriterien dargestellt, von denen fünf für die Diagnosestellung erfüllt sein müssen:

BPD-Symptome

- verzweifelte Versuche, Verlassenwerden zu vermeiden
- Wechsel zwischen Idealisierung und Abwertung im zwischenmenschlichen Bereich
- Identitätsstörung (instabiles Selbstbild, instabile Selbstwahrnehmung)
- Impulsives Verhalten mit potentiell selbstschädigenden Handlungen
- wiederholte suizidale Handlungen, Suizidandrohungen oder selbstverletzendes Verhalten
- affektive Instabilität
- chronisches Gefühl der inneren Leere

- unangemessene, heftige, schwer kontrollierbare Wut
- vorübergehende, stressabhängige paranoide Vorstellungen oder eindeutige dissoziative Symptome

Die Erkrankung kommt häufiger bei Frauen als bei Männern vor (Tölle 1999). In zahlreichen Untersuchungen wurde bei BPD-Patienten ein gehäuftes Auftreten von Traumata und Vernachlässigung in der Kindheit gefunden (Sabo 1997). Eine Studie von Herman et al. (1989) ergab bei 71% der BPD-Patienten körperliche Misshandlung in der Kindheit, bei 68% sexuellen Missbrauch. 62% waren zu Hause Zeuge von schwerer Gewalt geworden.

Abgrenzung zwischen BPD und PTSD

Dieses häufige Auftreten von Traumata in der Lebensgeschichte von BPD-Patientinnen führte zu der Überlegung, ob die BPD eine besondere Form der PTSD sei (Gunderson und Sabo 1993). Bekräftigt wurde diese Überlegung durch die bei beiden Krankheiten auftretende Instabilität als charakteristisches Kriterium (Gunderson und Sabo 1993). Die Überlegung wurde aber nachfolgend als unwahrscheinlich dargestellt, da bei einem Teil der BPD-Patienten kein Kindheitstrauma nachgewiesen werden konnte und andererseits gleichartige Traumata zu einer normalen Entwicklung ohne BPD führen können (Gunderson 1994).

Desweiteren kann es im Rahmen einer PTSD zu einer „andauernden Persönlichkeitsänderung nach Extremlastung“ (ICD-10, F62.0) kommen, die mit einer Persönlichkeitsstörung, die sich definitionsgemäß von der Kindheit an entwickelt, verwechselt werden kann (Gunderson und Sabo 1993).

Unterschiedliche Angaben gibt es zu der Fragestellung, wieviele BPD-Patienten gleichzeitig die Kriterien einer PTSD erfüllen. Nach Swartz et al. (1990) ist dies bei ca. einem Drittel der BPD-Patienten der Fall, Spitzer et al. (2000) berichten von 67%.

Als weitere **Komorbiditäten** finden sich u.a. bei 85% der BPD-Patientinnen affektive Störungen (Prasad et al. 1990), bei 67% Alkohol- oder Drogenmissbrauch (Dulit et al. 1990).

Eine Studie von Zanarini et al. (1998a) zeigt, dass bei Patienten mit BPD eine höhere Komorbidität hinsichtlich weiterer Persönlichkeitsstörungen (besonders paranoid, vermeidend, dependent) besteht als bei Patienten mit anderen Persönlichkeitsstörungen.

2.2 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse)

2.2.1 Grundlagen

Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (**HPA-Achse**, Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis) stellt einen hormonellen Regelkreis dar, der für die endokrinologische Betrachtungsweise psychischer Störungen eine bedeutende Rolle spielt.

Die erste Stufe dieses Systems bildet der **Hypothalamus**. Dort wird in den parvozellulären Neuronen des Nucleus paraventricularis das Corticotropin-Releasing-Hormon (**CRH**) gebildet (Petrides 1997). Die Nervenfasern dieser Neuronen enden an den Kapillarschlingen des Portalgefäßsystems der **Hypophyse**, so dass CRH (mit den übrigen Releasing- bzw. Inhibiting-Hormonen) auf diesem kurzen Blutweg die Drüsenzellen der Adenohypophyse erreichen kann (Fleischhauer und Groscurth 1994). Über CRH-Rezeptoren werden diese Zellen zur Sekretion von adrenocorticotrophen Hormon (**ACTH**) aus Sekretgranula angeregt (Petrides 1997). Dieses glandotrope Hormon gelangt über den Blutkreislauf zu seinem Erfolgsorgan - der **Nebennierenrinde** (NNR). Dort bewirkt ACTH die Freisetzung von Glucocorticoiden (wichtigster Vertreter: Cortisol) aus den Zellen der Zona fasciculata (Wuttke 1995). Im Gegensatz zu vielen anderen sekretorischen Zellen speichern die Zellen der Nebennierenrinde keine großen Mengen des freizusetzenden Hormons. Daher ist die Sekretion unter Normalbedingungen eng gebunden an die de novo Synthese (Henry 1985). Cortisol verteilt sich – zu 90 bis 95% gebunden an das Transportprotein Transcortin, auch CBG (Corticosteroid-Binding-Globulin) genannt (Campeau 1998, nach Hammond 1990) - über den Blutweg im Körper und erfüllt so zahlreiche Funktionen. So bewirkt es über Stimulation der Glukoneogenese und des Abbaus von Proteinen eine Erhöhung des Blutzuckerspiegels, bei erhöhter körpereigener Produktion von Glucocorticoiden bzw. Applikation hoher Dosen kann es zum Auftreten einer prädiabetischen Stoffwechsellage kommen. Auch besitzen Glucocorticoide eine eiweißanabole Wirkung, so dass sie den Abbau von Muskelproteinen und der Eiweißmatrix des Knochens und damit das Auftreten einer Osteoporose bewirken können. Zusätzlich unterstützt Cortisol die Wirkung der Katecholamine, die unter

Stressbedingungen ebenfalls vermehrt ausgeschüttet werden (permissive Wirkung der Glucocorticoide). In höherer Konzentration wirken Glucocorticoide entzündungshemmend (Wuttke 1995). Biologisch aktiv ist Cortisol nur in der freien Form, welche normalerweise den geringeren Anteil am Gesamtcortisol bildet (Mendel 1989). Das Cortisol gelangt auch zum Hypothalamus bzw. zur Hypophyse, wo es über eine Hemmung der CRH-Sekretion bzw. ACTH-Biosynthese/-sekretion den Regelkreis des HPA-Systems in Form einer negativen Rückkopplung schließt.

Sowohl **CRH** als auch **ACTH** sind Polypeptidhormone, welche durch Proteolyse eines Prohormons entstehen. ACTH wird aus Pro-Opiomelanocortin (POMC) freigesetzt, welches gleichsam Prohormon des β -MSH (Melanozytenstimulierendes Hormon) und des β -Endorphins ist. CRH entsteht aus einem strukturell ähnlich aufgebautem Prohormon (Petrides 1997). Als Polypeptidhormone, welche nicht in der Lage sind, eine Lipidbarriere zu durchdringen, wirken CRH und ACTH auf plasmamembranständige Rezeptoren (Wuttke 1995). Der Abbau erfolgt durch Proteolyse in Leber und Niere (Petrides 1997).

Cortisol gehört in die Gruppe der Steroidhormone, welche aufgrund ihrer Lipophilie per Diffusion in die Zielzelle aufgenommen werden. Nach Bindung an einen im Zytoplasma gelegenen Cortisolrezeptor gelangt dieser Hormon-Rezeptor-Komplex in den Zellkern, wo er die Transkription bestimmter Gene beeinflusst (Petrides 1997). Der Transport des Cortisols im Blut erfolgt durch Bindung an das Glykoprotein Transcortin. Bei Plasmacortisolkonzentrationen von mehr als $20\mu\text{g}/100\text{ ml}$ erfolgt zusätzlich eine unspezifische Bindung an Albumin. Freies Cortisol wird nach Reduktion und Glukuronisierung in der Leber mit dem Urin ausgeschieden (Mutschler 1996).

Dem Regelkreis der HPA-Achse übergeordnet sind Anteile des zentralen Nervensystems (ZNS), welche ein Bindeglied zwischen äußeren Einflüssen bzw. emotionalen Regungen und dem endokrinologischen Geschehen bilden. Dabei gelangen Informationen über Umwelteinflüsse über das Mesencephalon, emotionale Regungen über das limbische System zum Hypothalamus (Wuttke 1995). So wird die Aktivität der hypothalamischen CRH-Neurone durch einen stressinduzierten Stimulus und einen biologischen Rhythmus reguliert. Der biologische Stimulus bewirkt eine circadiane Rhythmik, die sich über die HPA-Achse auch auf das Tagesprofil der ACTH- bzw. Cortisol-Konzentration im Plasma auswirkt (Petrides 1997). Beim gesunden, nicht gestressten Menschen findet man täglich 7

bis 10 kurz andauernde Perioden mit vermehrter CRH- und ACTH-Sekretion, welche gehäuft in den frühen Morgenstunden auftreten und eine entsprechende Erhöhung der Cortisolkonzentration bewirken. Wegen der relativ langen Plasmahalbwertszeit des Cortisols von ca. 1,7 Stunden (Mutschler 1996) kommt es durch Akkumulation zum morgendlichen Anstieg der Cortisolkonzentration (5-25µg/100ml um 8 Uhr; Petrides 1997).

Es sind zwei Typen von Rezeptoren für Corticosteroide bekannt (vgl. Tabelle 1): Rezeptoren vom Typ I (Mineralocorticoidrezeptoren, MR) und vom Typ II (Glucocorticoidrezeptoren, GR). Die Existenz dieser beiden eng verwandten Rezeptoren wurde durch die Vervielfältigung der entsprechenden DNA bestätigt (Spencer 1998). Rezeptoren vom Typ I finden sich fast ausschließlich in Neuronen des septo-hippokampalen System (CA1, CA3) und der Amygdala. Demgegenüber sind Rezeptoren vom Typ II ubiquitär im Zentralnervensystem nachweisbar – sowohl in Neuronen als auch in Gliazellen - zeigen aber ebenfalls eine besonders hohe Dichte im Hippokampus und in umliegenden temporalen Strukturen (McEwen et al. 1974, 1992, Fuxe et al. 1985, De Kloet 1991, 1995). Endogenes Corticosteroid bindet sowohl an Rezeptoren vom Typ I als auch vom Typ II, wobei die Affinität zu zentralvenösen Typ-I-Rezeptoren deutlich größer ist als zu Typ-II-Rezeptoren (De Kloet et al. 1993). Die basale endogene Corticosteroidfreisetzung führt unter physiologischen Bedingungen zu einer etwa 80%igen Besetzung der Typ-I-Rezeptoren. Erst bei höheren Corticoidkonzentrationen, wie sie bei Stress erreicht werden, dominiert die Aktivierung der Typ-II-Rezeptoren (Dallman et al. 1987, De Kloet & Reul 1987, De Kloet 1991, 1995). Desweiteren werden Typ-I-Rezeptoren bevorzugt durch Corticosteron und Typ-II-Rezeptoren bevorzugt durch Dexamethason aktiviert (McEwen et al. 1992). Auch bezüglich der zirkadianen Rhythmik erfüllen die beiden Rezeptortypen unterschiedliche Aufgaben: in Experimenten an Ratten wurde festgestellt, dass Typ-I-Rezeptoren für das Beibehalten der niedrigen Corticosteroidlevel innerhalb des Tageszyklus verantwortlich sind, wogegen die Typ-II-Rezeptoren den Erhalt der morgendlichen hohen Plasmaspiegel unterstützen (Ratka et al. 1989, De Kloet und Reul 1987).

Glucocorticoide in hoher Konzentration haben nachweislich einen schädigenden Effekt sowohl auf Neuronen als auch auf Gliazellen des ZNS:

Über einen speziellen Wirkungsmechanismus beeinflussen Glucocorticoide die Gliazellen. Die Induktion der Glycerolphosphatdehydrogenase (GPDH) bewirkt eine Abnahme des Myelingehalts. In umgekehrter Weise kommt es nach Adrenalektomie zu einer Erhöhung des Myelingehtes des Gehirns (Meyer 1985).

Tabelle 1 Charakteristika von Typ-I- und Typ-II-Steroidrezeptoren, nach McEwen et al. (1992) und Spencer et al. (1998)

Typ-I-Rezeptoren	Typ-II-Rezeptoren
<p>Mineralocorticoidrezeptoren (MR)</p> <p>höhere Affinität zu endogenem Glucocorticoid</p> <p>bevorzugt aktiviert durch Corticosteron</p> <p>fast ausschließlich im septo-hippokampalen Bereich und in der Amygdala</p> <p>verantwortlich für niedrigen Corticosteroidspiegel innerhalb des Tageszyklus</p>	<p>Glucocorticoidrezeptoren (GR)</p> <p>niedrigere Affinität zu endogenem Glucocorticoid</p> <p>bevorzugt aktiviert durch Dexamethason</p> <p>ubiquitär im ZNS, hohe Dichte im Hippokampus und Temporallappen</p> <p>unterstützen den morgendlichen hohen Corticoidspiegel</p>

Während für die Ausbildung der Myelinscheiden im ZNS die Oligodendrozyten zuständig sind, wird für die Astrozyten eine homöostatisch-regulative Kontrolle des Extrazellularraumes des ZNS angenommen (Zenker 1994). Astrozyten können u.a. Kaliumionen und verschiedene Transmitter aufnehmen und so einem zu starkem Konzentrationsanstieg dieser Substanzen im Extrazellularraum entgegenwirken (Zenker 1994). In einer Untersuchung an hippocampalen Zellkulturen (Astrozyten des Hippokampus von Ratten) wurde von Virgin et al. (1991) beobachtet, dass Glucocorticoide die Astrozytenfunktion beeinflussen – wahrscheinlich vermittelt durch Mineralocorticoidrezeptoren. Es wurde eine dosisabhängige Hemmung der Glukoseaufnahme nachgewiesen, die spezifisch für Glucocorticoide war. Bei Zellen aus anderen Gehirnregionen (Cerebellum, Cortex) trat der beschriebene Effekt nicht auf. Desweiteren kann es unter Glucocorticoideinfluss zu einer Verminderung der Glutamataufnahme in die Astrozyten kommen. Glutamat führt über eine Aktivierung des NMDA (N-methyl-D-Aspartat)-Rezeptors zu einer Erhöhung der Kalzium-Konzentration

im synaptischen Spalt, wodurch es bei Überschreiten einer kritischen Grenze zu Schäden des postsynaptischen Neurons kommen kann. Glucocorticoide können so zu einer Schädigung bzw. Zerstörung von Neuronen beitragen.

Desweiteren wurde der beschleunigte Verlust von hippokampalen Neuronen während des Alterungsprozesses unter Glucocorticoideinfluss beobachtet (Sapolski et al. 1990). Es kommt zu einer verstärkten Involution dendritischer Prozesse hippokampaler Neuronen (Reduktion der Dendritenaufzweigungsrate), einer Reduktion der Mitoserate sowie einer reduzierten Expression von mRNA (Woolley et al. 1990).

2.2.2 HPA-Achse unter Stresseinwirkung

Ereignisse können eine akute Stressreaktion auslösen, wenn sie als Stressoren wahrgenommen werden, oder bei längerer Dauer bzw. wiederholtem Auftreten zu chronischen Reaktionen führen.

Die **akute Stressreaktion** ist ein stereotypes Muster physiologischer Reaktionen, die sich im gesamten Säugetierbereich finden (Petrides 1997). Dabei nimmt die Aktivierung der HPA-Achse gemeinsam mit der des sympathischen Nervensystems eine zentrale Stellung ein (Petrides 1997). Es kommt während der akuten Stressreaktion zu einer Kontraktion der glatten Muskulatur der Gefäße von Haut und Darm, während die Gefäße der Skelettmuskulatur weitgestellt werden (Wuttke 1995). Diese Umverteilung der Blutversorgung wird primär durch die unter Stress aus dem Nebennierenmark freigesetzten Katecholamine erreicht, welche aber nur unter Anwesenheit der Glucocorticoide ihre volle Wirkung entfalten können (Wuttke 1995). Weitere physiologische Reaktionen, die im Rahmen einer akuten Stresssituation beobachtet werden, sind eine Erhöhung der Aufmerksamkeit und der Konzentration, eine Anhebung der Schmerzschwelle und gesteigerte Muskelreflexe (Petrides 1997). Die Bedeutung des Corticotropin Releasing Hormons (CRH) innerhalb der Stressantwort konnte in Tierexperimenten nachgewiesen werden: Die intraventrikuläre Gabe von CRH bei Versuchstieren ergab eine Änderung des Verhaltens sowie kardiovaskuläre Reaktionen und Stoffwechseländerungen, die der Stressantwort vergleichbar waren (Petrides 1997). Desweiteren fanden sich im Liquor von Patienten mit Angst und Depression erhöhte CRH-Spiegel (Aldenhoff 1997).

Die Aktivierung der HPA-Achse während einer Stressreaktion wird von Charney et al. (1993) mit der Annahme erklärt, dass es mit Beginn der akuten Stressreaktion zu einer Abnahme der Anzahl der hippokampalen Glucocorticoidrezeptoren kommt. Die so reduzierte negative Rückkopplung bewirkt einen Anstieg des CRH-, ACTH- und Plasmacortisolspiegels (Resistenz des „feedbacks“ während der Stressreaktion). Mit Beendigung der Stressreaktion soll es zu einer Zunahme der Glucocorticoidrezeptoren kommen, die eine verstärkte Rückkopplung im HPA-System und somit einen Abfall des Cortisols im Plasma zur Folge hat.

Die Bedeutung dieses Rückkopplungsmechanismus lässt sich an der Tatsache messen, dass ein erhöhter Glucocorticoidspiegel über einen längeren Zeitraum schädigende Wirkung auf Nerven- und Gliazellen haben kann (siehe Kapitel 2.2.1.).

Desweiteren wurde beobachtet, dass es während einer akuten Stressreaktion zu einem signifikanten Abfall der Transcortinkonzentration kommt (Fleshner et al. 1995). Durch diesen Mechanismus kann die biologische Aktivität der Glucocorticoide reguliert werden, ohne die Konzentration des gesamten Cortisols zu verändern (Campeau et al. 1998).

Ein Andauern der Stressexposition bzw. ein wiederholtes Auftreten der Stressreaktion (**chronischer Stress**) haben Auswirkungen auf die Funktion der HPA-Achse. Es ergeben sich sowohl Änderungen der nachfolgenden akuten Stressreaktionen als auch eine Verschiebung der Hormonspiegel unter Ruhebedingungen. In verschiedenen Experimenten an Ratten wurden die Tiere über einen Zeitraum von zwei bis sechs Wochen täglich einem gleichbleibenden Stressor ausgesetzt. Es wurde eine zunehmend geringer werdende Stressantwort beobachtet, die als Adaptation bzw. Habituation im Sinne der Lerntheorie bezeichnet werden kann (Ma und Lightman 1998). Marti et al. (2001) wiesen außerdem (ebenfalls in einem Experiment mit Ratten) nach, dass bei wiederholter gleichartiger Stressbelastung der Basiswert des Cortisolspiegels schneller wieder erreicht wird. Diese Anpassung findet nicht statt, wenn die Tiere statt einem gleichbleibenden Stressor variierenden Belastungssituationen ausgesetzt werden (Yehuda 1993b). Sowohl bei Primaten als auch bei Nagern wurde nach mehrwöchiger Belastung durch einen Stressor ein erniedrigter Cortisolspiegel nachgewiesen (Yehuda 1993b), welcher ebenfalls auf eine Adaptation der HPA-Achse durch chronischen Stress hinweist. Der Mechanismus, der dieser Adaptation zugrunde liegt, wird auf der Ebene der Glucocorticoidrezeptoren

vermutet. In verschiedenen Studien wurde an Ratten nachgewiesen, dass chronischer Stress zu einer anhaltenden Erhöhung der Glucocorticoidrezeptoranzahl im Hippocampus führt (Meany et al. 1989). Diese erhöhte Rezeptorzahl kann einen Anstieg der Sensitivität und so eine verstärkte negative Rückkopplung der HPA-Achse bewirken (Meany et al. 1989). Da eine Adaptation nur bei gleichartiger Stressexposition stattfindet, bei Stress anderer Art jedoch eine normale, nicht-adaptierte Reaktion der HPA-Achse zu beobachten ist, wurde von Leng und Russel (1998) die Hypothese aufgestellt, dass ein jeweils anderer Bereich der parvozellulären Neurone des Hypothalamus betroffen ist. So würde bei einer andersartigen unbekanntem Stressexposition ein noch nicht adaptierter Bereich des Hypothalamus aktiviert.

Auswirkungen von wiederholten Stresssituationen für den Menschen wurden von Resnick et al. (1995) beobachtet: Bei Frauen, die Opfer einer Vergewaltigung geworden waren, wurde wenige Stunden nach dem Ereignis der Plasmacortisolspiegel bestimmt. Dabei wurde bei den Frauen, die das erste Mal vergewaltigt wurden, ein höherer Cortisolspiegel gemessen im Vergleich zu Frauen, die schon vorher einmal Opfer von Gewalt gewesen waren. Diese Ergebnisse weisen ebenfalls daraufhin, dass wiederholte stark belastende Ereignisse eine verstärkte negative Rückkopplung bezüglich der HPA-Achse zur Folge haben können. Dies äußert sich in einem schnellerem Rückgang des Cortisolspiegels nach stressinduziertem Anstieg bzw. einer schnelleren Erholung von der Stressreaktion (Yehuda 1993b).

2.2.3 **Änderungen der HPA-Achse bei ausgewählten psychiatrischen Störungen**

Im Bereich der psychischen Störungen wurden bisher u.a. bei Patienten mit depressiven Episoden (MDD = Major Depression Disorder) als auch bei Patienten mit posttraumatischer Belastungsstörung (PTSD = Posttraumatic Stress Disorder) Veränderungen der HPA-Achse beobachtet.

Bei Patienten mit **Major Depressive Disorder (MDD)** wurde ein im Vergleich zu Gesunden erhöhter basaler Cortisolspiegel festgestellt (Stokes und Sikes 1987, Gold et al. 1988), während die Anzahl der Glucocorticoidrezeptoren auf Lymphozyten verringert war (Yehuda 1993a, Lowy et al. 1989, Whalley et al. 1986). Der Dexamethason-Hemmtest (DxmHT) ergab bei MDD-Patienten eine geringere bzw. fehlende Suppression des Cortisol-Spiegels (Aldenhoff 1997; APA Task Force 1987, Carroll et al. 1981).

Untersuchungen von Jiang et al. (2000) zeigten bei Patienten mit MDD neben einem erhöhten basalen Cortisolspiegel eine gegenüber einer Kontrollgruppe unveränderte ACTH-Konzentration. Im Dexamethason-Hemmtest war die Suppression in der Patientengruppe sowohl für Cortisol als auch für ACTH reduziert. Bisher liegen für MDD-Patienten nur wenige Untersuchungsergebnisse über die Funktion der HPA-Achse unter Belastung vor. Young et al. (2000) konnten dabei im TSST keinen Unterschied des Cortisol-Anstiegs (area under curve, AUC) unter Belastung zwischen Patienten mit MDD und Gesunden feststellen. Es zeigte sich allerdings in der Patientengruppe eine höhere Variabilität der Cortisol-Verläufe. Anstelle einer zusätzlichen ACTH-Messung wurde der β -Endorphin-Spiegel bestimmt. Da beide Hormone aus derselben Vorstufe (Proopiomelanocortin) gebildet und co-sezerniert werden, sind diese Ergebnisse mit Einschränkungen mit ACTH-Verläufen vergleichbar. Neben einem niedrigerem basalen β -Endorphin-Spiegel war auch die AUC (für β -Endorphin) in der Patientengruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. In einer weiteren Untersuchung von Young et al. (2004) zeigten sich im TSST bei einer Gruppe von Patienten mit MDD und zusätzlicher Angststörung stärkere ACTH-Anstiege. Bei Patienten mit MDD ohne Angststörung fand man dagegen einen normalen ACTH-Verlauf. Gleichartige, jedoch nicht signifikante Ergebnisse ergaben sich in dieser Untersuchung auch für die Cortisol-Werte im TSST.

Die Funktion der HPA-Achse bei Patienten mit **posttraumatischen Belastungsstörungen (PTSD)** wurde von der Arbeitsgruppe um Yehuda und Mitarbeiter (Yehuda et al. 1990, 1991a,b, 1993a,b, 1995a,b) untersucht. Im Vergleich zu Gesunden und zu Patienten mit anderen psychischen Störungen fanden sich folgende Besonderheiten:

- Die Cortisolkonzentrationen im Plasma waren erniedrigt bzw. die Cortisolmenge im 24h-Sammelurin verringert.
- Im Vergleich zu Gesunden ergab der Dexamethason-Hemmtest mit der Hälfte der Standarddosis (0,5 mg statt 1 mg Dexamethason) signifikant niedrigere Cortisol-Plasmakonzentrationen als in den Vergleichsgruppen, d.h. eine verstärkte Suppression.
- Die morgendliche Glucocorticoidrezeptoranzahl auf Lymphozyten war signifikant erhöht und korrelierte signifikant mit dem Ausmaß von Symptomen der PTSD.

Delahanty et al. (2000) wiesen bei Patienten, die nach einem Autounfall eine PTSD entwickelt hatten, ebenfalls einen erniedrigten basalen Cortisolspiegel im Sammelurin nach. Demgegenüber wurde von Maes et al. (1998) bei PTSD-Patienten ein erhöhter Cortisolspiegel im Sammelurin festgestellt. Thaller et al. (1999) stellten bei PTSD-Erkrankten zwar einen niedrigeren Cortisolwert im Sammelurin fest, im DxmHT reagierten die PTSD-Patienten aber mit einer verminderten Suppression.

Untersuchungen mit dem TSST wurden bisher bei PTSD-Patienten nicht durchgeführt. Es liegen jedoch Untersuchungsergebnisse von Elzinga et al. (2003b) vor, wobei traumatisierte Personen mit und ohne PTSD in spezifisch für sie entwickelte Stress-Situationen versetzt wurden („personalized trauma scripts“, Imagination der traumatischen Situation über einen zuvor individuell entwickelten Text). Dabei reagierten traumatisierte Personen mit PTSD gegenüber traumatisierten Personen ohne PTSD mit einem stärkeren Anstieg des Cortisols. Ergebnisse aus Tierversuchen (Marti et al. 2001) zeigten, dass die Hormone der HPA-Achse bei wiederholter Stressexposition schneller auf den Basiswert abfielen als bei der ersten Stressbelastung (siehe Kapitel 2.2.2).

Untersuchungen mit dem Standard-Dexamethason-Hemmtest (1mg) bei Patienten mit **Borderline-Persönlichkeitsstörung (BPD)** ergaben bisher keine konsistenten Ergebnisse. In den bis 1996 zu dieser Fragestellung veröffentlichten Studien bewegte sich der Anteil der BPD-Patienten mit fehlender bzw. geringer Suppression („Non-Suppressoren“) in einem Bereich zwischen 9,5% und 62% (De la Fuente und Mendlewicz 1996). Bei der Bewertung dieser Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass die BPD-Patienten nur in wenigen dieser Studien auf das gleichzeitige Vorliegen einer MDD untersucht wurden (De la Fuente und Mendlewicz 1996). In Studien, in denen auch die Diagnose einer MDD berücksichtigt wurde, schienen die Ergebnisse des DHT eher mit der Diagnose MDD als mit der BPD selbst zu korrelieren (De la Fuente und Mendlewicz 1996). Untersuchungen mit der halben Dexamethasondosis (0,5mg) wurden zunächst von Grossman et al. (1997) in Form einer Einzelfallbetrachtung bei 4 BPD-Patientinnen und einer Kontrollprobandin durchgeführt. Dabei zeigte sich die Tendenz einer stärkeren (Hyper-)Suppression in der Patientinnengruppe. Von Carrasco et al. (2003) wurde bei einer Gruppe von BPD-Patientinnen ohne zusätzliche affektive Störung nach Gabe von 0,25mg Dexamethason ein gegenüber einer Kontrollgruppe höherer Anteil an Cortisol-Suppression festgestellt. Lieb et al. (2004) fanden im Low-dose-DxmHT nach Gabe von 0,5mg Dexamethason in der

BPD-Gruppe eine gegenüber der Kontrollgruppe größere Anzahl an „Non-Suppressoren“. Zusätzlich wurde vor Dexamethason-Gabe in der Patientengruppe ein signifikant höherer basaler Cortisol-Spiegel im Speichel gemessen.

In einer Untersuchung von Kahl et al. (2006) mit Patientinnen die sowohl die Kriterien einer BPD als auch einer MDD erfüllten, zeigten sich gegenüber einer Kontrollgruppe signifikant erhöhte Serum-Cortisol-Werte. Zusätzlich wurden in der Patientinnengruppe signifikant höhere Werte für TNF-alpha, Interleukin-6 und Cortisol/Dehydroepiandrosteron-Ratio gemessen. Die Werte entsprachen somit Ergebnissen bei MDD-Patienten ohne BPD. Auch weitere Ergebnisse von Kahl et al. (2005) über eine verminderte Knochendichte bei Patientinnen mit BPD und MDD gegenüber Patientinnen mit alleiniger BPD bzw. gesunden Kontrollprobanden wiesen eher daraufhin, dass Änderungen in der HPA-Achsen-Funktion mit resultierendem Hypercortisolismus nicht mit dem Vorhandensein einer BPD sondern mit einer zusätzlich bestehenden MDD korrelieren.

Eine Gruppe von Patienten mit Persönlichkeitsstörungen wurde von Grossmann et al. (2003) mit dem Low-dose-DxmHT untersucht. Dabei hatte das Vorhandensein einer MDD keinen Einfluss auf die Cortisol-Suppression. Patienten mit zusätzlicher PTSD zeigten einen signifikant höheren Anteil an Cortisol-Suppression. Keinen Einfluss auf die Cortisol-Suppression hatten das Alter, in dem eine mögliche Traumatisierung stattgefunden hatte, oder eine zusätzlich bestehende BPD. Ähnlich sind auch Ergebnisse von Lange et al. (2005) einzuordnen, die eine verstärkte Cortisol-Suppression im Low-dose-DxmHT bei BPD-Patienten mit komorbider PTSD gegenüber BPD-Patienten ohne PTSD fanden. Auch in den Untersuchungen dieser Arbeitsgruppe zeigte sich kein Einfluss einer komorbiden MDD auf die Cortisol-Suppression. Die Ergebnisse dieser beiden Arbeitsgruppen ergaben somit Hinweise auf eine relative Hypersuppression im Low-dose DxmHT bei BPD-Patienten mit zusätzlich vorhandener PTSD gegenüber BPD-Patienten ohne PTSD.

Von Rinne et al. (2002) wurde eine Gruppe von **BPD**-Patienten bezüglich der Funktion der HPA-Achse mit Hilfe des kombinierten Dexamethason/Corticotropin-Releasing-Hormon-Test untersucht. Dabei konnte nachgewiesen werden, dass bei BPD-Patienten mit chronischem Missbrauch in der Vorgeschichte eine verstärkte ACTH- bzw. Cortisol-Antwort auftritt im Vergleich mit den übrigen BPD-Patientinnen. Des Weiteren ergaben die Untersuchungsergebnisse Hinweise darauf, dass eine zusätzlich vorhandene PTSD-Erkrankung die ACTH-Antwort reduziert.

Tests unter Stressbelastung analog dem TSST wurden bisher bei BPD-Patienten nicht durchgeführt.

Von Heim et al. (2000) wurden jedoch Frauen untersucht, die eine **Traumatisierung in der Kindheit** erlebt haben. Bei ihnen wurde im Rahmen des TSST ein stärkerer ACTH-Anstieg festgestellt als in einer Kontrollgruppe, wobei der Unterschied besonders groß war, wenn zusätzlich zur Traumatisierung die Diagnose einer MDD vorlag. Die Cortisol-Konzentration im TSST war bei den traumatisierten Frauen mit zusätzlicher MDD signifikant höher gegenüber der Gruppe der traumatisierten Frauen ohne MDD. Diese wiederum unterschieden sich nicht von der Kontrollgruppe.

Insgesamt ist anzumerken, dass der TSST nicht traumaspezifisch ausgerichtet ist, sondern eine Form der sozialen Belastung widerspiegelt, die im täglichen Leben vorkommen kann. Im Gegensatz dazu wurde von Elzinga et al. (2003a, Poster) gezeigt, dass eine traumaspezifische Belastung bei BPD-Patienten zu einem stärkeren Anstieg der Cortisolkonzentration führte als bei PTSD-Patienten oder bei Kontrollprobanden. Dabei berichteten alle – auch die Kontrollprobanden - von sexuellem Missbrauch in der Vorgeschichte, wobei die Kontrollprobanden an keiner psychischen Erkrankung litten.

3 Ziele und Fragestellungen

Die vorliegende Studie soll einen Vergleich zwischen BPD-Patientinnen und gesunden Kontrollprobandinnen in Bezug auf ausgewählte Funktionen der HPA-Achse ermöglichen. Dabei wurden die Grundaktivität der HPA-Achse und die biologische und psychologische Reagibilität geprüft. Es kommt für die Überprüfung der physiologischen Stimulierbarkeit der DxmHT, für die psychosoziale Stimulation der TSST zur Anwendung. Wichtig ist dabei die Berücksichtigung einer eventuell gleichzeitig vorhandenen depressiven Symptomatik bzw. die Diagnose einer PTSD. Der Studienaufbau erfolgt in Anlehnung an Studien mit PTSD-Patienten. Dabei geht die vorliegende Untersuchung von den im Literaturteil dargestellten Ergebnissen empirischer Untersuchungen bei Patienten mit Posttraumatischen Belastungsstörungen (PTSD) aus: Insbesondere die Arbeiten der Arbeitsgruppe um Yehuda (u.a. Yehuda et al. 1993a,b) weisen auf eine Störung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) bei dieser Erkrankung hin. Über PatientInnen mit Borderline-Persönlichkeitsstörung (BPD), die ebenfalls sehr häufig, früh, rezidivierend und multipel traumatisiert sind, existieren in diesem Zusammenhang wenige Kenntnisse. Insbesondere ist unklar, ob diese Patienten basale physiologische Störungen der HPA-Achse und/oder Störungen dieser Achse im Zusammenhang mit der Stressverarbeitung aufweisen.

Im Einzelnen sollen folgende Fragen untersucht werden:

1. Weisen Patientinnen mit BPD gegenüber vergleichbaren gesunden Probandinnen eine veränderte basale Cortisolausschüttung auf?

In Analogie zu den Befunden bei PTSD ist eine erniedrigte Cortisolausschüttung zu erwarten. Dabei ist offen, ob und inwieweit das Ausmass der Traumatisierungserfahrungen einerseits (erniedrigte Ausschüttung) und das Ausmaß der aktuellen Psychopathologie die Ergebnisse beeinflusst. Eine (häufig bei BPD) erhöhte Depressivität und Angst könnte zu einer erhöhten Cortisolausschüttung beitragen. Diese Parameter sollen daher mit erfasst werden.

2. Weisen diese Patientinnen im Vergleich zu Gesunden eine veränderte Feed-Back-Antwort der HPA-Achse auf einen physiologischen Stimulus auf (Dexamethason-Hemmtest) ?

Folgt man der Hypothese einer Hypersensitivität der HPA-Achse bei Traumatisierten mit PTSD, so ist bei Patienten mit BPD – aufgrund der häufigen Traumatisierungen - eine Hypersuppression zu erwarten. Andererseits könnte es bei einem hohen Ausmaß von Depressivität zu einer Hyposuppression kommen, wie sie bei Patienten mit schweren Depressionen (MDD) bekannt ist.

3. Weisen die BPD-Patientinnen im Vergleich zu Gesunden eine veränderte Stressantwort der HPA-Achse in einem psychosozialen Stressparadigma auf?

Folgt man auch hier der Hypothese einer Hypersensitivität der HPA-Achse bei Traumatisierten mit PTSD, ist zu erwarten, dass auch psychosoziale Stimuli bzw. Stressoren – also Stimuli, die einer kognitiven Bewertung unterliegen – zu einer veränderten (Stress-) Antwort der HPA-Achse führen können. Dabei ist es bedeutsam und muss entsprechend kontrolliert werden, dass die gewählten Stimuli bzw. Stressoren auch subjektiv, d.h. kognitiv-affektiv, mit entsprechender Anspannung einhergehen. Im Rahmen eines Belastungstests wird bei Patienten mit BPD gegenüber gesunden Kontrollprobanden ein geringerer Cortisol- und ACTH-Anstieg und ein schnellerer Rückgang auf den Basalwert erwartet.

4 Methoden

4.1 Untersuchungsablauf, Rekrutierung der Patienten und Kontrollprobanden

Patientinnen, die in den Jahren 1997 bis 1999 in der Psychiatrischen Klinik der Medizinischen Universität zu Lübeck aufgrund einer Borderline-Persönlichkeitsstörung in stationärer Behandlung waren, wurden um die Teilnahme an dieser Studie gebeten. Nach einem Aufklärungsgespräch über Inhalt und Durchführung der Studie unterzeichneten sie eine Einverständniserklärung. Nachfolgend wurden durch einen erfahrenen Arzt/eine erfahrene Ärztin unter fachärztlicher Supervision mittels klinischem Interview und körperlicher Untersuchung die Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Kapitel 4.2) überprüft. Zusätzlich wurde mit dem SKID-II-Interview die Diagnose Borderline-Persönlichkeitsstörung gesichert und mit dem SKID-I-Interview (Sektion F) das Vorliegen einer PTSD geprüft.

Die Kontrollprobandinnen wurden mit Hilfe von Aushängen in Schulen, Geschäften, Bibliotheken, Berufsschulen, Universitäten etc. rekrutiert. Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden ebenfalls in einem klinischen Interview (s.o.) geprüft. Nach Prüfung einer möglichen Parallelisierung mit einer Patientin nach Alter und Schulabschluss und Unterzeichnung der Einverständniserklärung wurde die Probandin in die Kontrollgruppe aufgenommen.

Die Selbstbeurteilungsinstrumente Basisbogen, CTQ, STAI-X1 und -X2, BDI, LAST und der Fragebogen zum Verlauf alkoholbezogener Probleme wurden von den Patientinnen und Kontrollprobandinnen nach Anleitung durch einen Arzt/eine Ärztin beantwortet.

Der Dexamethason-Hemmtest und die 12-stündige Urinsammlung zur Bestimmung des Gesamtcortisols wurden bei den Patientinnen auf Station, bei den Kontrollprobandinnen zu Hause durchgeführt. Der TSST fand für beide Gruppen in der Medizinischen Universität zu Lübeck jeweils in demselben Raum statt.

4.2 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Patientengruppe der Studie wurden Patientinnen aufgenommen, die die Kriterien für eine BPD erfüllten. Die Kontrollgruppe bestand aus gesunden Probandinnen, bei denen keine psychiatrische Erkrankung bekannt war und die über keine oder maximal eine Sitzung bei einem Nervenarzt, Psychiater oder Psychotherapeuten berichteten.

Ausschlusskriterien für beide Gruppen waren:

- a) Somatische Erkrankungen: Alkoholtoxische Fettleber oder Leberzirrhose, Polyneuropathie oder Ataxie; Stoffwechselerkrankungen (insbesondere Diabetes mellitus); maligne somatische Erkrankungen; somatische Erkrankungen des ZNS in der Anamnese.
- b) Psychiatrische Erkrankungen (Lebenszeitdiagnosen): Schizophrene und schizoaffektive Psychosen; schwere depressive Störungen mit psychotischen Symptomen; primäre Störungen der Intelligenz; Anorexie oder Alkoholabhängigkeit (innerhalb der letzten 6 Monate); Alkoholmissbrauch (innerhalb der letzten 3 Monate), bei den Kontrollprobandinnen jegliche psychiatrische Erkrankung (s.o.).
- c) positives Drogenscreening: aktueller Konsum von Opiaten, Amphetaminen, Kokain, Cannabis.
- d) Medikamente: Einnahme von Glucocorticoiden (z.B. bei Morbus Crohn, Asthma bronchiale).

4.3 Erhebungsinstrumente

4.3.1 Basisbogen

Vor Beginn der Untersuchungen beantworteten die Probandinnen die Fragen des Basisbogens (Anhang 1). Dieser enthält Fragen zu soziodemographischen Daten, zur Schul- und Berufsausbildung, zur psychiatrischen und neurologischen Krankengeschichte und zur aktuellen Einnahme von Medikamenten.

4.3.2 Psychiatrische und psychologische Tests

4.3.2.1 Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV (SKID)

SKID I bzw. SKID II dienen der standardisierten Erfassung und Diagnostik ausgewählter psychischer Erkrankungen hinsichtlich der Form, in der sie im Diagnostischen und Statistischen Manual psychischer Störungen (DSM-IV) auf der Achse I bzw. II definiert und dargestellt werden. Mit dem SKID I werden demzufolge Störungen der Achse I (u.a. affektive, psychotische und Angststörungen) diagnostiziert, während das SKID II auf die Diagnostik der Persönlichkeitsstörungen ausgerichtet ist, die auf der Achse II des DSM-IV erfasst sind. Für die vorliegende Studie wurde die deutsche SKID-Version von Wittchen et al. (1997a,b) verwendet, die auf der US-amerikanischen Originalversion von First et al. (1996a,b) beruht.

SKID I:

Aus dem SKID-I (Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV, Achse I: Psychische Störungen, Wittchen et al. 1997a) wurden aus der Sektion F (Angststörungen) die Fragen F86 bis F114 verwendet, um zu prüfen, ob bei Patientinnen und Kontrollprobandinnen eine PTSD vorlag. Dies erschien sinnvoll, da ein großer Anteil der BPD-Patienten die Kriterien einer PTSD erfüllen (die Angaben reichen von 1/3 bei Swartz et al. 1990 bis zu 67% bei Spitzer et al. 2000) und in der Studie zu prüfen war, inwieweit die Befunde mit der Diagnose PTSD bzw. BPD korrelierten. Die Diagnose PTSD in der Kontrollgruppe führte wiederum zum Ausschluss aus der Studie.

SKID II:

Das Strukturierte Klinische Interview für DSM-IV, Achse II (SKID-II) wird in 2 Stufen durchgeführt (Wittchen, SKID-Handanweisung 1997b): Zunächst wird mit dem **SKID-II-Fragebogen** (Fydrich et al. 1997) ein Screening der im SKID-II erfassten **Persönlichkeitsstörungen** durchgeführt. Die 117 Items, die mit „ja“ oder „nein“ beantwortet werden, repräsentieren die Kriterien des DSM-IV für Persönlichkeitsstörungen (deutsch: Saß et al. 1996). Jeder Form der Persönlichkeitsstörung ist eine bestimmte Anzahl von Items zugeordnet. Finden sich „ja“-Antworten im Fragebogen, so soll der zugehörige Abschnitt des **SKID-II-Interviews** folgen. In den Interview-Fragen werden die Items des Fragebogens wiederaufgenommen, wobei sich die Nummerierungen

entsprechen. Die verschiedenen Interview-Fragen werden bei positiver Antwort mit einem Punkt bewertet und die einzelnen Punkte addiert. Beim Erreichen des jeweiligen Cutoffs (z.B. 5 von 9 Fragen bei BPD) kann daraufhin der entsprechende Typ einer Persönlichkeitsstörung als Diagnose festgehalten werden. Da im Interview z.T. mehrere Fragebogen-Items, die sich auf dasselbe Symptom beziehen, mit insgesamt nur einem Punkt bewertet werden, ist die maximale Punktzahl im Interview z.T. geringer als die erreichbare Anzahl an „ja“-Antworten im Fragebogen.

Innerhalb dieser Studie waren die Interviews auf den Bereich der Borderline-Persönlichkeitsstörung beschränkt (dies aber bei allen Probandinnen), da sie in erster Linie der Sicherung der Diagnose Borderline-Persönlichkeitsstörung in der Patientinnengruppe bzw. dem Ausschluss dieser Störung in der Kontrollgruppe dienen.

Für die übrigen Formen der Persönlichkeitsstörung wurden die Fragebögen in Anlehnung an Vorgaben des SKID-II-Interviews ausgewertet. Dabei musste beachtet werden, dass sich z.T. mehrere Fragebogen-Items auf denselben Interviewpunkt beziehen. Dies wurde insofern berücksichtigt, als dass in diesen Fällen auch bei mehreren „Ja“-Antworten maximal ein Punkt gewertet wurde.

4.3.2.2 **State-Trait-Angstinventar (STAI)**

Zur Erfassung der Zustandsangst (state; Form X1; Items 1 – 20) und Angstbereitschaft (Angst als Eigenschaft; trait; Form X2; Items 21 – 40) wurde auf das in der internationalen psychiatrischen Forschung anerkannte Selbstratinginstrument STAI (State-Trait Anxiety Inventory, Spielberger et al. 1983) zurückgegriffen. Bei der Anwendung ist gegenüber den Probanden insbesondere der Unterschied zwischen der Zustandsangst „jetzt, in diesem Moment“ und der generellen Angstbereitschaft „wie man sich im Allgemeinen fühlt“ zu betonen (Laux et al. 1982)

Während der verschiedenen Untersuchungen (jeweils am Morgen nach den 12h-Urinsammlungen, bei jeder der 3 Blutentnahmen für den DxmHT und nach dem TSST) wurde mit dem STAI Form X1 nach der Zustandsangst gefragt. Der komplette STAI (Form X1 und X2) wurde unabhängig von diesen Untersuchungen zusammen mit den übrigen psychiatrischen Tests erhoben.

4.3.2.3 Beck Depressionsinventar (BDI)

Das Beck Depressionsinventar (BDI – Beck Depression Inventory, Beck und Steer 1987) dient der Erfassung der Schwere einer depressiven Symptomatik. Dieses Selbstratinginstrument wird seit Jahren international in der psychiatrischen Forschung eingesetzt. Das BDI besteht aus 21 Items, welche jeweils aus einer Gruppe von Aussagen zusammengesetzt sind. Vom Probanden sollen die Aussagen auf ihr Zutreffen in der vorangegangenen Woche (einschließlich heute) bewertet werden. Jedes Item kann einen Wert von 0 bis 3 annehmen, so dass für den Summenwert des BDI Werte von 0 bis 63 möglich sind. Nach Hautzinger (1994) werden BDI-Summenwerte unterhalb von 11 Punkten als unauffällig angesehen, zwischen 11 und 17 Punkten weisen sie auf eine milde bis mäßige Ausprägung depressiver Symptome hin. Als klinisch relevant gelten Werte ab 18 Punkten.

Allerdings muss betont werden, dass mit dem auf Selbstauskünften basierenden BDI-Summenwert nicht die Diagnose einer Depression gestellt werden kann (Hautzinger 1994). In dieser Studie sollte über den BDI der Einfluss aktueller Depressivität auf die Funktion der HPA-Achse kontrolliert werden.

4.3.2.4 Childhood-Trauma-Questionnaire (CTQ)

Das CTQ (Bernstein und Fink 1993, Bernstein et al. 1994) dient der (retrospektiven) Erfassung von Traumatisierungen in der Kindheit. Es werden die Bereiche körperliche Misshandlung, sexueller Missbrauch, emotionaler Missbrauch, emotionale Vernachlässigung und körperliche Vernachlässigung überprüft.

Der aus 70 Items bestehende Fragebogen wurde in der deutschen Übersetzung von Hill und Driessen (1997, unveröffentlicht) aus der Lübecker Arbeitsgruppe (Anhang 2) verwendet. Diese Version enthält gegenüber dem Original zusätzliche Items, die sich auf die Unvorhersehbarkeit und Nichtkontrollierbarkeit elterlichen Verhaltens (Inkonsistenzenerfahrung) beziehen. Desweiteren wurde das Original um Items zur zeitlichen Einordnung der Traumatisierungen erweitert.

Für jeden Teilbereich der Traumatisierung wurde ein Summenwert gebildet (ungewichteter Summenwert) und dieser durch die Anzahl der darin vorkommenden Items geteilt (gewichteter Summenwert). Der ungewichtete CTQ-Summenscore ergab sich aus der

Addition der einzelnen Summenwerte, der gewichtete CTQ-Summscore wurde entsprechend aus den gewichteten Summenwerten gebildet.

Als Schwellenwert für sexuellen Missbrauch gilt ein Schwellenwert von 9 Punkten bei der ungewichteten Summe dieses Bereichs. Für die anderen Bereiche liegen für die angewandte Version des CTQ keine Schwellenwerte vor.

Nach Beginn der vorliegenden Studie wurde eine verkürzte Version des CTQ mit 28 Items veröffentlicht (Bernstein und Fink 1998), in dem für alle Bereiche der kindlichen Traumatisierungen Schwellenwerte aufgeführt sind. Diese lassen sich nicht auf die hier verwendete ausführlichere CTQ-Version übertragen, weshalb sie bei der Auswertung der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt wurden.

4.3.2.5 Instrumente zur Beurteilung von Alkoholmissbrauch/-abhängigkeit

Da eine erhöhte Alkoholkonzentration im Blut die Sekretion von Glucocorticoiden und von Mineralocorticoiden aus der Nebennierenrinde beeinflusst (Feher 1991) und auch zu falsch-positiven Ergebnissen des DxmHT führen kann (Liebl 1986), wurden die Probandinnen mit den folgenden Instrumenten zu ihrem Alkoholkonsum befragt:

Der Lübecker Alkoholismus-Screening-Test (LAST, Rumpf et al. 1997) ist als Screeningtest für Alkoholmissbrauch und -abhängigkeit konzipiert. Die sieben dichotomen Fragen beziehen sich auf psychologische, soziale und gesundheitliche alkoholbezogene Probleme. Die Antworten werden folgendermaßen ausgewertet: Bei Frage 1 wird die Antwort „nein“, bei den Fragen 2 – 7 jede „ja“-Antwort mit einem Punkt bewertet. Eine Punktzahl von 2 oder mehr gilt als Hinweis auf Alkoholmissbrauch oder -abhängigkeit.

In einem weiteren Selbstbeurteilungsbogen zum Verlauf alkoholbezogener Probleme wurde über sechzehn Items nach dem jeweiligen Alter gefragt, in dem die Probandinnen – falls überhaupt - bestimmte alkoholbezogene Probleme erstmals erfahren haben (Anhang 3).

Mit einem weiteren Instrument zur Erhebung der Alkoholtrinkgewohnheiten wurden die in den letzten 6 Monaten vor der Untersuchung konsumierten Alkoholmengen erfasst. In diesem standardisierten Interviewleitfaden wird mittels sogenannter Quantity-Frequency-Analyse nach Trinkfrequenz in diesem Zeitraum (nie / einmal pro Monat / 2-3 mal pro

Monat / 2-3mal Woche / mehr als 4mal pro Woche / täglich), der Trinkmenge an einem typischen Tag, der maximalen täglichen Trinkmenge sowie der Häufigkeit starken Trinkens gefragt (Anhang 4).

4.3.3 **Biologische Parameter**

4.3.3.1 **Klinische Laborparameter (Kontrollvariablen)**

Folgende Parameter wurden im Labor des Uniklinikums Lübeck (UKL) im Routineverfahren bestimmt:

GOT, GPT, GGT, Cholinesterase, Bilirubin gesamt, Kreatinin, Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten.

Die Enzymbestimmungen dienten der Kontrolle der Leberfunktion. Dies war erforderlich, da eine Leberfunktionsstörung eine Änderung der HPA-Achsenfunktion bewirken und zu falsch-negativen Ergebnissen des DxMHT führen kann (Liebl 1986). Anämie, Tumoren und entzündliche Prozesse wurden mit den Blutbildparametern kontrolliert.

Zusätzlich wurde ein Drogenscreening (Opiate, Amphetamine, Kokain, Cannabis) im Urin durchgeführt.

4.3.3.2 **Basaler Cortisolspiegel aus 12h-Urin (12h-basal-Cortisol)**

Die Bestimmung des basalen Cortisolspiegels erfolgte durch dreimalige 12-stündige Sammlungen des Urins mit Beginn jeweils um 19 Uhr. Eine 24-stündige Urinsammlung stellte sich für die zu Hause wohnenden und vielfach berufstätigen gesunden Probandinnen als nicht praktikierbar heraus. Die Bestimmung des Gesamt-Cortisolgehaltes des Urins erfolgte mittels Radioimmunoassay (RIA, siehe Kapitel 4.3.3.5). Der verwendete RIA wurde aufgrund einer extrem niedrigen Kreuzreaktivität mit allen relevanten Störgrößen ausgewählt. Die Gesamtmenge des über die Nieren ausgeschiedenen Cortisols ergab sich aus der Konzentration in 1ml Urin und der gesamten über 12 Stunden gesammelten Menge:

$\text{Cortisol [nmol/12 h]} = \text{Urinvolumen [ml/12h]} \times \text{Cortisolkonzentration [nmol/1000ml Urin]}$

4.3.3.3 Modifizierter Dexamethason-Hemmtest (DxmHT)

Dexamethason (9-Fluor-16 α -methylprednisolon) ist ein halogeniertes Cortisolderivat ohne relevante mineralocorticoide Wirkung. Die relative glucocorticoide Wirkung – bezogen auf die des Cortisols – beträgt das 30-fache (Mutschler 1996). Die Plasmahalbwertszeit des Dexamethasons ist aufgrund der verzögerten Biotransformation mit 3,3 Stunden länger als die des Cortisols (1,7 Stunden, Mutschler 1996). Die Cortisolmenge im Serum wurde – wie im Urin – mittels Radioimmunoassay (siehe Kapitel 4.3.3.5) bestimmt.

Mit dem Dexamethason-Hemmtest (DxmHT) lassen sich Informationen über die Reaktion der HPA-Achse auf die orale Gabe von Dexamethason gewinnen. Die Dexamethason-Dosis beträgt in der ursprünglichen Form des DxmHT (Carroll et al. 1981) 1 oder 2 mg und wird einmalig um 23 Uhr in Tablettenform eingenommen. Blutentnahmen (von 4ml) zur Bestimmung des Cortisol-Serumspiegels erfolgen um 8 Uhr am Tag der Tabletteneinnahme (8-basal), sowie um 8 Uhr und 16 Uhr des folgenden Tages (8-post bzw. 16-post). Ein Abfall des Cortisol-Serumspiegels nach Dexamethasongabe auf $<5\mu\text{g/dl}$ (= 140nmol/l) wird als „Suppression“ bezeichnet (Carroll et al. 1981). Sinkt der Cortisolspiegel nicht unter die angegebene Grenze, so spricht man von „Non-Suppression“. Unter diesen Bedingungen erhält man bei der überwiegenden Anzahl von Gesunden eine Suppression, während nur 3,6% nicht entsprechend reagieren (Zimmerman et al. 1987).

Eine Unterscheidung zwischen Gesunden und einer Patientengruppe, bei der eine verstärkte Suppression des Cortisolspiegels durch Dexamethasongabe vermutet wird, ist daher durch den ursprünglichen DxmHT und eine bloße Einteilung in „Suppressoren“ und „Non-Suppressoren“ nicht möglich. Von der Arbeitsgruppe um Yehuda wurde daher mit dem Low-dose-DxmHT eine modifizierte Form des DxmHTs angewandt, bei deren Auswertung kein Grenzwert vorgegeben war, sondern ein Vergleich zwischen Patienten und Gesunden bezüglich der Stärke der Suppression, d.h. eine dimensionale Auswertung durchgeführt wurde (Yehuda et al. 1993a,b).

Der Unterschied zwischen der ursprünglichen Form des Dexamethason-Hemmtests und dieser Low-dose-Form besteht allein in der geringeren Dosis an einzunehmendem Dexamethason. Statt der ansonsten üblichen Dosis von 1 oder 2mg werden in der abgewandelten Form 0,5mg der Substanz verabreicht. Ein signifikant stärkeres Absinken des Cortisolspiegels nach Gabe dieser verringerten Dexamethasonmenge in der

Indexgruppe im Vergleich zu Gesunden wurde von Yehuda als „Super-Suppression“ bezeichnet.

Zusätzlich zum Cortisolspiegel wurde bei einem Teil der Probandinnen ACTH bestimmt, wofür weitere 4ml Blut entnommen werden mussten. Die Analyse erfolgte mittels speziellem ACTH-Radioimmunoassay (siehe 4.3.3.5).

4.3.3.4 Trier Social Stress Test (TSST)

Der TSST wurde von Kirschbaum und Mitarbeitern (1993) für Anwendungen am Menschen entwickelt, um die Auswirkungen von leichter bis mäßiger Stressexposition unter standardisierten Bedingungen zu untersuchen. Dabei wird davon ausgegangen, dass die soziale Stimulation regelmäßig zu einer Stressreaktion führt. Dies konnte durch die Autoren nachgewiesen werden. Für die vorliegende Arbeit wurde der Test in seiner Originalform angewandt. Lediglich die Anzahl der Untersucher, die während des Tests anwesend waren, betrug zwei statt drei.

Testverlauf :

Eine Stunde vor Testbeginn wurde der Probandin ein Venenverweilkatheter (Braunüle) gelegt, aus dem später in 10-minütigem Abstand Blutproben von 4ml (bei zusätzlicher ACTH-Bestimmung 8ml) entnommen wurden. Aus den Blutproben wurden die Cortisol- und bei einem Teil der Probandinnen ACTH-Konzentrationen bestimmt (Verfahren siehe Kapitel 4.3.3.5), so dass der Verlauf dieser Parameter während des Tests ermittelt werden konnte.

10 Minuten vor ($t(-10)$) und unmittelbar vor Testbeginn ($t(0)$) wurden die ersten Blutproben entnommen. Testbeginn: Die Probandinnen bekamen in einem ihnen nicht bekannten Raum die Aufgabe, sich auf ein gestelltes Vorstellungsgespräch bzgl. einer Arbeitsstelle vorzubereiten. Für diese Vorbereitung hatten sie – in einem Nebenraum – 10 Minuten Zeit. Nach diesen zehn Minuten erfolgte die 3. Blutentnahme ($t(+10)$). Dann begann das 5-minütige Vorstellungsgespräch mit dem Versuchsleiter (virtueller Personalchef) vor laufender Videokamera und Mikrofon. Unmittelbar anschließend wurde der Probandin eine unlösbare Subtraktionsaufgabe gestellt (von der Zahl 1022 sollten fortlaufend 13 abgezogen werden, bei Fehlern musste von vorn begonnen werden, Dauer 3 Minuten).

Nach dem insgesamt 10-minütigen Test erfolgte die 4. Blutentnahme ($t(+20)$) und dann alle 10 Minuten bis $t(+70)$. Die zusätzlichen Blutentnahmen für eine ACTH-Bestimmung erfolgten zu den Zeitpunkten $t(-10)$, $t(0)$, $t(20)$, $t(40)$ und $t(60)$.

4.3.3.5 Radioimmunoassays (RAI) zur Cortisol- bzw. ACTH-Bestimmung

Für die Bestimmung der Cortisolmenge im Serum bzw. Urin wurde der „Immunotech Cortisol Assay Kit“ der Firma Immunotech verwendet. Die zusätzliche Bestimmung der ACTH-Konzentration im Serum erfolgte mittels des „Immunoassays für die quantitative Bestimmung von ACTH in Humanserum“ des Nichols Institute Diagnostics. Beide Verfahren sind spezielle Formen eines Radioimmunoassays (RIA) und ähneln sich somit in ihrer Methodik. Die Analyse der Cortisolmenge im Serum bzw. Urin erfolgte dabei durch ein sog. kompetitives, die des ACTH im Serum durch ein nicht-kompetitives Verfahren.

A) Cortisolbestimmung – kompetitiver RIA

Bei einem **kompetitivem RIA** (nach Dörner 1999) wird einer Probe, die eine unbekannte Menge der zu messenden Substanz (als Antigen bezeichnet) enthält, eine definierte Menge des gleichen, aber radioaktiv markierten Antigens zugesetzt. Markierte und nicht-markierte Antigen-Moleküle konkurrieren um die ebenfalls zugefügten spezifischen Antikörper. Nach einer festgelegten Inkubationszeit werden alle Antigenmoleküle, die nicht in einem Antigen-Antikörperkomplex gebunden sind, ausgewaschen. Dies wird dadurch ermöglicht, dass die Antikörper an einer festen Oberfläche (z.B. an Kunststoffkugeln) fixiert sind. Die gemessene Radioaktivität der Probe ist hoch, wenn eine geringe Menge der zu messenden Substanz enthalten ist, da in diesem Fall ein größerer Anteil des radioaktiv markierten Antigens gebunden wird. Umgekehrt ist bei einer großen Menge an zu messender Substanz in der Probe eine geringere Radioaktivität zu erwarten. Zusammen mit der zu untersuchenden Probe wird die Radioaktivität von mehreren Standardproben bestimmt, die definierte Konzentrationen der zu messenden Substanz enthalten. Über eine Kurve, die aus diesen Standardkonzentrationen und deren Radioaktivität gebildet wird und die nur für diese Versuchsreihe gültig ist, wird über die Radioaktivität die Konzentration der Substanz in der Probe bestimmt.

Im Rahmen des für die **Cortisolbestimmung** im Serum bzw. Urin verwendeten RIA (Immunotech, Radioimmunoassay Kit, Ref. 1841) stellt Cortisol in den Proben bzw. den

Standards das Antigen dar, als radioaktiv markiertes Antigen wird an Jod-125 gebundenes Cortisol zugesetzt. Die speziellen Probengefäße sind mit monoklonalen anti-Cortisol Antikörpern beschichtet (Coated-tube-Technik). Zusätzlich zu den Proben werden 6 Standardkonzentrationen von 0 bis 2000nmol/l Cortisol gemessen.

Genaue Vorgehensweise (nach Immunotech, Radioimmunoassay Kit, Ref. 1841):

- In die antikörper-beschichteten Gefäße werden jeweils 50µl der Probe oder der Standards und zusätzlich 500µl des Jod-125 markierten Cortisols gefüllt.
- 2 zusätzliche antikörper-beschichtete Gefäße werden nur mit den 500µl des radioaktiv markierten Cortisols befüllt, um den sog. totalen Zählwert T zu ermitteln.
- Nach 1-stündiger Inkubationszeit bei Raumtemperatur (18-25°C) unter gemäßigttem horizontalen Schwenken erfolgt die Aspiration der in den Gefäßen enthaltenen Substanzen mit Ausnahme der Gefäße für den maximalen Zählwert.
- Ermitteln der „counts per minute“ (cpm) der Standards und der Proben. Die jeweiligen Ergebnisse werden als cpm bound (B) bezüglich der Menge an antikörpergebundenem radioaktiv-markiertem Cortisol bezeichnet. Durch die Messung der beiden Gefäße, die noch die 500µl an markiertem Cortisol enthalten, wird der cpm total (T) ermittelt.
- Aus diesen Ergebnissen wird eine Standardkurve erstellt: Auf der horizontalen Achse wird die Konzentration der Standards (logarithmisch) in nmol/l, auf der vertikalen das Verhältnis des jeweiligen cpm bound (B) zum cpm total (T) in % eingetragen (B/T).
- Für jede Probe wird auf der Kurve der jeweilige B/T-Wert aufgetragen und durch Interpolation die zugehörige Cortisolkonzentration ermittelt.

Die Sensitivität des Verfahrens liegt bei 10nm, welches die niedrigste Cortisolmenge ist, die mit 95%-Wahrscheinlichkeit vom 0 nmol/l-Standard unterschieden werden kann. Die Intraassay Varianz beträgt für 36,9nmol/l 5,1%, für 741,3nmol/l 3,5%, die Interassay Varianz für 36,5nmol/l 9,2%, für 712,9nmol/l 5,4%.

B) ACTH-Bestimmung – nicht-kompetitiver RIA

Bei einem **nicht-kompetitiven RIA** (nach Dörner 1999) liegt der spezifische Antikörper im Überschuss vor, so dass alle in der Probe vorliegenden Moleküle mit Antigenwirkung gebunden werden. Da der Antikörper - wie beim kompetitiven RIA - an einer festen Oberfläche fixiert ist, lassen sich die im Antigen-Antikörperkomplex gebundenen Moleküle von der übrigen Probe abtrennen. Nach Zusatz eines weiteren, jetzt radioaktiv-markierten Antikörpers, der an einer anderen Stelle des Antigens bindet, wird der Überschuss dieses Antikörpers entfernt und die Radioaktivität der Probe bestimmt. Ebenso wie im kompetitiven Verfahren erfolgt die Erstellung einer Standardkurve über die

Messung von vorgegebenen Standardproben mit definierten Konzentrationen und die Ermittlung der gesuchten Probenkonzentration per Interpolation. Im Gegensatz zum kompetitiven Verfahren erhält man aber bei einer hohen Antigenkonzentration eine hohe Radioaktivität der Probe und umgekehrt.

Im speziellen **ACTH-Immunoassay** (Nichols Institute Diagnostics 2000) ist das ACTH-Molekül das Antigen, das über einen spezifischen polyklonalen Antikörper an Plasikkügelchen gebunden wird. Ein weiterer monoklonaler, mit Jod-125 markierter Antikörper bindet an eine andere Stelle des ACTH-Moleküls und wird wie der monoklonale Antikörper im Überschuss zugegeben. Zusätzlich wird im gleichen Untersuchungsvorgang die Radioaktivität von 7 Standardproben bestimmt.

Genauere Vorgehensweise (nach: Nichols Institute Diagnostics 2000):

- Da das ACTH-Molekül leicht zerfällt ist die richtige Art der Probengewinnung und -aufbewahrung besonders zu beachten: Zu verwenden ist EDTA-Plasma, welches sobald wie möglich nach der Gewinnung von Zellbestandteilen getrennt werden sollte. Bei längerer Lagerung vor der Testdurchführung werden die Proben sofort nach der Zellabtrennung eingefroren. Wiederholtes Auftauen und Einfrieren ist zu vermeiden.
- Jeweils 200µl der Proben und der Standards werden in entsprechende Röhrchen pipettiert.
- Zufügen von 100µl Antikörper-Lösung, die den monoklonalen Jod-125-markierten und den polyklonalen Antikörper enthält.
- Zugabe jeweils einer Biotinbeschichteten Plastikugel.
- Nach einer Inkubationszeit von 20 ± 2 Stunden 2-maliges Waschen der Plastikugeln
- Ermittlung der „counts per minute“ (cpm) über die Messung jedes Röhrchens im Gammazähler.
- Die Standardkurve wird aus den Konzentrationen der Standards (horizontale Achse) und den entsprechenden cpm-Werten erstellt.
- Die gesuchten ACTH-Konzentrationen der Proben werden wiederum über Interpolation aus der Standardkurve entnommen.

Die Sensitivität des Verfahrens liegt bei 1,0 pg/ml, die Intraassay Varianz bei 3,0% bzw. 3,2% für 35 bzw. 366 pg/ml und die Interassay Varianz bei 7,8% bzw. 6,8% für 36 bzw. 358 pg/ml.

4.4 Statistik

Die Daten wurden zunächst als paper/pencil-Version erhoben und dann als SPSS-Datensatz eingegeben. Für die statistischen Berechnungen wurde die SPSS-Standardversion 9.0.1 angewandt. Dabei wurden folgende statistische Tests verwendet:

- t-Test (T-Wert, p-Wert, df)
- Mann-Whitney-U-Test (Z-Wert, p-Wert)
- Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben
- Chi-Quadrat-Test (Likelihood-Quotient, p-Wert, df)
- bivariate Korrelationen (Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho, K-Wert, p-Wert)

5 Stichproben

5.1 Stichprobenbeschreibung

Insgesamt wurden im Rahmen der Studie 29 Patientinnen und 28 Kontrollprobandinnen untersucht. In die Auswertung gingen aber nur die Probandinnen ein, bei denen alle biologischen Parameter (12h-basal-Cortisol, DxmHT, TSST) ermittelt werden konnten, und die sich andererseits nach dem case-to-case-Verfahren parallelisieren ließen.

Parallelisierungskriterien waren Geschlecht (wurde perfekt erfüllt), Alter (maximale Abweichung $\pm 4,9$ Jahre; mittlere Abweichung 1,9 Jahre) und höchster Schulabschluss. Innerhalb der Schulabschlüsse wurde ohne Abweichung nach folgendem Schema parallelisiert:

Patientinnen	Abitur, Fachhochschulreife	Realschule	Hauptschule	Sonderschule
Kontroll- probandinnen	Abitur	Realschule, Hauptschule	Hauptschule, Realschule	Hauptschule

Die **Patientengruppe** der Studie bestand aus 17 Frauen im Alter von 19,7 bis 40,1 Jahren (MW \pm SD: 29,31 \pm 6,00 Jahre), die **Kontrollgruppe** aus 17 gesunden Probandinnen, die zwischen 18,8 und 42,1 Jahre (MW \pm SD: 29,26 \pm 7,33 Jahre) alt waren.

Die Gruppe der BPD-Patientinnen und die der Kontrollprobandinnen ließen sich hinsichtlich ihrer **soziodemographischen Eigenschaften** (Tabellen 2 und 3) folgendermaßen charakterisieren: Sowohl hinsichtlich des **Alters** (s.o.) als auch in **Größe** und **Gewicht** unterschied sich die Kontrollgruppe nicht signifikant von der Patientinnengruppe. Gleiches gilt für die Anzahl der **Schuljahre**, den **höchsten Schulabschluss** und die **Berufsausbildung**. Tendenzielle Unterschiede fanden sich bei **Partnerschaft/Familienstand**, jedoch nur bezüglich der derzeitigen **Berufstätigkeit** war der Unterschied signifikant ($\text{Chi}^2 = 6,983$; $p = 0,008$).

Bezüglich der psychiatrischen Krankengeschichte ergaben sich allein aus den Aufnahmebedingungen der Studie signifikante Unterschiede, denn nur Kontrollprobandinnen ohne psychiatrische Erkrankung wurden berücksichtigt. Die BPD-

Patientinnen waren im Mittel $1,65 \pm 1,69$ mal in stationärer psychiatrischer Behandlung. Die Anzahl ihrer Suizidversuche betrug im Mittel $1,71 \pm 1,45$.

Die Anzahl an erfüllten Kriterien der BPD in der Patientinnengruppe, welche im Rahmen des SKID-II-Interviewes ermittelt wurde, ist im Kapitel 6.2 wiedergegeben.

Tabelle 2 Soziodemografische Eigenschaften 1

		Pat.	Kontr.	Mann-Whitney-U-Test	
		(n=17)	(n=17)	Z-Wert	p
Alter (in Jahren)	MW \pm SD	29,31 \pm 6,00	29,26 \pm 7,33	-0,258	0,796
	Min – Max	19,7 – 40,1	18,8 – 42,1		
Größe (in cm)	MW \pm SD	168,18 \pm 7,52	170,53 \pm 6,11	-1,191	0,234
	Min – Max	150 – 180	158 – 179		
Gewicht (in kg)	MW \pm SD	68,47 \pm 18,41	67,47 \pm 13,84	-0,207	0,836
	Min – Max	48 – 118	51 – 100		
Schuldauer (in Jahren)	MW \pm SD	10,35 \pm 1,62	10,12 \pm 1,45	-0,692	0,489
	Min – Max	8 – 14	9 – 13		
Dauer Berufsausbildung (in Jahren)	MW \pm SD	2,24 \pm 1,60	3,24 \pm 1,44	-1,902	0,057
	Min – Max	0 – 5	0 – 7		

Tabelle 3 Soziodemografische Eigenschaften 2

		Pat.	Kontr.	Chi ²	df	p
		(n=17)	(n=17)			
Schulabschluss (Anzahl (%))	Abitur	3 (17,6%)	3 (17,6%)	1,463	3	0,691
	Realschule	7 (41,2%)	7 (41,2%)			
	Hauptschule	6 (35,3%)	7 (41,2%)			
	Sonderschule	1 (5,9%)	0 (0,0%)			
Berufsausbildung	keine	6 (35,3%)	7 (41,2%)	1,182	2	0,554
	Auszubildender	3 (17,6%)	1 (5,9%)			
	abgeschlossene Ausbildung	8 (47,1%)	9 (52,9%)			
derzeitig berufstätig?	Nein	9 (52,9%)	2 (11,8%)	6,983	1	0,008
	ja	8 (47,1%)	15 (88,2%)			
Familienstand	Ledig	14 (82,4%)	9 (52,9%)	4,888	2	0,087
	Verheiratet	3 (17,6%)	6 (35,3%)			
	Geschieden	0 (0,0%)	2 (11,8%)			
Partnerschaft	Kein Partner	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2,091	1	0,148
	Partner, nicht zusammenlebend	13 (76,5%)	9 (52,9%)			
	Partner, zusammenlebend	4 (23,5%)	8 (47,1%)			

In der BPD-Gruppe wurden folgende Medikamente eingenommen: von fünf Patientinnen ein niederpotentes Neuroleptikum, von fünf Patientinnen ein tricyclisches Antidepressivum, von zwei Patientinnen SSRIs und von einer Patientin Lithium. zwei Patientinnen nahmen ein Kontrazeptivum. In der Kontrollgruppe lag bei keiner Probandin eine regelmäßige Medikamenteneinnahme vor, insbesondere wurde die Frage nach der Einnahme von Psychopharmaka von allen Kontrollprobandinnen verneint.

5.2 Untergruppe für ACTH-Bestimmung beim TSST und DxmHT

DxmHT (ACTH):

Bei jeweils acht Patientinnen und Kontrollprobandinnen wurde innerhalb des DxmHTs zusätzlich zum Serumcortisol auch ACTH im Serum bestimmt. Bis auf je eine Patientin und Kontrollprobandin bestand diese Untergruppe aus Probandinnen der oben beschriebenen Stichprobe. Einen Vergleich der soziodemografischen Eigenschaften von Patientinnen und Kontrollprobandinnen zeigen die Tabellen 4 und 5.

Tabelle 4 Soziodemografische Eigenschaften 1 für Gruppe ACTH, DxmHT

		Pat. (n=17)	Kontr. (n=17)	Mann-Whitney-U-Test	
				Z-Wert	p
Alter (in Jahren)	MW ± SD	28,5 ± 6,19	29,50 ± 6,92	-0,525	0,600
	Min – Max	19,7 – 40,1	19,4 – 42,1		
Größe (in cm)	MW ± SD	167,50 ± 6,37	167,88 ± 7,02	-0,264	0,792
	Min – Max	160 - 180	158 - 178		
Gewicht (in kg)	MW ± SD	75,88 ± 21,91	69,88 ± 17,73	-0,420	0,674
	Min – Max	52 - 118	51 – 100		
Schuldauer (in Jahren)	MW ± SD	9,75 ± 0,71	9,63 ± 0,52	-0,299	0,765
	Min – Max	9 - 11	9 - 10		
Dauer Berufs- ausbildung (in Jahren)	MW ± SD	2,50 ± 1,69	3,00 ± 0,93	-1,148	0,251
	Min – Max	1 - 5	2 - 5		

Tabelle 5 Soziodemografische Eigenschaften 2 für Gruppe ACTH, DxmHT

		Pat. (n=17)	Kontr. (n=17)	Chi ²	df	p
Schulabschluss (Anzahl (%))	Abitur	0	0	0,000	1	1,000
	Realschule	5	5			
	Hauptschule	3	3			
	Sonderschule	0	0			
Berufsausbildung	keine	2	2	5,178	2	0,075
	Auszubildender	3	0			
	abgeschlossene Ausbildung	3	6			
derzeitig berufstätig?	Nein	5	0	9,290	1	0,002
	ja	3	8			
Familienstand	Ledig	6	4	1,990	2	0,370
	Verheiratet	2	3			
	Geschieden	0	1			
Partnerschaft	Kein Partner	0	0	2,348	1	0,125
	Partner, nicht zusammenlebend	6	3			
	Partner, zusammenlebend	2	5			

TSST (ACTH):

Innerhalb des TSST wurde bei je zehn Patientinnen und Kontrollprobandinnen ACTH mitbestimmt. Bis auf eine Patientin entstammt diese Untergruppe der oben beschriebenen Stichprobe. Die soziodemografischen Eigenschaften sind für diese Untergruppe in den Tabellen 6 und 7 dargestellt.

Tabelle 6 Soziodemografische Eigenschaften 1 für Gruppe ACTH, TSST

		Pat. (n=10)	Kontr. (n=10)	Mann-Whitney-U-Test	
				Z-Wert	p
Alter (in Jahren)	MW ± SD	30,49 ± 6,44	31,44 ± 7,14	-0,302	0,762
	Min – Max	19,7 – 40,1	19,4 – 42,1		
Größe (in cm)	MW ± SD	167,80 ± 8,85	169,80 ± 7,39	-0,417	0,677
	Min – Max	150 - 180	158 - 179		
Gewicht (in kg)	MW ± SD	74,70 ± 20,08	70,20 ± 15,25	-0,492	0,623
	Min – Max	48 - 118	51 – 100		
Schuldauer (in Jahren)	MW ± SD	9,90 ± 1,29	9,70 ± 0,48	-0,252	0,801
	Min – Max	9 - 13	9 – 10		
Dauer Berufsausbildung (in Jahren)	MW ± SD	2,10 ± 1,85	3,50 ± 1,43	-1,870	0,061
	Min – Max	0 - 5	0 - 7		

Tabelle 7 Soziodemografische Eigenschaften 2 für Gruppe ACTH, TSST

		Pat. (n=10)	Kontr. (n=10)	Chi²	df	p
Schulabschluss (Anzahl (%))	Abitur	1	0	3,745	3	0,290
	Realschule	4	7			
	Hauptschule	4	3			
	Sonderschule	1	0			
Berufsausbildung	keine	5	2	3,314	2	0,191
	Auszubildender	2	1			
	abgeschlossene Ausbildung	3	7			
derzeitig berufstätig?	Nein	4	1	2,532	1	0,112
	ja	6	9			
Familienstand	Ledig	6	4	0,908	2	0,635
	Verheiratet	3	5			
	Geschieden	1	1			
Partnerschaft	Kein Partner	0	0	1,848	1	0,174
	Partner, nicht zusammenlebend	7	4			
	Partner, zusammenlebend	3	6			

In beiden Untergruppen waren Patientinnen und Kontrollprobandinnen ebenfalls vollständig nach Bildungsstand und Alter parallelisiert worden. Wie in der unter 5.1 beschriebenen Gesamtstichprobe ergaben sich auch in den beiden Untergruppen bis auf die „derzeitige Berufstätigkeit“ keine signifikanten Unterschiede in den soziodemographischen Eigenschaften zwischen Patientinnen- und Kontrollgruppe. In der Untergruppe DxmHT (ACTH) gaben drei der acht Patientinnen und alle acht Kontrollprobandinnen an, derzeit berufstätig zu sein ($\text{Chi}^2 = 9,290$; $p = 0,002$). In der Untergruppe TSST (ACTH) waren dies sechs von zehn Patientinnen und neun von zehn Kontrollprobandinnen ($\text{Chi}^2 = 2,532$; $p = 0,112$).

6 Ergebnisse

6.1 Psychiatrische und psychologische Tests

6.1.1 SKID-I (Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV, Achse I)

Mit dem SKID-I-Interview wurden Patientinnen und Kontrollprobandinnen auf das Vorliegen einer PTSD untersucht. Während in der Kontrollgruppe keine PTSD vorlag (Ausschlusskriterium), konnte die Diagnose bei 12 der 17 BPD-Patientinnen gestellt werden. 11 dieser 12 Patientinnen hatten im Monat vor dem Interview Symptome, wobei der Ausprägungsgrad bei 6 Patientinnen als „schwer“, bei den übrigen 5 als „mittel“ eingestuft wurde.

6.1.2 SKID-II (Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV, Achse II)

Die Auswertung des SKID-II beruht auf der Auswertung der Fragebögen-Items in Anlehnung an die Interview-Vorgaben. Das eigentliche Interview wurde lediglich für den Abschnitt der BPD geführt. Eine mit diesem Instrument festgestellte BPD galt dabei als Einschlusskriterium für die Patientinnengruppe bzw. als Ausschlusskriterium für die Kontrollgruppe.

Das SKID-II-Interview für die BPD ergab bei den Patientinnen folgende Verteilung der positiven Kriterien (Tabelle 8; $MW \pm SD = 7,0 \pm 0,94$).

Tabelle 8 Anzahl an BPD-Kriterien in der Patientinnengruppe

Anzahl Kriterien	5	6	7	8	9
Anzahl Patientinnen	1	3	9	3	1

Die Häufigkeit der einzelnen Symptome in der Patientinnengruppe ist in Tabelle 9 wiedergegeben:

Tabelle 9 Häufigkeit der einzelnen BPD-Kriterien in der Patientinnengruppe

BPD-Symptom	Häufigkeit in der Patientinnengruppe (n=17)
1 verzweifelte Versuche, Verlassenwerden zu vermeiden	13
2 Wechsel zwischen Idealisierung und Abwertung im zwischenmenschlichen Bereich	14
3 Identitätsstörung (instabiles Selbstbild, instabile Selbstwahrnehmung)	12
4 Impulsives Verhalten mit potentiell selbstschädigenden Handlungen	13
5 wiederholte suizidale Handlungen, Suizidandrohungen oder selbstverletzendes Verhalten	17
6 affektive Instabilität	13
7 chronisches Gefühl der inneren Leere	17
8 unangemessene, heftige Wut, schwer kontrollierbar	8
9 vorübergehende, stressabhängige paranoide Vorstellungen oder eindeutige dissoziative Symptome	12

Für eine große Anzahl der übrigen Formen der Persönlichkeitsstörung (mit Ausnahme der zwanghaften und der histrionischen) konnte ein Gruppenunterschied mit einer höheren Anzahl an „ja“-Antworten (im Fragebogen) in der Patientinnengruppe festgestellt werden (Tabelle 10).

Tabelle 10 SKID II-Fragebogen: Anzahl „Ja“-Antworten bei Fragen zu einzelnen Formen der Persönlichkeitsstörungen

		Anzahl „Ja“-Antworten ^a		Mann-Whitney-U-Test	
		MW \pm SD		Z-Wert	p-Wert
Art der Persönlichkeitsstörung (Einteilung nach DSM-IV)		Pat. (n = 17)	Kontr. (n = 17)		
Cluster A	Paranoide	4,65 \pm 1,58	2,00 \pm 1,70	-3,713	<0,001
	Schizotypische	2,59 \pm 1,62	1,41 \pm 1,54	-4,274	<0,001
	Schizoide	2,59 \pm 1,62	1,41 \pm 1,54	-2,139	0,032
Cluster B	Antisoziale	3,29 \pm 2,31	0,88 \pm 1,05	-3,548	<0,001
	Narzißtische	2,47 \pm 1,81	0,94 \pm 1,09	-2,599	0,009
	Borderline	6,94 \pm 2,51	2,18 \pm 1,63	-5,260	<0,001
	Histrionische	1,76 \pm 1,71	1,35 \pm 1,27	-0,555	0,579
Cluster C	Selbstunsichere	5,06 \pm 1,60	0,88 \pm 1,17	-4,708	<0,001
	Dependente	4,59 \pm 1,58	1,35 \pm 1,32	-4,428	<0,001
	Zwanghafte	3,71 \pm 1,79	3,18 \pm 1,24	-1,022	0,307
Zusätzliche	Negativistische	3,65 \pm 2,00	1,00 \pm 1,27	-3,553	<0,001
	Depressive	5,47 \pm 1,46	0,88 \pm 1,54	-4,603	<0,001

a: Punktwertungen nach Manual

Bei der Auswertung der Fragebögen anhand der Interview-Richtlinien ergab sich bei 82,4% der Patientinnen der Verdacht auf eine depressive Persönlichkeitsstörung gegenüber

5,9% in der Kontrollgruppe. Die gleichen Raten lagen bezüglich der selbstunsicheren Persönlichkeitsstörung vor. Dies weist auf eine hohe Komorbidität von BPD mit depressiver und selbstunsicherer Persönlichkeitsstörung in der untersuchten Gruppe hin, wenngleich die Auswertung des SKID-II-Fragebogens allein ohne Interview noch keine Diagnosestellung einer Persönlichkeitsstörung erlaubt und der Fragebogen im Vergleich zum vollständigen Interview zur Überschätzung des Vorkommens von Persönlichkeitsstörungen neigt.

6.1.3 STAI (State-Trait-Angstinventar)

Der STAI wurde zusammen mit den anderen psychiatrischen/psychologischen Tests in seiner Gesamtform (X1 und X2) bei allen Probandinnen erhoben. Desweiteren wurde die Form X1 des STAI jeweils im Rahmen der verschiedenen biologischen Untersuchungen angewandt.

Im Rahmen der Standarderhebung zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Patientinnen- und Kontrollgruppe sowohl für den STAI-X1 ($Z = -4,81$; $p < 0,001$) als auch für den STAI-X2 ($Z = -4,67$; $p < 0,001$). Dabei lagen die Werte im Mittel in der Patientinnengruppe (STAI-X1: $56,29 \pm 11,61$; Range 41 bis 72; STAI-X2: $59,82 \pm 7,58$; Range 42 bis 69) höher als in der Kontrollgruppe (STAI-X1: $31,47 \pm 6,04$; Range 24 bis 47; STAI-X2: $33,65 \pm 9,05$; Range 21 bis 56).

Die gemittelten Ergebnisse des bei verschiedenen biologischen Untersuchungen erhobenen STAI-X1 unterschieden sich innerhalb einer Gruppe nur geringfügig (Patientinnengruppe: Range 48,3 bis 56,3 Punkte; Kontrollgruppe: Range 30,8 bis 36,7 Punkte). Dabei ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen zwei STAI-X1-Werten, die in verschiedenen Situationen erhoben wurden, nur in der Kontrollgruppe im Rahmen des DxmHT (siehe Kapitel 6.2.3).

6.1.4 BDI (Beck Depressionsinventar)

Beim BDI ergab sich ein signifikanter Unterschied ($Z = -4,578$; $p < 0,001$) zwischen Patientinnen- und Kontrollgruppe. Im Mittel lag die Patientinnengruppe mit $30,41 \pm 11,20$ Punkten (Range 13 bis 51) um 25,00 Punkte höher als die Kontrollgruppe mit $5,41 \pm 8,58$ Punkten (Range 0 bis 35). Dabei lag der BDI-Summscore bei 15 der 17 Patientinnen

und bei einer der 17 Kontrollprobandinnen über dem klinisch relevanten Cut-off-Wert von 18 (siehe Kapitel 4.3.2.3).

6.1.5 Childhood-Trauma-Questionnaire (CTQ)

Für die gewichteten Summenwerte der einzelnen CTQ-Dimensionen sowie für den gewichteten CTQ-Summenscore ergaben sich im Mittel in der Patientinnengruppe doppelt so hohe Werte wie bei Gesunden (Tabelle 11). Sowohl für die einzelnen Summenwerte als auch für den CTQ-Summenscore waren diese Unterschiede signifikant.

Tabelle 11 Childhood-Trauma-Questionnaire, Summenscores der einzelnen Bereiche der Traumatisierung in Kindheit und Jugend

gewichtete Summenscores, betreffend:	Pat. (n = 17)	Kontr. (n = 17)	MWU-Test	
	MW \pm SD	MW \pm SD	Z-Wert	p-Wert
Körperlicher Missbrauch	3,40 \pm 0,80	1,58 \pm 0,77	-4,377	<0,001
Emotionale Vernachlässigung	3,64 \pm 0,63	2,04 \pm 0,51	-4,655	<0,001
Körperl. Vernachlässigung	2,35 \pm 0,72	1,14 \pm 0,22	-4,808	<0,001
Sexueller Missbrauch	2,85 \pm 1,45	1,27 \pm 0,97	-3,793	0,001
CTQ-Summenscore (gesamt)	12,24 \pm 3,13	6,03 \pm 2,17	-4,529	<0,001
Inkonsistenzerfahrung	3,52 \pm 0,84	2,10 \pm 0,50	-4,474	<0,001

Beim ungewichteten Summenwert „Sexueller Missbrauch“ lagen 12 der 17 BPD-Patientinnen (71%) über dem Schwellenwert von 9 Punkten (siehe Kapitel 4.3.2.4), während in der Kontrollgruppe nur eine von 17 Frauen (6%) diesen Grenzwert überschritt. Die mittlere Zeitdauer von Phasen während der Kindheit/Jugend, in der sich die Probandinnen als gut versorgt empfanden bzw. in denen sie Missbrauch und/oder Vernachlässigung angaben, unterschieden sich ebenfalls signifikant zwischen beiden Gruppen (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12 Dauer bestimmter Phasen in der Kindheit

gesamte Zeitdauer (in Monaten) von Phasen	Pat. (n = 17)	Kontr. (n = 17)	MWU-Test	
	MW \pm SD	MW \pm SD	Z-Wert	p-Wert
guter Versorgung, Unterstützung	52,4 \pm 66,4	177,9 \pm 79,0	-3,694	<0,001
Vernachlässigung	89,4 \pm 73,7	12,7 \pm 31,0	-3,528	<0,001
körperlicher Misshandlung	70,2 \pm 56,7	4,9 \pm 20,4	-3,957	<0,001
sexuellen Missbrauchs	42,8 \pm 63,3	5,7 \pm 23,3	-3,526	<0,001
emotionalen Missbrauchs	82,6 \pm 75,4	8,5 \pm 25,4	-3,532	<0,001
der Trennung von der Familie	24,2 \pm 26,5	10,0 \pm 37,7	-2,800	0,005
einer glücklichen Kindheit/Jugend	47,9 \pm 37,0	157,4 \pm 79,6	-3,708	<0,001

6.1.6 Korrelationen zwischen den psychiatrischen und psychologischen Tests

In der Kontrollgruppe korrelierten die BDI-Summe, CTQ-Summenscore, STAI-X1 und STAI-X2 jeweils positiv und signifikant miteinander mit Ausnahme der Paarung STAI-X1 (Zustandsangst) und CTQ. In der Patientinnengruppe korrelierten BDI-Summenscore, STAI-X1 und STAI-X2 signifikant miteinander, während der CTQ-Summenscore bemerkenswerterweise mit keinem der übrigen Parameter korrelierte.

Tabelle 13 Korrelationen nach Spearman-Rho zwischen psychiatrischen und psychologischen Tests

Korrelation nach Spearman-Rho	Pat. (n=17)		Kontr. (n=17)	
	r	p	r	p
BDI – STAI-X1	0,489	0,046	0,561	0,019
BDI – STAI-X2	0,624	0,007	0,547	0,023
BDI – CTQ	0,012	0,962	0,626	0,007
STAI-X1 – STAI-X2	0,659	0,004	0,642	0,005
STAI-X1 – CTQ	-0,044	0,866	0,331	0,194
STAI-X2 – CTQ	-0,043	0,870	0,625	0,007

r = Korrelationskoeffizient, p = Signifikanz (2-seitig)

6.1.7 Alkoholmissbrauch/-abhängigkeit

Im LAST wurde eine Punktzahl von 2 oder mehr, welche auf eine alkoholbezogene Störung irgendwann in der Lebensgeschichte hindeutet, von 9 der 17 Patientinnen (53%) und von 2 der 17 (12%) Kontrollprobandinnen erreicht. Dieser Unterschied zwischen den Gruppen war signifikant ($\chi^2=8,184$; $p=0,004$). Die mittlere Gesamtpunktzahl in der Patientinnengruppe lag mit $1,76\pm 1,71$ signifikant höher als die der Kontrollprobandinnen mit $0,53\pm 1,28$ ($Z=-3,236$; $p = 0,001$). Die maximale Punktzahl betrug in der Patientinnengruppe 4, in der Kontrollgruppe 3.

Ein aktueller Missbrauch von Alkohol konnte bei allen Patientinnen und Kontrollprobandinnen im Rahmen des klinischen ärztlichen Interviews, durch Messung des Atemalkohols und der entsprechenden Laborparameter (s.o.) ausgeschlossen werden.

Angaben zum Alter, in dem bestimmte alkoholbezogene Probleme erstmals erfahren wurden, lagen von 14 Patientinnen und 12 Kontrollprobandinnen vor. Die folgende Tabelle 14 gibt das mittlere Alter in der Patientinnen- bzw. Kontrollgruppe bezogen auf die jeweilige Fragestellung an (vgl. Fragebogen im Anhang). Dazu muss angemerkt werden, dass nur ein kleiner Teil der Patientinnen und Kontrollprobandinnen positive Angaben

machte, da ein Teil der alkoholbezogenen Problematiken (z.B. das Auftreten von Entzugssymptomen) von den übrigen Probandinnen noch nie erlebt wurde.

Da nur für die ersten beiden Fragen (Alter bei erstmaligem Alkoholkonsum bzw. bei erstem Alkoholrausch) Angaben von einer großen Anzahl Patientinnen als auch Kontrollprobandinnen vorlagen, erschien nur für diese beiden Problematiken ein Vergleich des mittleren Alters sinnvoll. Das mittlere Alter beim erstmaligen Alkoholkonsum unterschied sich zwischen den beiden Gruppen kaum ($Z=-1,834$; $p=0,891$), das Alter beim ersten Alkoholrausch differierte dagegen tendenziell (aber ebenfalls nicht signifikant) und lag im Mittel in der Kontrollgruppe um zwei Jahre über dem der BPD-Gruppe ($Z=-1,834$; $p=0,067$). Die Auswertung der übrigen Fragen zeigte Unterschiede zwischen den Gruppen dahingehend, dass die meisten der beschriebenen alkoholbezogenen Probleme bisher von kaum einer Kontrollprobandin erlebt worden waren (zwischen $n=0$ und $n=3$), während die Anzahl in der Patientinnengruppe höher lag ($n=2$ bis $n=9$).

Tabelle 14 Alter bei Ereignissen in Zusammenhang mit Alkoholkonsum

	Alter (in Jahren) bei ...	Pat.		Kontr.	
		n	MW \pm SD	n	MW \pm SD
1	erstem Alkoholkonsum	13	14,00 \pm 3,94	12	14,50 \pm 2,94
2	erstem Alkoholrausch	13	16,23 \pm 3,47	9	18,22 \pm 2,86
3	Beginn regelmäßigen Alkoholkonsums	6	20,33 \pm 6,31	3	20,67 \pm 8,33
4	erstmaligem, starkem Verlangen nach Alkohol	9	23,78 \pm 6,55	0	-
5	Verlangen nach größerer Alkoholmenge für gewünschten Effekt	7	24,00 \pm 6,68	1	19
6	geringerer Wirkung der gleichen Alkoholmenge	6	20,67 \pm 5,75	2	21,00 \pm 2,83
7	Konsum einer höheren Alkoholmenge als beabsichtigt	6	21,50 \pm 4,97	2	29,00 \pm 8,49
8	erstmaligem Wunsch, die Alkoholmenge zu reduzieren	5	23,40 \pm 5,94	0	-
9	erstmaligem Auftreten von Entzugssymptomen	3	19,67 \pm 3,06	0	-
10	Alkoholkonsum zur Linderung von Entzugssymptomen	2	22,00 \pm 2,83	0	-
11	Einschränkung von Aktivitäten/Interessen aufgrund des Alkoholkonsums	3	23,00 \pm 5,29	0	-
12	Bemerken eines hohen Zeitaufwands für Konsum und Beschaffung von Alkohol	5	22,60 \pm 7,77	1	23
13	Bemerken schädlicher Folgen durch Alkoholkonsum	2	20,00 \pm 4,24	1	23
14	Fortsetzung des Alkoholkonsums trotz schädlicher Folgen	4	27,00 \pm 8,21	0	-
15	Bewusstwerden eines Alkoholproblems	5	24,20 \pm 4,66	1	23
16	erstmaligem Aufsuchen einer Selbsthilfegruppe	3	30,33 \pm 8,33	0	-

Die Angaben bezüglich des Alkoholkonsums innerhalb der vorausgegangenen 6 Monate und zur Häufigkeit starken Trinkens wurden von 15 bzw. 14 der Patientinnen und von allen Kontrollprobandinnen gemacht und zeigten folgende Ergebnisse:

Tabelle 15 Alkoholkonsum in den letzten 6 Monaten vor der Untersuchung

Alkoholkonsum in den letzten 6 Monaten	Pat. (n=15)	Kontr. (n=17)
nie	5	0
einmal im Monat oder seltener	2	6
2-3 mal im Monat	7	5
2-3 mal in der Woche	1	6
Häufigkeit starken Trinkens	Pat. (n=14)	Kontr. (n=17)
gar nicht	6	12
gelegentlich (seltener als 1x im Monat)	5	4
ca. einmal im Monat	1	1
mehr als einmal im Monat	2	0

Während es zwischen den Gruppen keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Häufigkeit starken Trinkens ($\chi^2=4,632$; $df=3$; $p=0,201$) gab, unterschieden sich die Angaben zur Häufigkeit des Alkoholkonsums signifikant ($\chi^2=13,197$; $df=3$; $p=0,004$).

6.2 Biologische Parameter

6.2.1 Klinische Laborparameter (Kontrollvariablen)

Leberenzyme/Bilirubin: Die Referenzbereiche von 4 – 18 U/l für die **GGT** und von bis zu 5 – 17 U/l für die **GPT** wurden von einer Patientin (GPT=24 U/l) und von zwei Kontrollprobandinnen (GGT=20 bzw. 26 U/l; GPT=30U/l) leicht überschritten. Der Wert der **Cholinesterase** lag bei einer Kontrollprobandin mit 2000 U/l unterhalb des Referenzbereiches von 3000 – 8000 U/l. Bei den übrigen Patientinnen und Kontrollprobandinnen gab es keine Werte ausserhalb der Referenzbereiche, **GOT** und gesamtes **Bilirubin** waren bei allen Patientinnen und allen Kontrollprobandinnen im Referenzbereich. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen gab es bezüglich der **GOT** bzw. der **GPT**, die in der Kontrollgruppe mit $8,65 \pm 2,06$ U/l bzw. $9,53 \pm 5,65$ U/l höher lagen als in der Patientinnengruppe (GOT: $7,13 \pm 2,31$ U/l; $Z=-2,464$; $p=0,014$; GPT: $7,438 \pm 4,871$ U/l; $Z=-2,474$; $p=0,013$). Die übrigen Parameter unterschieden sich nicht signifikant.

Kreatinin: Die Kreatininkonzentration im Serum lag bei allen Patientinnen und Kontrollprobandinnen im Referenzbereich von 44 bis 105 $\mu\text{mol/l}$.

Blutbild: Die Anzahl der **Erythrozyten** lag bei allen Patientinnen und Kontrollprobandinnen innerhalb des Referenzbereiches von 4 – 5 Millionen/ μl . Der **Hämoglobingehalt** lag bei sieben Patientinnen zwischen 100 und 120 g/dl und damit unterhalb des Referenzbereichs von 120 – 160 g/dl. Der **Hämatokrit** war bei vier Patientinnen und bei zwei Kontrollprobandinnen erniedrigt (34-36%, Referenzbereich von 38 – 46%). Eine leichte Erhöhung der **Leukozyten** wurde bei sechs Patientinnen gemessen (viermal zwischen 9.000 und 11.000 und einmal 12.600/ μl , Referenzbereich 4.000 – 9.000/ μl), bei drei Kontrollprobandinnen lagen Werte zwischen 9.000 und 10.000 vor. Die Anzahl der **Thrombozyten** war bei einer Patientin zu niedrig (57.000/ μl), bei einer zu hoch (431.000/ μl , Referenzbereich 150.000 – 400.000/ μl). Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen lagen bezüglich der Blutbildparameter nicht vor.

Anteilmäßig gleichen sich die eher diskreten Veränderungen der Laborparameter zwischen beiden Gruppen gut aus. Klinisch relevante Auffälligkeiten, welche die Funktion der HPA-Achse erheblich hätten beeinträchtigen können, wurden nicht beobachtet.

Das **Drogenscreening** und der **Alkoholatemtest** fielen bei allen Patientinnen und Kontrollprobandinnen negativ aus.

6.2.2 12h-basal-Cortisol

Die über drei Messungen gemittelte Cortisolmenge im 12h-Urin ergab keinen Gruppenunterschied (Patientinnen: $39,01 \pm 38,25$ nmol; Kontrollprobandinnen: $32,38 \pm 14,63$ nmol; $Z=-0,224$; $p=0,823$). Dabei wurde vor der Auswertung der beiden Gruppen für jede Probandin aus den 3 Einzelwerten ein Mittelwert gebildet (bei 2 Probandinnen fehlte je ein Messwert, so dass der Mittelwert aus zwei Einzelwerten bestimmt wurde). Bei einer BPD-Patientin fand sich eine stark erhöhte Cortisolmenge im 12h-Urin, die den Gruppenmittelwert, der ohne diese Patientin $30,48 \pm 14,63$ nmol betrug, um fast das 6-fache überschritt (ohne diese Patientin: $Z=-0,540$; $p=0,589$).

Aus methodischen Gründen waren für die vorliegenden Dissertation - wie in Kap. 5.1 (Stichproben) beschrieben - nur die erhobenen Daten von jeweils 17 Patientinnen und 17 Kontrollprobandinnen (parallelisiert nach dem case-to-case-Verfahren) Grundlage der dargestellten Berechnungen und Ergebnisse, während im Rahmen der Studie insgesamt 29 Patientinnen und 28 Kontrollprobandinnen untersucht worden waren. Basierend auf einem größeren Stichprobenumfang hervorgehend aus Daten derselben Studie erfolgte für 21 BPD-Patientinnen und 24 Kontrollprobandinnen (jedoch nicht als "matched-pairs") mit vergleichbarem Alter (BPD: $MW \pm SD: 28,1 \pm 5,4$ Jahre, Kontrollgruppe: $MW \pm SD: 27,7 \pm 6,9$ Jahre) und body mass index (BPD: $MW \pm SD: 24,4 \pm 5,8$, Kontrollgruppe: $MW \pm SD: 24,1 \pm 5,19$) eine isolierte Berechnung bezüglich der 12h-basal-Cortisolwerte (Wingenfeld et al., in press). Auch für diese Gruppe zeigten sich signifikant höhere Werte in der Patientinnengruppe für BDI und CTQ-Summenscore, zusätzlich bestand bei 16 der 21 BPD-Patientinnen eine PTSD. Die Ergebnisse zeigten einen höheren basalen Cortisolwert in der Patientinnengruppe.

6.2.3 Modifizierter Dexamethason-Hemmtest (DxmHT)

6.2.3.1 Cortisol im DxmHT

Die Serum-Cortisolspiegel lagen für DxmHT-8-basal (8 bzw. 16 bedeuten im Folgenden 8:00 Uhr bzw. 16:00 Uhr) im Mittel in der BPD-Gruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (Tabelle 16). Für DxmHT-8-post und DxmHT-16-post ergaben sich keine Gruppenunterschiede. Desweiteren wurde für jede Probandin der relative Anteil des DxmHT-8-post Wertes und des DxmHT-16-post-Wertes im Vergleich zum DxmHT-8-basal-Wertes berechnet (DxmHT(%)-8-post bzw. DxmHT(%)-16-post). Für diese Werte ergaben sich ebenso keine Gruppenunterschiede.

Tabelle 16 Dexamethason-Hemmtest (Cortisol), absolute Werte und 8-post- und 16-post-Werte als prozentualer Anteil am 8-basal-Wert

Serumcortisol in nmol/l	Pat. (n=17) MW ± SD	Kontr. (n=17) MW ± SD	Z	df	Sig. (2-seitig)
DxmHT-8-basal	503,68 ± 239,11	733,54 ± 359,56	-2,015	32	0,044
DxmHT-8-post	167,64 ± 212,97	197,92 ± 160,09	-1,464	32	0,143
DxmHT-16-post^a	224,67 ± 164,43	145,90 ± 93,51	-0,468	30	0,640
Anteil an DxmHT-8-basal in %					
DxmHT(%)-8-post	52,51 ± 98,92	33,12 ± 36,45	-0,431	32	0,667
DxmHT(%)-16-post^a	45,63 ± 48,98	23,17 ± 19,45	-0,396	19,618	0,692

a: Wegen eines fehlenden Wertes bei DxmHT-16-post nur 16 Patientinnen, die parallelisierte Kontrollprobandin blieb daher ebenfalls unberücksichtigt.

Sowohl bei den BPD-Patientinnen als auch in der Kontrollgruppe unterschieden sich der jeweilige 8-post-Wert als auch der 16-post-Wert signifikant (p zwischen <0,001 und 0,002) vom 8-basal-Wert. Zwischen dem 8-post und dem 16-post-Wert lag hingegen kein signifikanter Unterschied vor (p=0,469 bei Patientinnen bzw. p=0,332 bei Kontrollprobandinnen; Test nach Wilcoxon für verbundene Stichproben). Die Einzelverläufe der Cortisolspiegel im DxmHT sind nach Gruppen getrennt in Abb. 1 dargestellt.

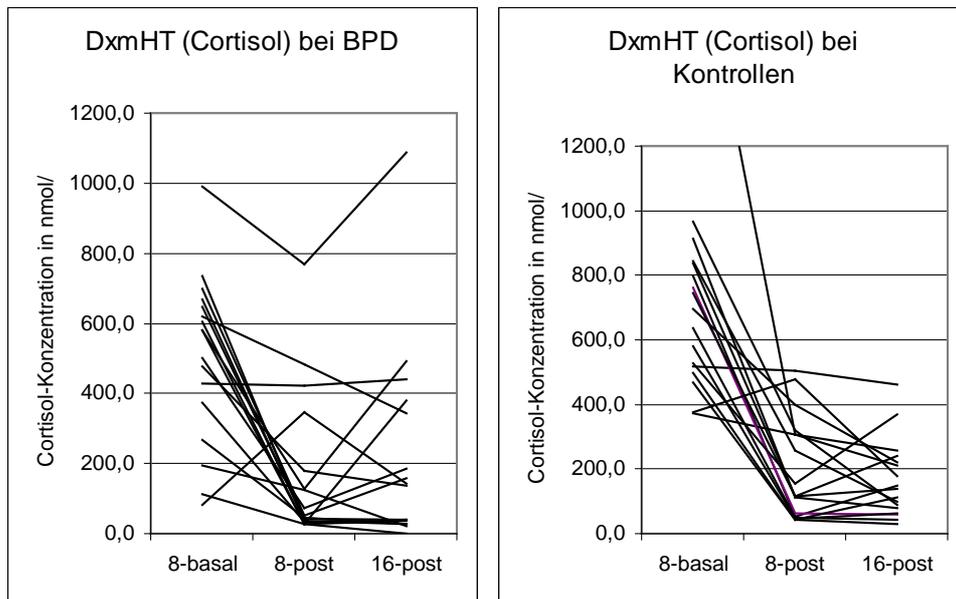


Abb. 1 DxmHT (Cortisol), Einzelverläufe von BPD-Patientinnen und Kontrollen

Wertete man die beiden Gruppen hinsichtlich der Anzahl an Probandinnen mit “Suppression” (d.h. Abfall des 8-post- oder 16-post-Cortisol-Wertes unter 140nmol/l) bzw. “Non-Suppression” aus (siehe Tabelle 17), so ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Gruppenunterschiede – weder für den DxmHT-8-post- noch für den DxmHT-16-post-Wert ($\text{Chi}^2=1,129$; $p=0,288$ bzw. $\text{Chi}^2=0,029$; $p=0,866$).

Tabelle 17 DxmHT, Anzahl an Patienten/Kontrollen mit Suppression (= 8-post- oder 16-post-Wert < 140 nmol/l, entspricht der Grenze bei DHT mit 1mg)

	Pat. (n=17)		Kontr. (n=17)	
	Ja	Nein	Ja	Nein
Suppression im 8-post-Wert	12	5	9	8
Suppression im 16-post-Wert	8	8	8	9
Suppression im 8-post- oder 16-post-Wert	13	4	11	6

6.2.3.2 ACTH im DxmHT

Bei 8 Patientinnen und 8 Kontrollprobandinnen wurde im DxmHT zusätzlich zum Serum-Cortisol auch ACTH im Serum bestimmt. Der ACTH-8-basal-Wert war in der BPD-Gruppe niedriger als in der Kontrollgruppe (Tabelle 18). Die ACTH-8-post- und ACTH-16-post-Werte unterschieden sich nicht signifikant.

Es wurde wiederum der prozentuale Anteil der 8-post- bzw. 16-post-Werte am 8-basal-Wert berechnet (ACTH(%)-8-post bzw. ACTH(%)-16-post). Auch für diese Parameter ergaben sich keine Gruppenunterschiede. Die Einzelverläufe der ACTH-Konzentration im Rahmen des DxmHT zeigt für beide Gruppen getrennt Abb. 2.

Tabelle 18 DxmHT(ACTH), absolute Werte und 8-post- und 16-post-Werte als prozentualer Anteil am 8-basal-Wert

Serum-ACTH [pg/ml]	Pat. (n=8) ^{a,b} MW ± SD	Kontr. (n=8) ^{a,b} MW ± SD	Z	p
ACTH-8-basal	5,70 ± 2,98	15,71 ± 10,37	-2,049	0,040
ACTH-8-post ^a	3,70 ± 1,61	4,31 ± 1,96	-1,156	0,248
ACTH-16-post ^b	3,51 ± 1,49	4,03 ± 1,39	-0,704	0,481
Anteil an ACTH-8-basal (%)				
ACTH(%)-8-post ^a	68,35 ± 23,54	47,13 ± 28,90	-1,469	0,142
ACTH(%)-16-post ^b	65,59 ± 30,71	46,08 ± 36,30	-1,342	0,180

a: bei einer Patientin fehlte der 8-post-Wert, daher wurde diese Patientin und die parallelierte Kontrollprobandin für die Berechnungen des ACTH-8-post-Wertes nicht berücksichtigt (n=7).
b: bei einer anderen Patientin fehlte der 16-post-Wert, daher wurde diese Patientin und die parallelierte Kontrollprobandin für die Berechnungen des ACTH-16-post-Wertes nicht berücksichtigt (n=7)

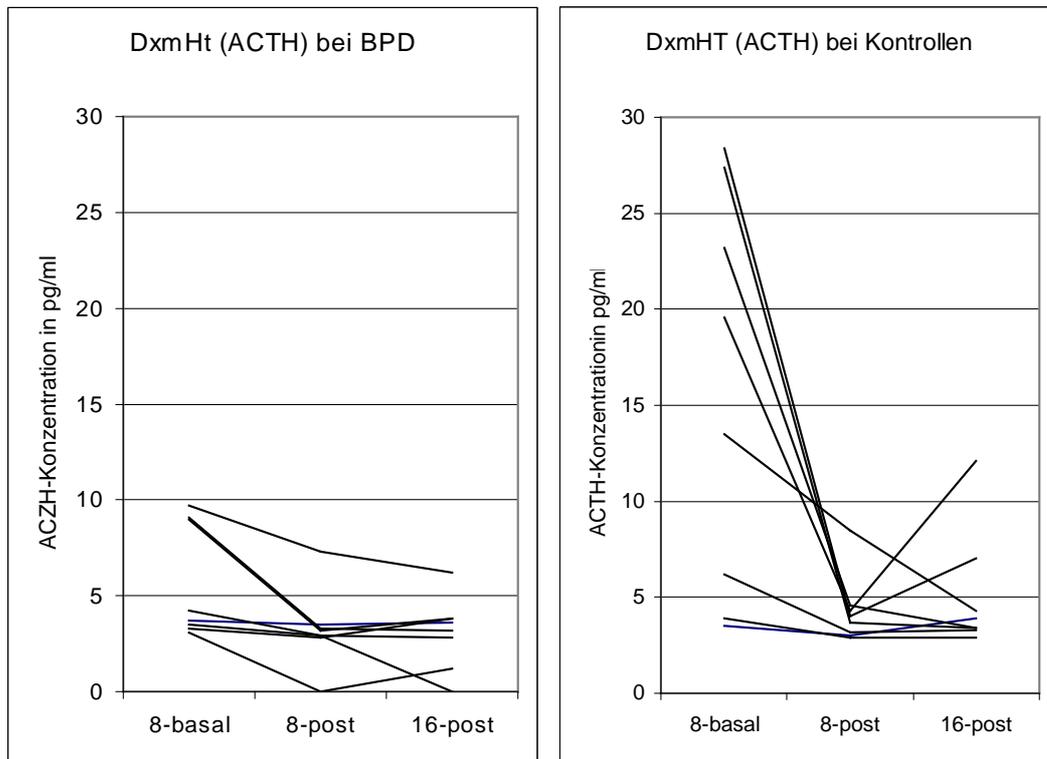


Abb. 2 DxmHT (ACTH), Einzelverläufe von BPD-Patientinnen und Kontrollprobandinnen

Um die aktuelle Angst als Einflussvariable des DxmHT zu kontrollieren, wurden die **drei STAIs des DxmHT** (STAI-X1) vergleichend gegenübergestellt (Tabelle 19). Dabei zeigt sich bis auf den erwarteten Gruppenunterschied zu allen Zeitpunkten keine wesentliche Auffälligkeit.

Tabelle 19 STAI-X1 (Zustandsangst) zu den Zeitpunkten der Blutentnahmen im DxmHT

	Pat. (n=13) MW ± SD	Kontr. (n=15) MW ± SD
STAI-X1-8-basal	51,4 ± 8,4	36,7 ± 11,0
STAI-X1-8-post	48,3 ± 6,7	31,7 ± 7,6
STAI-X1-16-post	50,9 ± 7,5	31,3 ± 8,4

6.2.4 Trier Social Stress Test (TSST)

Bei der Auswertung des TSST wurden zunächst die einzelnen Verläufe der Cortisol- bzw. ACTH-Konzentrationen innerhalb der Patientinnen- und der Kontrollgruppe betrachtet. Dabei fiel auf, dass nur ein Teil der BPD-Patientinnen und der Kontrollprobandinnen mit einem Anstieg der Cortisol- bzw. der ACTH-Konzentration auf den Stressor reagiert hatte, während bei den übrigen Probanden gleichbleibende oder abfallende Werte zu beobachten waren. Einen Überblick über die einzelnen Cortisol- bzw. ACTH-Verläufe getrennt nach Gruppen zeigen die Grafiken im Anhang 5 bis 8.

Um innerhalb der Gruppen darzustellen, ob im Rahmen des TSST die Cortisol- bzw. ACTH-Konzentrationen signifikant anstiegen, wurden die Daten getrennt nach Gruppen mit dem Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben analysiert.

Dabei zeigt sich bezüglich der Cortisolkonzentration weder für die Patientinnen- noch für die Kontrollgruppe ein signifikanter Anstieg gegenüber dem Basalwert (Zeitpunkt 0min). Dagegen findet sich in der Patientinnengruppe ein signifikanter Abfall des Cortisolspiegels gegenüber dem Basalwert nach 50min ($Z=-2,327$; $p=0,020$), 60min ($Z=-2,896$; $p=0,004$) und 70 min ($Z=-2,999$; $p=0,003$), in der Kontrollgruppe dagegen erst nach 70min ($Z=-1,965$; $p=0,049$).

Der Verlauf der ACTH-Konzentration zeigt dagegen in der Patientinnengruppe einen signifikanten Anstieg nach 20min ($Z=-3,080$; $p=0,002$), 40min ($Z=-2,225$; $p=0,026$) und 60min ($Z=-2,073$; $p=0,038$). In der Kontrollgruppe ergab sich im Verlauf zu keinem

Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied des ACTH-Spiegels gegenüber dem Basalwert, also weder ein Anstieg, noch ein Abfall.

Tabelle 20 TSST, Cortisolwerte zu den verschiedenen Blutentnahmezeitpunkten

Cortisol (nmol/l) im TSST nach:	Pat. (n=17) MW ± SD	Kontr. (n=17) MW ± SD
0 min (Beginn Stressexposition)	330,5 ± 188,0	372,5 ± 140,9
10 min (direkt nach Stressexposition)	323,1 ± 179,5	404,1 ± 175,3
20 min	328,3 ± 176,5	440,5 ± 260,0
30 min	291,2 ± 180,7	413,4 ± 245,8
40 min	299,3 ± 175,9	410,7 ± 246,0
50 min	277,9 ± 187,8	360,7 ± 202,0
60 min	273,6 ± 176,0	361,0 ± 203,1
70 min	255,7 ± 164,7	311,2 ± 177,0

Tabelle 21 TSST, ACTH-Werte zu den verschiedenen Blutentnahmezeitpunkten

ACTH (pg/ml) im TSST nach:	Pat. (n=10) MW ± SD	Kontr. (n=10) MW ± SD
0 min (Beginn Stressexposition)	5,07 ± 2,94	4,66 ± 2,73
20 min	6,02 ± 2,81	4,92 ± 3,08
40 min	6,46 ± 4,64	5,11 ± 3,30
60 min	6,38 ± 4,78	4,25 ± 1,71

In den gemittelten Verläufen (Tabelle 20 und 21, Abb. 3) liegen bezüglich der Cortisol-Konzentrationen die Kontrollprobandinnen (n=17) im gesamten Testzeitraum oberhalb der BPD-Patientinnen (n=17), während sich bei den Ergebnissen der ACTH-Bestimmung (jeweils n=10) ein umgekehrtes Bild zeigt.

Fläche unter der Kurve (Area under curve, AUC)

Als Maß für den Anstieg der ACTH- bzw. Cortisol-Konzentration über die gesamte Testdauer wurde die „Fläche unter der Kurve“ (area under curve, AUC) für jede Probandin einzeln berechnet.

Genauere Berechnung: Um den Hormon-Anstieg während des TSSTs unabhängig vom jeweiligen basalen Hormonspiegel zu berechnen, wurde zunächst für jeden Messwert (TSST(10min) bis TSST(70min)) die Differenz zum Ausgangswert TSST(0min) gebildet. Traten dabei negative Werte auf, wurden diese gleich „0“ gesetzt, um nur die Fläche oberhalb des Ausgangswertes zu ermitteln. Die weitere Berechnung erfolgte dann mit den auf diese Weise ermittelten Differenzwerten.

Differenzberechnung: $TSST(Xmin) = TSST(Xmin) - TSST(0min)$

Die endgültige Berechnung der AUC erfolgte mit der Sehnen-Trapezformel:

$$AUC [min \times nmol/l] = 10min/2 \times [\Delta TSST(0min) + 2 \times \Delta TSST(10min) + 2 \times \Delta TSST(20min) \dots + 2 \times \Delta TSST(60min) + \Delta TSST(70min)]$$

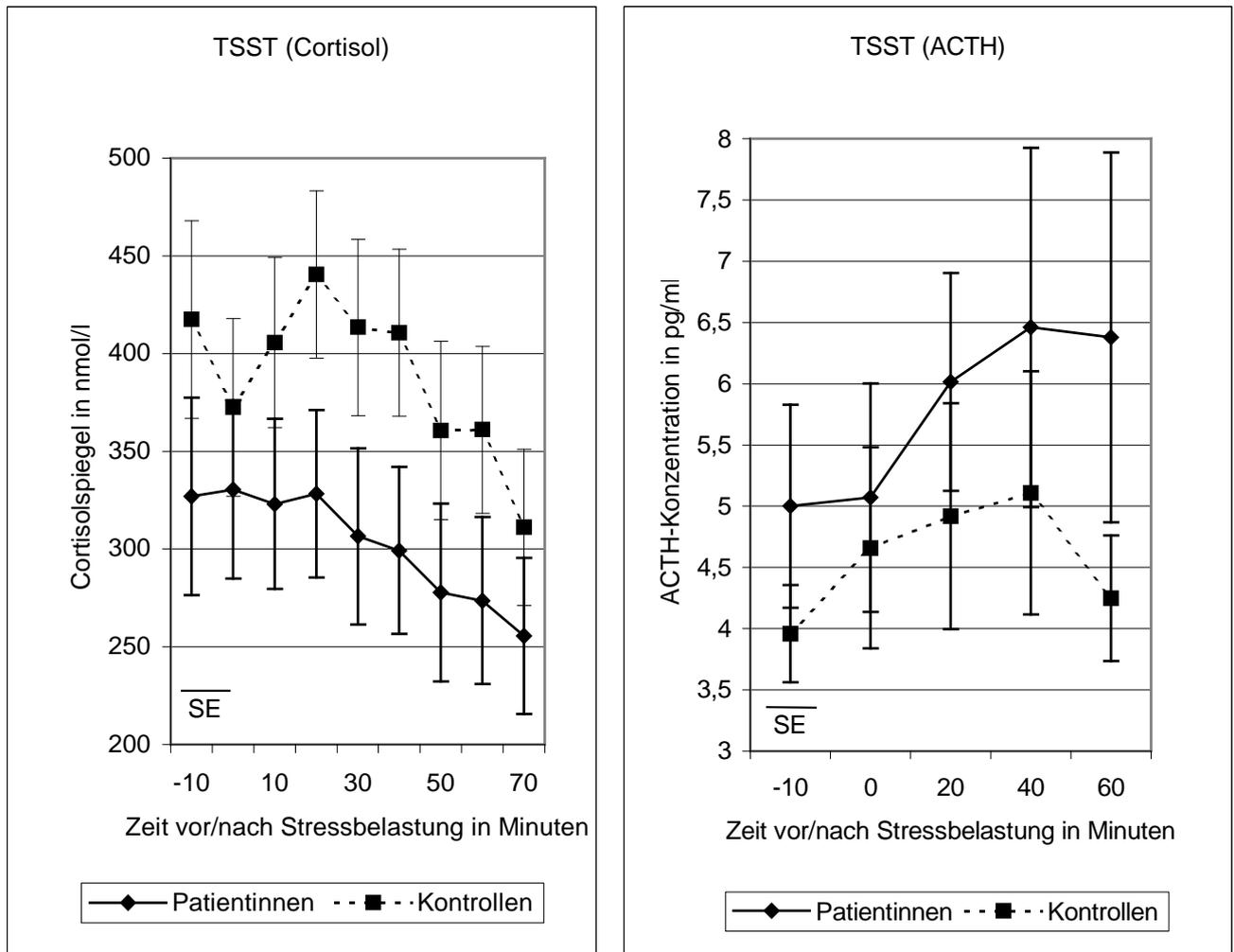


Abb. 3 TSST, gemittelte Verläufe des Cortisols und des ACTHs für BPD-Patientinnen und Kontrollen (-10min bis 0min: Wartezeit, 0min bis +10min: Vorbereitung auf Test, +10min bis +20min: eigentliche Testaufgabe) Fehlerbalken entsprechen dem Standardfehler des Mittelwertes

Die **AUC (Cortisol)** lag in der Patientinnengruppe im Mittel bei $978,1 \pm 1836,0$ min x nmol/l (Range von 0,0 bis 5986,2 min x nmol/l) und damit niedriger als in der Kontrollgruppe mit $3936,7 \pm 6091,2$ min x nmol/l (Range von 0,0 bis 15518,0 min x nmol/l). Die **AUC (ACTH)** lag in der BPD-Gruppe im Mittel mit $33,0 \pm 38,3$ min x pg/ml (Range von 0,0 bis 123,50 min x pg/ml) höher als in der Kontrollgruppe mit $13,8 \pm 29,5$ min x pg/ml (Range von 0,0 bis 96,50 min x pg/ml). Dabei waren beide Unterschiede aber nicht signifikant (AUC (Cortisol): $Z=-1,089$, $p=0,276$, AUC (ACTH): $Z=-1,856$, $p=0,064$).

Maximaler Anstieg:

Der maximale Anstieg gibt die größte Differenz an, die während des Tests gegenüber dem Ausgangswert vor der Stress-Exposition (TSST-0min) erreicht wurde (maximales Δ TSST, siehe AUC-Berechnung). Im Mittel fand sich in der Patientinnengruppe ein **maximaler Cortisol-Anstieg** von $35,61 \pm 64,90$ nmol/ml (Range von 0,00 bis 240,97nmol/ml), in der Kontrollgruppe von $106,99 \pm 158,10$ nmol/ml (Range von 0,00 bis 429,57nmol/ml). Dabei war bei 8 der 17 Patientinnen und bei 6 der 17 Kontrollprobandinnen überhaupt kein Anstieg gegenüber dem Basalwert festzustellen. Der maximale Anstieg unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant ($Z=-1,089$, $p=0,276$). Der **maximale ACTH-Anstieg** betrug in der BPD-Gruppe im Mittel $1,95 \pm 2,30$ pg/ml (Range von 0,0 bis 7,7 pg/ml), in der Kontrollgruppe $1,00 \pm 2,03$ pg/ml (Range von 0,0 bis 6,7 pg/ml). Ebenso wie bei den Cortisolanstiegen war der Unterschied nicht signifikant ($Z=-1,707$, $p=0,112$).

Die Verläufe der Cortisol-Konzentration (jeweils $n=17$) zeigten also im Mittel (nicht signifikant) höhere Werte für die AUC und den max. Anstieg in der Kontrollgruppe. Für die ACTH-Konzentrationen zeigten sich umgekehrte Verhältnisse mit höherer AUC und größerem maximalem Anstieg in der BPD-Gruppe, wobei die Unterschiede jeweils nicht signifikant waren.

6.3 Zusammenhang von biologischen und psychiatrisch-psychologischen Tests

Im Folgenden werden zunächst Korrelationen zwischen den biologischen Parametern auf der einen Seite und den psychiatrischen/psychologischen Tests auf der anderen Seite beschrieben.

6.3.1 12h-basal-Cortisol

In der Patientinnengruppe fanden sich keine signifikanten Korrelationen zwischen 12h-basal-Cortisol-Wert auf der einen und den CTQ- und BDI-Werten auf der anderen Seite. In der Kontrollgruppe korrelierten 12h-basal-Cortisol-Wert und BDI-Summenscore tendenziell positiv miteinander ($r=0,427$; $p=0,087$).

Für die erweiterte auf den Studiendaten basierende Stichprobe (Wingenfeld et al., in press) zeigte sich neben dem schon in Kap. 6.2.2 beschriebenen höheren basalen Cortisolwert in der Patientinnengruppe auch eine signifikante positive Korrelation von BDI und Cortisolmenge im 12h-Urin bei den BPD-Patientinnen.

6.3.2 Modifizierter Dexamethason-Hemmtest (DxmHT)

In der Patientinnengruppe ergaben sich keine signifikanten Korrelationen zwischen den Basal- und Suppressionswerten des DxmHT auf der einen und der Depressivität (BDI) und Traumatisierung (CTQ) auf der anderen Seite. In der Kontrollgruppe gab es negative signifikante Korrelationen zwischen DxmHT-8-post-Wert und CTQ-Wert ($r=-0,549$; $p=0,022$) bzw. dem BDI-Summscore ($r=-0,551$; $p=0,022$).

6.3.3 Trier Social Stress Test (TSST)

Bei getrennter Auswertung von BPD- und Kontrollgruppe wurden folgende Korrelationen festgestellt (Tabelle 22):

Tabelle 22 Korrelationen nach Spearman-Rho zwischen psychiatrischen/psychologischen und biologischen Parametern

Korrelation nach Spearman-Rho	CTQ-Summscore (r / p)		BDI-Summscore (r / p)	
	Pat.	Kontr.	Pat.	Kontr.
AUC (Cortisol)	0,038 / 0,886	-0,296 / 0,249	0,619 / 0,008	-0,503 / 0,040
maximaler Anstieg	0,045 / 0,863	-0,313 / 0,221	0,624 / 0,007	-0,517 / 0,034

	STAI-X1 ^a (r / p)		STAI-X2 ^b (r / p)	
	Pat.	Kontr.	Pat.	Kontr.
AUC (Cortisol)	0,513 / 0,035	-0,441 / 0,076	0,275 / 0,286	-0,481 / 0,051
maximaler Anstieg	0,525 / 0,030	-0,414 / 0,099	0,297 / 0,247	-0,481 / 0,051

a: STAI-X1 beim TSST, b: STAI-X2 im Rahmen der Standarderhebung vor TSST

Auffallend waren die **positiven Korrelationen** von AUC (area under curve) mit der BDI-Summe und STAI-X1 in der **Patientinnengruppe**, während in der **Kontrollgruppe negative Korrelationskoeffizienten** vorlagen. Mit den CTQ-Werten korrelierten die TSST-Parameter in beiden Gruppen nicht.

6.3.4 Biologische Parameter und PTSD

Um den Einfluss einer gleichzeitig vorliegenden PTSD auf die Ergebnisse zu prüfen, wurde die Patientinnengruppe nach dem Vorliegen bzw. Nicht-Vorliegen dieser Diagnose aufgeteilt. Für die aus 12 BPD-Patientinnen bestehende Gruppe mit einer zusätzlichen PTSD ergaben sich bezüglich des basalen Cortisolwertes und des TSST keine Unterschiede gegenüber der übrigen Patientinnengruppe ohne PTSD. Im DxmHT

(Cortisol) lagen die Werte im Mittel in der PTSD-Gruppe niedriger, wobei lediglich für den 16-post-Wert ein signifikanter Unterschied vorlag ($Z=-2,089$, $p=0,037$).

In der schon unter Kap. 6.3.1 beschriebenen umfangreicheren Stichprobe von 21 BPD-Patientinnen und 24 Kontrollprobandinnen (Wingenfeld et al., in press) erfolgte ein ähnliches Vorgehen. Die Patientinnengruppe wurde in Bezug auf die Anzahl an PTSD-Symptomen nach dem median-split-Verfahren (Median bei 9) in zwei Gruppen unterteilt. Diese Untergruppen unterschieden sich somit signifikant in der Anzahl der PTSD-Symptome, nicht jedoch im BDI-Score. Die Ergebnisse zeigten dabei in der BPD-Untergruppe mit geringerer Anzahl an PTSD-Symptomen einen gegenüber der Kontrollgruppe höheren basalen Cortisolwert, während die BPD-Gruppe mit höherer Anzahl an PTSD-Symptomen sich nicht von der Kontrollgruppe unterschied. Zusätzlich zeigte sich in der Patientinnengruppe dieser größer gewählten Stichprobe eine negative Korrelation zwischen basalem Cortisolwert im 12h-Urin und der Anzahl an PTSD-Symptomen.

6.3.5 Biologische Parameter und Traumatisierung in der Kindheit (CTQ)

Um den Einfluss eines in der Kindheit erfolgten sexuellen Missbrauchs auf die hier erhobenen biologischen Parameter zu prüfen, wurde die Patientinnengruppe in zwei Untergruppen unterteilt. Bei 12 der 17 Patientinnen lag der CTQ-Summenscore für sexuellen Missbrauch bei oder über dem Schwellenwert von 9 Punkten, bei den übrigen fünf Patientinnen darunter. Beim Vergleich dieser beiden Gruppen zeigte sich ein signifikant niedrigerer basaler 12h-Cortisol-Wert in der Gruppe mit sexuellem Missbrauch in der Kindheit ($Z=-2,003$; $p=0,045$). In derselben Gruppe lagen im DxMHT der 8-post- und der 16-post-Wert und im TSST die AUC niedriger, jedoch jeweils nicht auf signifikantem Niveau.

7 Diskussion

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde überprüft, ob sich Patientinnen mit Borderline-Persönlichkeitsstörung (BPD) hinsichtlich ausgewählter Funktionen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden Achse in Ruhe bzw. unter Belastung von gesunden Kontrollprobandinnen unterscheiden. Berücksichtigt wurden dabei die Stärke einer ggf. vorliegenden depressiven Symptomatik, aktuelle Angst, allgemeine Angstbereitschaft und Traumatisierungen in der Kindheit, darüberhinaus in der Patientinnen-Gruppe der Einfluss einer Posttraumatischen Belastungsstörung.

7.1 Methodendiskussion

7.1.1 Parallelisierung

Die Stichprobe, die im Rahmen der vorliegenden Arbeit untersucht wurde, bestand ausschließlich aus weiblichen Teilnehmern, welches in erster Linie darauf zurückzuführen ist, dass sich überwiegend Frauen mit Borderline-Persönlichkeitsstörung in stationäre Behandlung begeben. Die aus 17 Frauen bestehende Patientinnengruppe unterschied sich in bezug auf das **Alter**, die **Schuldauer**, den **Schulabschluss** und die **Dauer der Berufsausbildung** nur gering und nicht signifikant von der Gruppe der 17 Kontrollprobandinnen. Dies beruht auf den vorgegebenen Parallelisierungskriterien „Alter“ und „Schulabschluss“. Unterschiede ergaben sich bei der Frage nach der derzeitigen **Berufstätigkeit**. Während nur 8 der 19 Patientinnen (47%) angaben, in einem festen Arbeitsverhältnis zu stehen, waren dies in der Kontrollgruppe 15 von 17 (88%, $\text{Chi}^2=6,983$; $p=0,008$). Dieser Unterschied kann als Folge der Erkrankung aufgefasst werden. Insgesamt kann die Parallelisierung der beiden Gruppen aber als gelungen betrachtet werden.

7.1.2 Charakterisierung der Stichprobe

Da es sich um BPD-Patientinnen handelte, die mindestens einmal aufgrund ihrer Erkrankung in stationärer Behandlung waren und die auf diese Weise in die vorliegende Studie integriert wurden, handelte es sich um Patientinnen mit einem besonders schweren Erkrankungsbild. Dies wird auch deutlich in der Anzahl an spezifischen Symptomen. Es zeigt sich, dass bei den Patientinnen im Mittel mehr spezifische Symptome vorliegen als

für die Diagnosestellung erforderlich ist. Gefordert werden mindestens fünf der charakteristischen Symptome, die Patientinnen dieser Arbeit weisen im Durchschnitt sieben auf.

Bei 12 der 17 Patientinnen wurde die Diagnose einer PTSD gestellt. Damit lag die Anzahl der BPD-Patientinnen, bei denen gleichzeitig eine PTSD vorlag mit 70,6% an der Obergrenze der aus der Literatur bekannten Angaben (siehe Kap. 4.3.2.1). Zusätzlich berichteten 11 der betroffenen Patientinnen, im Monat vor den Untersuchungen Symptome einer PTSD erlebt zu haben, wobei der Ausprägungsgrad bei sechs Patientinnen als „schwer“, bei den übrigen fünf als „mittel“ eingestuft wurde. Dies zeigt, dass die Patientinnengruppe dieser Studie überdurchschnittlich schwer von den Symptomen einer PTSD betroffen war.

Die Auswertung des SKID-II-Fragebogens wies, auch bei Annahme einer Überschätzung im Vergleich zu einem vollständigen SKID-II-Interview, eine hohe Komorbidität mit weiteren Persönlichkeitsstörungen hin. Dieser Befund ist in der Literatur bekannt (Zanarini et al. 1998a).

In der Patientinnengruppe zeigte sich gegenüber der Kontrollgruppe sowohl eine höhere allgemeine Angstbereitschaft (STAI-X2) als auch eine erhöhte Zustandsangst (STAI-X1) in den verschiedenen Untersuchungssituationen (jeweils $p \leq 0,001$). Diese Unterschiede zeigen in die Richtung von Studienergebnissen von Zimmerman und Mattia (1999) und Zanarini et al. (1998b), die jeweils bei BPD-Patienten häufiger Angsterkrankungen diagnostizierten als bei Kontrollprobanden. Die geringere Zustandsangst in der Kontrollgruppe ist insofern interessant, als die Untersuchungssituationen für die Kontrollprobandinnen mit mehr unbekanntem und neuen Faktoren verbunden waren als bei den Patientinnen, bei denen die Untersuchungen in den Klinikalltag integriert waren.

Die Ergebnisse des BDI zeigten bei fast allen (15 von 17) Patientinnen eine Stärke der depressiven Symptomatik, die im klinisch relevanten Bereich liegt, während dies nur bei einer der 17 Kontrollprobandinnen der Fall war. Dies bestätigt die aus der Literatur bekannte hohe Komorbidität von Depressionen bei Patienten mit BPD (85% nach Prasad et al. 1990). Dadurch wird deutlich, dass eine isolierte Betrachtung von BPD-Patientinnen, die nicht unter depressiven Symptomen leiden, nur sehr schwer zu realisieren ist.

Ein Mangel der vorliegenden Untersuchung ist die eingeschränkte Etablierung der Diagnostik für eine depressive Störung.

Die BPD-Gruppe zeigte gegenüber den Kontrollprobandinnen eine signifikant stärkere und länger andauernde Traumatisierung in Kindheit und Jugend in allen abgefragten Bereichen. Diese Ergebnisse bestätigen ebenfalls die aus der einschlägigen Literatur bekannten Angaben, nach denen bei BPD-Patienten ein gehäuftes Auftreten von Traumata und Vernachlässigung gefunden wurde (Sabo 1997, Herman et al. 1989).

Zusammenfassend handelt es sich um eine schwer erkrankte Patientinnengruppe mit einem sehr hohen Ausmaß an Traumatisierungen in der Vorgeschichte.

In der Analyse des Zusammenhangs zwischen Traumatisierungsgrad und Angst bzw. Depressivität ergaben sich wie erwartet signifikant positive Korrelationen bei den Gesunden. Bei den Patientinnen fanden sich diese Korrelationen dagegen nicht. Dies könnte auf eine andere Art der Verarbeitung bzw. der Reaktion auf eine Traumatisierung bei Patienten mit BPD hinweisen. Andererseits können die Ergebnisse der Patientinnengruppe auch auf den sog. „Ceiling-Effekt“ zurückzuführen sein, d.h. die hohen Werte der Traumatisierung, Depressivität und Angst mit jeweils niedriger Varianz hätten dazu geführt, dass keine Korrelationen nachzuweisen sind.

Die Ergebnisse des LAST deuten darauf hin, dass bei einem höheren Anteil der BPD-Patientinnen irgendwann in der Lebensgeschichte ein Alkoholmissbrauch oder eine Alkoholabhängigkeit vorgelegen hat. Dies war aufgrund vorausgegangener Studien bezüglich Komorbiditäten bei BPD-Patienten (Dulit et al. 1990) zu erwarten. Da eine erhöhte Alkoholkonzentration im Blut die Cortisolkonzentration beeinflussen kann (siehe Kapitel 4.3.2.5) war es insbesondere von Bedeutung, dass ein aktueller Alkoholkonsum der Probandinnen ausgeschlossen werden konnte.

Den Ergebnissen des LAST stehen die Angaben zum Alkoholkonsum innerhalb der vorausgegangenen 6 Monate gegenüber, die eine signifikant höhere Trinkfrequenz in der Kontrollgruppe zeigten. Da alle Kontrollprobandinnen über gelegentlichen bis regelmäßigen Alkoholkonsum berichteten, aber nur bei 2 von ihnen über den LAST Hinweise auf einen Missbrauch oder eine Abhängigkeit von Alkohol vorliegen, kann dies

möglicherweise auf einen kontrollierteren Alkoholkonsum als bei BPD-Patientinnen hinweisen.

7.1.3 Untersuchungen der HPA-Achsen-Funktion

Bei der Auswahl der Untersuchungsansätze musste zum einen der Aufwand (insbesondere für die zu Hause wohnenden Kontrollprobandinnen) als auch die Kosten (z.B. Laboruntersuchungen) berücksichtigt werden. Verzichtet wurde daher auf die Untersuchung der HPA-Achse auf CRH-Ebene (z.B. mit kombiniertem Dexamethason-CRH-Test) und auf die Messung der Glucocorticoid-Rezeptoren (neben Cortisol und ACTH) im Rahmen von Dexamethason-Hemmtest (DxmHT) und Trier Social Stress Test (TSST). Überprüft wurden die basale Funktion unter Ruhebedingungen (Cortisol im Sammelurin), die Reaktion auf Dexamethasongabe und die klinisch relevanteste Funktion der Gesamtachse unter psychosozialer Stimulation (Stressexposition) mit dem TSST. Als Mangel kann die fehlende Berücksichtigung vegetativer Funktionen (Blutdruck, Herzfrequenz) innerhalb des Trier Social Stress Test angesehen werden. Außerdem hätten eine traumaspezifische Stimulation (=Traumaexposition) - wie von Elzinga et al (2003a, b) durchgeführt - und die dabei auftretende Aktivierung der HPA-Achse interessante zusätzliche Aspekte geliefert. Von uns wurde dagegen mit dem im TSST standardmäßig vorgesehenen Vorstellungsgespräch eine Situation gewählt, die nicht auf die jeweilige Probandin zugeschnitten war, dafür aber eine bessere Vergleichbarkeit gewährleistete.

7.2 Ergebnisdiskussion

7.2.1 Klinische Laborparameter

Die klinischen Laborparameter zeigten bis auf eine leichte bis mittelgradige Leukozytose bei zwei Patientinnen keine relevanten Auffälligkeiten. Da sich bei diesen Patientinnen im Verlauf keine weiterbestehenden Anzeichen einer chronischen Entzündung oder eines tumorösen Geschehens zeigten, ist nicht von einem relevanten Einfluss auf die Untersuchungsergebnisse auszugehen.

7.2.2 12h-basal-Cortisol

Die statistische Auswertung der Daten ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen BPD- und Kontrollgruppe bezüglich des 12h-basal-Cortisolwertes. In Anlehnung an die Ergebnisse bei Patienten mit PTSD (Yehuda et al. 1990) waren in dieser BPD-Gruppe (mit

einer hohen Komorbidität von PTSD) im Vergleich zur Kontrollgruppe niedrigere Ergebnisse zu erwarten. Demgegenüber steht ein bekanntermaßen hoher basaler Cortisolspiegel bei Patienten mit Depressionen (Stokes und Sikes 1987, Gold et al. 1988).

Ein signifikanter Unterschied zeigte sich nach Unterteilung der Patientinnengruppe anhand des CTQ-Summenscores für sexuellen Missbrauch. Hier lag der 12h-basal-Cortisolwert bei den Patientinnen, die den Schwellenwert im CTQ überschritten, signifikant unter dem der übrigen Patientinnen. Dies weist darauf hin, dass der Einfluss einer schweren kindlichen (sexuellen) Traumatisierung auf die Funktion der HPA-Achse im Sinne eines Hypocortisolismus höher einzuschätzen ist als der der BPD an sich oder der einer zusätzlichen PTSD.

Während der 12h-basal-Cortisolwert in der Kontrollgruppe mit Depressivität und Angstbereitschaft im Sinne eines Hypercortisolismus positiv korrelierte, fanden sich in der Patientinnengruppe keine Zusammenhänge zwischen dem 12h-basal-Cortisolwert und diesen Symptomen. Möglicherweise gleichen sich hier Effekte einer hochgradigen Depressivität (Hypocortisolismus) und Traumatisierung (Hypocortisolismus) aus (s.u.). Eine andere Erklärungsmöglichkeit der fehlenden Korrelationen in der Patientinnengruppe ist wiederum der "Ceiling-Effekt" (siehe Kap. 7.1.2).

Bei Betrachten einer größeren Stichprobe (siehe Kap.6.2.2., 6.3.1. und 6.3.4) im Rahmen derselben Studie zeigte sich in der BPD-Gruppe ein höherer 12h-basal-Cortisolwert (Wingenfeld et al., in press), so dass möglicherweise auch der Umfang der Stichprobe, die dieser Arbeit zugrunde liegt, zum Erhalt signifikanter Ergebnisse nicht ausreichend groß ist.

7.2.3 Modifizierter Dexamethason-Hemmtest (DxmHT)

Im DxmHT ergab sich sowohl hinsichtlich der Cortisol- als auch der ACTH-Suppression kein Gruppenunterschied. Allerdings waren die basalen Cortisol- und ACTH-Werte vor Dexamethasongabe in der Patientinnengruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (Cortisol: $Z=-2,015$; $p=0,044$; ACTH: $Z=-2,049$; $p=0,040$). Dieser Unterschied kann möglicherweise darauf zurückzuführen sein, dass den Kontrollprobandinnen in der häuslichen Umgebung Blut abgenommen wurde, welches im Vorwege mehr Stress bedeutet haben kann. Dagegen gehörten für die Patientinnen, die

stationär behandelt wurden, Blutentnahmen eher zur Routine und waren daher möglicherweise mit weniger Aufregung verbunden. Diese Annahme wird auch durch die Auswertung des STAI-X1 im Rahmen des DxmHTs unterstützt. Dort fanden sich innerhalb der Kontrollgruppe bei der 1. Blutentnahme (DxmHT-8-basal) höhere Werte des STAI-X1 als bei der 2. Blutentnahme am Folgetag (DxmHT-8-post), während in der BPD-Gruppe kein wesentlicher Unterschied zwischen diesen beiden STAI-X1-Werten vorlag (bei durchweg höherem Niveau als bei den Kontrollprobandinnen).

Insgesamt ergeben die vorliegenden Ergebnisse keinen Hinweis auf eine Fehlfunktion der HPA-Achse im Dexamethason-Hemmtest im Sinne einer Hyper- oder Hyporeaktivität bei den hier untersuchten Patientinnen mit Borderline-Persönlichkeitsstörung.

7.2.4 Trier Social Stress Test (TSST)

Bei den Ergebnissen des TSST war in beiden Gruppen eine hohe Streuung zu beobachten, d.h. es gab große interindividuelle Unterschiede in der Aktivierung der HPA-Achse unter psychischer Belastung. Dabei fiel insbesondere auf, dass ein großer Anteil sowohl der Patientinnen als auch der Kontrollprobandinnen überhaupt nicht mit einem Anstieg des Cortisol- bzw. ACTH-Spiegels reagiert hatte. Ähnliches wurde in einer Studie von Singh et al (1999) festgestellt. Dabei wurde eine Gruppe von gesunden Männern zunächst hinsichtlich des Cortisolanstieges nach körperlicher Belastung in „high responders“ und „low responders“ eingeteilt. In einem folgenden psychologischen Stress-Test fand sich nur bei den „high responders“ ebenfalls eine ausgeprägte Cortisol-Antwort. Dies zeigt, dass schon bei Gesunden mit einer hohen Variabilität des Cortisol-Anstiegs nach Belastung zu rechnen ist.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen zudem in beiden Gruppen zum Ende des TSST (nach 50 – 70min) einen signifikanten Abfall der Serumcortisolkonzentration unter den Basalwert (Testbeginn). Dies legt nahe, dass schon vor dem eigentlichen Testbeginn eine Aktivierung der HPA-Achse stattgefunden hat. Dies kann durch die allgemeine Aufregung vor dem für die Probandinnen unbekanntem Test, durch das Legen des Venenverweilkatheters etwa eine Stunde vor Testbeginn oder auch durch den Raumwechsel vor der Testdurchführung bedingt gewesen sein.

Die Auswertung des Cortisolverlaufs im TSST ergab im Mittel in der Patientinnengruppe eine niedrigere AUC (area under curve) für Cortisol und einen geringeren maximalen und prozentualen Anstieg als in der Kontrollgruppe. Diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. Bezüglich des ACTH-Verlaufs zeigte sich ein umgekehrtes Bild mit im Mittel höherer AUC (ACTH) und größerem maximalen und prozentualen Anstieg in der Patientinnengruppe. Dabei wurde lediglich bezüglich der AUC (ACTH) mit $p=0,064$ ein statistisch tendenzieller Unterschied gesehen. Bei der Bewertung der ACTH-Konzentrationen muss allerdings die geringere Stichprobengröße (mit jeweils 10 Probandinnen pro Gruppe) berücksichtigt werden. Hier könnte ggf. durch eine umfangreichere Stichprobe ein Gruppenunterschied gezeigt werden. Diese Ergebnisse zeigen also bei BPD-Patientinnen gegenüber gesunden Kontrollprobandinnen eine tendenziell erhöhte ACTH-Sekretion unter psychischer Belastung, während sich der Anstieg der Cortisolkonzentration nicht signifikant unterscheidet. Dies deutet auf eine Adaptation der Hormonproduktion/-freisetzung in der Nebennierenrinde im Sinne einer reduzierten ACTH-Rezeptor-Reagibilität z.B. nach häufigen ACTH-Anstiegen hin. Insgesamt bestätigen diese tendenziellen Unterschiede im TSST die Ergebnisse der Studie von Heim et al. (2000). Darin wurden Frauen, die in ihrer Kindheit sexuellen oder körperlichen Missbrauch erlebt hatten, mit Kontrollprobandinnen ohne Missbrauch in der Vorgeschichte unter Anwendung des TSST miteinander verglichen. Zusätzlich wurden diese beiden Kollektive auf das Vorliegen einer Depression (MDD) untersucht. Hier lag der maximale ACTH-Anstieg in der Gruppe der traumatisierten Frauen im Mittel höher als bei den Frauen ohne Missbrauch in der Vorgeschichte. Hinsichtlich des Cortisolverlaufes im TSST zeigten nur Frauen mit Missbrauch in der Vorgeschichte bei gleichzeitig vorliegender MDD einen größeren Anstieg als das übrige Stichprobenkollektiv. Ein genereller Unterschied zwischen Frauen mit Missbrauch in der Kindheit und Kontrollprobandinnen, die keinen Missbrauch erlebt hatten, konnte bezüglich des Cortisolanstiegs im TSST von Heim et al. nicht nachgewiesen werden.

Eine Untersuchung von Korrelationen zwischen bestimmten Persönlichkeitseigenschaften und der Cortisol-Anwort im Rahmen des TSST durch Pruessner et al. (1997) ergab, dass eine mehrfache Wiederholung des TSST an fünf aufeinanderfolgenden Tagen für die Tage zwei bis fünf ansteigende Korrelationen zeigte, während die Ergebnisse des ersten Testtages nicht mit bestimmten Persönlichkeitseigenschaften korrelierten. Dieses Ergebnis

legt nahe, dass eine neue belastende Situation den Einfluss bestimmter Eigenschaften auf die Stress-Antwort überdeckt, während bei wiederholter Belastung mit der gleichen Aufgabe die Aktivierung der HPA-Achse wieder stärker durch bestimmte Persönlichkeitsmerkmale bestimmt wird (Pruessner et al. 1997). Bezogen auf unsere Untersuchungen bei BPD-Patientinnen und Kontrollprobandinnen können die stark differierenden Werte unter Umständen darauf zurückgeführt werden, dass mit jeder Probandin nur ein TSST durchgeführt wurde. Andererseits wird gerade in der erstmalig auftretenden Testsituation deutlich, wie ein Proband eine für ihn neue belastende Situation bewältigt.

7.2.5 Gesamtbetrachtung der Ergebnisse biologischer Parameter und psychiatrischer/psychologischer Tests

Fasst man die Ergebnisse des 12h-Basal-Cortisolwertes, des DxmHTs und des TSSTs zusammen, so ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der BPD-Patientinnen und der Kontrollgruppe.

Obwohl bei einem grossen Teil der Patientinnen (12 von 17) zusätzlich zur BPD auch eine PTSD festgestellt wurde, war kein herabgesetzter basaler Cortisolspiegel und keine „Super-Suppression“ erkennbar, wie es die Arbeitsgruppe um Yehuda bei PTSD-Patienten beschrieben hat. Allerdings ergaben Berechnungen mit einer größeren Stichprobe im Rahmen der vorliegenden Studie eine negative Korrelation von basalem Cortisolwert und Anzahl an PTSD-Symptomen in der Patientinnengruppe (Wingenfeld et al., in press). Hierbei ist anzumerken, dass bei Patienten mit PTSD in verschiedenen Studien unterschiedliche Ergebnisse bezüglich des basalen Cortisolwertes festgestellt wurden. Während Delahanty et al. (2000) ebenfalls einen signifikant erniedrigten Cortisolspiegel bei PTSD-Patienten feststellten, ergab eine andere Studie (Maes et al. 1998) erhöhte Werte bei PTSD.

Aber auch eine Funktionsänderung in entgegengesetzter Richtung (erhöhter basaler Cortisolspiegel, Non-Suppression im DxmHT), wie sie bei MDD-Patienten nachgewiesen wurde, lag bei unseren Patientinnen nicht vor. Dies ist bemerkenswert, da der BDI-Summenscore bei allen BPD-Patientinnen stark erhöht war und mit dem Mittel von 30 Punkten in einem klinisch relevanten Bereich lag, wie er bei mittelgradiger depressiver

Störung (Major Depression) gesehen wird. Obwohl dieser Test lediglich die aktuelle Verfassung hinsichtlich Depressivität erfasst und nicht erlaubt, daraus die Diagnose depressive Störung abzuleiten, ist es bemerkenswert, dass weder im 12h-basal-Cortisol, noch beim DxmHT die Tendenz zu erhöhten Werten bzw. zu einer Non-Suppression erkennbar war. In der Untersuchung mit größerem Stichprobenumfang (Wingenfeld et al., in press) zeigte sich ein erhöhter basaler Cortisolwert in einer Untergruppe von BPD-Patientinnen mit geringerer Anzahl an PTSD-Symptomen gegenüber den BPD-Patientinnen mit höherer Anzahl an PTSD-Symptomen und der Kontrollgruppe. Dies weist wiederum auf die möglicherweise zu geringe Stichprobengröße hin, andererseits weist dieses Ergebnis hin auf den Einfluss einer zusätzlich vorhandenen PTSD auf die HPA-Achsen-Aktivität.

Wenn man annimmt, dass eine Depression mit der entgegengesetzten Wirkung auf die HPA-Achse einhergeht wie eine PTSD, könnte man schlussfolgern, dass sich die Einflüsse dieser beiden Erkrankungen auf die HPA-Achsenfunktion bei BPD-Patientinnen gegenseitig aufheben. Dies träfe im Besonderen bei dem Patientinnen-Kollektiv dieser Studie zu, da alle Patientinnen eine als relevant einzustufende depressive Symptomatik aufwiesen und andererseits der Anteil der Patientinnen, die zusätzlich die Kriterien einer PTSD erfüllten, mit 71% sehr hoch war. Allerdings widerspricht diese Hypothese den Befunden von Heim (2000, s.o.).

Der signifikant niedrigere 12h-basal-Cortisolwert bei den Patientinnen, die im CTQ über dem Schwellenwert für sexuellen Missbrauch liegen, deutet an, dass möglicherweise der Einfluss einer schweren (sexuellen) kindlichen Traumatisierung auf die Funktion der HPA-Achse entscheidender ist als das Vorliegen der BPD selbst. Dies würde wieder die Ergebnisse von Heim et al. (2000) unterstützen, die eine Adaptation der Hormonsekretion der Nebennierenrinde bei Frauen mit Missbrauch in der Kindheit nahelegen.

Insgesamt machen die Ergebnisse der Studie deutlich, dass es problematisch ist, den Zusammenhang zwischen einer BPD und der Funktion der HPA-Achse isoliert zu betrachten. Wichtig ist dabei das sehr häufige Auftreten von Zweiterkrankungen (insbesondere PTSD und MDD), welche nachgewiesenermaßen mit Änderungen der HPA-Achse einhergehen. Die Effekte dieser Erkrankungen überdecken eventuell den isolierten Einfluss einer BPD auf die Reagibilität der HPA-Achse. Ähnlich sind auch Ergebnisse von

inzwischen veröffentlichten Untersuchungen (u.a. Rinne et al. 2004, Kahl et al. 2005, 2006, Grossmann et al. 2003) einzuordnen, in denen Änderungen der HPA-Achsenfunktion eher mit einer zusätzlich vorhandenen MDD bzw. PTSD korrelieren, während ein Einfluss der Diagnose einer BPD auf die HPA-Achse bisher nicht nachgewiesen werden konnte.

Diese Problematik kann möglicherweise mit einer auf höhere Fallzahlen angelegten Studie umgangen werden. Dabei muss berücksichtigt werden, dass die Motivation der BPD-Patientinnen zu einer zuverlässigen und dauerhaften Mitarbeit insgesamt als problematisch anzusehen ist. Eine ausreichend große Gruppe von BPD-Patienten ohne komorbide PTSD oder MDD zusammenzustellen, um so den isolierten Einfluss einer Borderline Persönlichkeitsstörung auf die HPA-Achsenfunktion nachzuweisen, erscheint wenig aussichtsreich.

8 Zusammenfassung

Patientinnen und Patienten mit Borderline-Persönlichkeitsstörung (BPD) berichten überdurchschnittlich häufig von traumatischen Erlebnissen in der Kindheit und weisen häufig weitere psychische Störungen auf, insbesondere depressive (MDD) und/oder posttraumatische Belastungsstörungen (PTSD).

In der vorliegenden, im Kontrollgruppendesign angelegten Querschnittsstudie wurden ausgewählte Funktionen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden Achse (HPA-Achse) untersucht. Bisherige Untersuchungen zum basalen Cortisol und zum Dexamethason-Hemmtest u.a. einen Hypocortisolismus und eine Hyperreaktivität der HPA-Achse bei Patienten mit Posttraumatischer Belastungsstörung (PTSD) und einen Hypercortisolismus mit Hyporeaktivität der HPA-Achse bei Patienten mit depressiven Störungen. Für Patienten mit BPD kamen frühere Studien zu widersprüchlichen Ergebnissen. Aufgrund der häufigen Komorbidität von BPD und PTSD wurde angenommen, dass auch bei der BPD Veränderungen der HPA-Achse im Sinne eines Hypocortisolismus und einer Hyperreaktivität der HPA-Achse vorliegen.

Die Patientinnengruppe der vorliegenden Studie bestand aus 17 Frauen, die in der Zeit von 1997 bis 1999 in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Medizinischen Universität zu Lübeck aufgrund einer Borderline-Persönlichkeitsstörung in stationärer Behandlung waren. Die Gruppe der Kontrollprobandinnen umfasste 17 Frauen, die nach Alter und Schulabschluss mit den Patientinnen parallelisiert wurden (matched pairs).

Bei allen Probandinnen wurde der basale Cortisolwert im 12-Stunden-Sammelurin, die Cortisol-Suppression im Dexamethason-Hemmtest (DxmHT) und mit dem Trier Social Stress Test (TSST) der Verlauf des Cortisolspiegels unter psychosozialer Belastung untersucht. Bei einem Teil der Patientinnen und Kontrollprobandinnen wurde im DxmHT (jeweils n=8) und im TSST (jeweils n=10) neben Cortisol zusätzlich ACTH bestimmt.

Das Ausmaß und die Art einer Traumatisierung in der Kindheit wurde mit dem Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) erhoben, wobei 71% der Patientinnen oberhalb des Schwellenwertes für sexuellen Missbrauch lagen. Die Schwere einer depressiven Symptomatik wurde mit dem Beck-Depression-Inventar (BDI) ermittelt und zeigte bei allen Patientinnen einen Wert oberhalb des klinisch relevanten Cut-offs. Mit dem SKID I,

einem strukturierten klinischen Interview, wurde bei 12 der 17 Patientinnen (70,6%) eine komorbide PTSD diagnostiziert, womit die Patientinnengruppe an der Obergrenze der aus der Literatur bekannten Angaben zur Komorbidität von BPD und PTSD lag.

Die Untersuchungen des basalen Cortisolspiegels und der DxMHT zeigten insgesamt keine signifikanten Unterschiede zwischen Patientinnen- und Kontrollgruppe. Interessant waren allerdings die Ergebnisse des TSST. Im Integral der prospektiven Cortisolwerte (Area under Curve) fanden sich tendenziell niedrigere Cortisolwerte in der Patientinnengruppe, während sich für den ACTH-Verlauf ein umgekehrtes Bild mit im Mittel höheren ACTH-Werten in der Patientinnengruppe zeigte. Diese tendenziellen Unterschiede bestätigen Ergebnisse einer Studie von Heim et al. (2000), in der bei Frauen mit Missbrauch in der Vorgeschichte im TSST ein höherer maximaler ACTH-Anstieg als bei Kontrollprobanden festgestellt wurde, während ein Unterschied des Cortisolverlaufs nicht nachgewiesen werden konnte.

Ein signifikanter Unterschied zeigte sich nach einer weiteren Unterteilung der Patientinnengruppe anhand des CTQ-Summscores für sexuellen Missbrauch. Dabei lag der basale Cortisolwert bei den Patientinnen, die den Schwellenwert im CTQ überschritten, signifikant unter dem der übrigen Patientinnen.

Eine Gesamtbetrachtung der Ergebnisse des basalen Cortisols, des DxMHTs und des TSSTs macht deutlich, dass sich die HPA-Achsen-Funktion zwischen Patientinnen- und Kontrollgruppe wenig unterscheidet. Für die Bewertung dieses Ergebnisses muss berücksichtigt werden, dass bei einem überdurchschnittlich großen Anteil der Patientinnen dieser Studie zusätzlich eine PTSD diagnostiziert wurde und andererseits alle Patientinnen einen BDI im klinisch relevanten Bereich einer Depression aufwiesen. Da diese beiden psychischen Störungen mit entgegengesetzten Wirkungen auf die HPA-Achse assoziiert sein können, ist es denkbar, dass sich die Einflüsse beider Erkrankungen gegenseitig aufheben. Der signifikant niedrigere Cortisol-Basalwert bei den Patientinnen, die im CTQ über dem Schwellenwert für sexuellen Missbrauch lagen, ist möglicherweise ein Hinweis darauf, dass der Einfluss einer schweren kindlichen Traumatisierung auf die HPA-Achse größer ist als das Vorliegen einer BPD an sich.

Es wird deutlich, dass es insgesamt problematisch ist, einen isolierten Zusammenhang zwischen der BPD und der HPA-Achsen-Funktion herzustellen, da das Auftreten von Zweiterkrankungen (insbesondere PTSD und Depression) sehr häufig ist. Obwohl die

vorliegende Studie im Vergleich zu vorausgegangenen Untersuchungen bei Patienten mit BPD eine relativ hohe Fallzahl aufweist, sind möglicherweise Studien mit noch höheren Fallzahlen notwendig, um diese Problematik genauer zu analysieren.

9 Literaturverzeichnis

1. Aldenhoff J: Überlegungen zur Psychobiologie der Depression. *Nervenarzt* 68, 379-389 (1997)
2. American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM-IV. American Psychiatric Association, Washington, 1994
3. APA Task Force on Laboratory Tests in Psychiatry: The dexamethasone suppression test: an overview of its current status in psychiatry. *Am J Psychiatry* 144, 1253-1262 (1987)
4. Beck A, Steer RA: Beck Depressions Inventory – Manual. The Psychological Corporation, San Antonio, 1987
5. Bernstein DP, Fink LF: Anonymous Childhood Trauma Questionnaire (CTQ). Manual. New York: Mount Sinai School of Medicine, 1993
6. Bernstein DP, Fink L: Childhood Trauma Questionnaire – a retrospective self-report. The Psychological Corporation, Harcourt Brace & Company, San Antonio, 1998
7. Bernstein DP, Fink L, Handelsman L, Foote J, Lovejoy M, Wenzel K, Sapareto E, Ruggiero J: Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect. *Am J Psychiatry* 151:8, 1132-1136 (1994)
8. Campeau S, Day HE, Helmreich DL, Kollack-Walker S, Watson SJ: Principles of psychoneuroendocrinology. *Psychoneuroendocrinology* 21, 259-276 (1998)
9. Carrasco JL, Diaz-Marsa M, Ignacio Pastrana J, Molina R, Brotons L, Horcajadas C: Enhanced suppression of cortisol after dexamethasone in borderline personality disorder. *Actas Esp Psiquiatr* 31(3), 138-141 (2003)
10. Carroll BJ, Feinberg M, Greden JF, Tarika J, Albala AA, Haskett RF, James NM, Kronfol Z, Lohr N, Steiner M, de Vigne JP, Young E: A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. Standardization, validation, and clinical utility. *Arch Gen Psychiatry* 38, 15-22 (1981)
11. Charney DS, Deutch AY, Krystal JH, Southwick SM, Davis M: Psychobiologic mechanisms of posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 50, 294-305 (1993)
12. Dallman MF, Akana SF, Jacobson L, Levin N, Cascio CS, Shinsako J: Characterization of corticosterone feedback regulation of ACTH secretion. *Ann NY Acad Sci* 512, 402-414 (1987)
13. Deister A: Reaktionen auf schwere Belastungen und Anpassungsstörungen. In: Möller HJ, Laux G, Deister A: *Psychiatrie*. 1.Aufl., Kap.3, 205-217, Hippokrates-Verlag, Stuttgart, 1996a

14. Deister A: Persönlichkeitsstörungen. In: Möller HJ, Laux G, Deister A: Psychiatrie. 1.Aufl., Kap.3, 330-354, Hippokrates-Verlag, Stuttgart, 1996b
15. De Kloet ER, Reul JM: Feedback action and tonic influence of corticosteroids on brain function: a concept arising from the heterogeneity of brain receptor systems. *Psychoneuroendocrinology* 12, 83-105 (1987)
16. De Kloet ER: Brain corticosteroid receptor balance and homeostatic control. *Front Neuroendocrinol* 12, 95-164 (1991)
17. De Kloet ER, Oitzl MS, Joels M: Functional implications of brain corticoid receptor diversity. *Cell Mol Neurobiol* 13, 433-455 (1993)
18. De Kloet ER: Steroids stability and stress. *Front Neuroendocrinol* 16, 416-425 (1995)
19. De la Fuente JM, Mendlewicz J: TRH stimulation and dexamethasone suppression in borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 40, 412-418 (1996)
20. Delahanty DL, Raimonde AJ, Spoonster E: Initial posttraumatic urinary cortisol levels predict subsequent PTSD symptoms in motor vehicle accident victims. *Biol Psychiatry* 48, 940-947 (2000)
21. Dilling H: Prävalenzergebnisse aus einer Feldstudie in einem ländlich-kleinstädtischen Gebiet. In: Mester H, Tölle R: Neurosen. 6-12, Springer, Berlin, 1981
22. Dilling H: Affektive Psychosen. In: Dilling H: Psychiatrie und Psychotherapie. 3.Aufl., Kap.7, 114-124, 1997a
23. Dilling H: Reaktionen auf schwere Belastungen und Anpassungsstörungen. In: Dilling H: Psychiatrie und Psychotherapie. 3.Aufl., Kap.10, 150-154, 1997b
24. Dilling H: Persönlichkeitsstörungen. In: Dilling H: Psychiatrie und Psychotherapie. 3.Aufl., Kap.11, 155-163, 1997c
25. Dilling H, Mombour W, Schmidt MH, Schulte-Markwort E: Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F). Klinisch-diagnostische Leitlinien. 3.Aufl., Huber, Bern, 1999
26. Dörner K: Klinisch-chemische Analytik. In: Dörner K: Klinische Chemie und Hämatologie. 3.Aufl., Kap.2, 45-51, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 1999
27. Dulit RA, Fyer MR, Haas GL, Sullivan T, Frances AJ: Substance use in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 147, 1002-1007 (1990)

28. Elzinga BM, Schmahl CG, Bremner JD: Cortisol reactivity to traumatic scripts in borderline personality. Poster, The International Society For Traumatic Stress Studies, 19th Annual Meeting (2003a)
29. Elzinga BM, Schmahl CG, Vermetten E, van Dyck R, Bremner JD: Higher cortisol levels following exposure to traumatic reminders in abuse-related PTSD. *Neuropsychopharmacology* 28(9), 1656-1665 (2003b)
30. Feher I: The effect of a one-time, continuous administration of a stressor (alcohol) on the secretory activity of the glomerular and fascicular zone of the adrenal cortex. *Med Pregl* 44, 296-302 (1991)
31. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW: User's Guide for the Structured Clinical Interview for DSM-IV Personality Disorders (SCID II), American Psychiatric Press, Inc., Washington DC, 1996a
32. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW, Benjamin L: User's Guide for the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID I), American Psychiatric Press, Inc., Washington DC, 1996b
33. Fleischhauer K, Groscurth P: Endokrine Drüsen. In: Drenckhahn D, Zenker W: Benninghoff, Anatomie. Makroskopische Anatomie, Embryologie und Histologie des Menschen. Band 2. 15. Aufl., Kap. 14, 181-208, Urban und Schwarzenberg, München, 1994
34. Fleshner M, Deak T, Spencer RL, Laudenslager ML, Watkins LR, Maier SF: A long term increase in basal levels of corticosterone and a decrease in corticosteroid-binding globulin after acute stressor exposure. *Endocrinology* 136, 5336-5342 (1995)
35. Fuxe K, Wikstrom AC, Ocret S, Agnati LF, Harfstrand A, Yu ZY, Granholm L, Zoli M, Vale W, Gustaffson JA: Mapping of glucocorticoid receptor immunoreactive neurons in the rat tel- and diencephalon using a monoklonal antibody against rat liver glucocorticoid receptor. *Endocrinology* 117, 1803-1812 (1985)
36. Fydrich Th, Renneberg B, Schmitz B, Wittchen HU: SKID-II. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse II: Persönlichkeitsstörungen. Interviewheft. 1.Aufl., Hogrefe-Verlag, Göttingen, 1997
37. Gold PW, Goodwin FK, Chrousos GP: Clinical and biochemical manifestations of depression. Relation to the neurobiology of stress (2). *N Engl J Med* 319, 1428 (1988)
38. Grossman R, Yehuda R, Siever L: The dexamethasone suppression test and glucocorticoid receptors in borderline personality disorder. *Ann N Y Acad Sci* 821, 459-464 (1997)
39. Grossmann R, Yehuda R, New A, Schmeidler J, Silverman J, Mitropoulou V, Sta Maria N, Golier J, Siever L: Dexamethasone suppression test findings in subjects

- with personality disorders: associations with posttraumatic stress disorder and major depression. *Am J Psychiatry* 160(7), 1291-1298 (2003)
40. Gunderson JG, Sabo AN: The phenomenological and conceptual interface between borderline personality disorder and PTSD. *Am J Psychiatry* 150, 19-27 (1993)
 41. Gunderson JG: Building structure for the borderline construct. *Acta Psychiatr Scand* 89, 12-18 (1994)
 42. Hautzinger M, Bailer M, Worall H, Keller F: Beck-Depressions-Inventar (BDI). Testhandbuch. 1.Aufl., Verlag Hans Huber, Bern, 1994
 43. Heim C, Newport DJ, Heit S, Graham YP, Wilcox M, Bonsall R, Miller AH, Nemeroff CB: Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *JAMA* 284, 592-597 (2000)
 44. Henry FJ, Bassett JR: Corticosterone storage within the adrenal cortex: evidence for a sulphate conjugate. *J Endocr* 104, 381-386 (1985)
 45. Herman JL, Perry JC, van der Kolk BA: Childhood trauma in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 146, 490-495 (1989)
 46. Hill A, Driessen M: Childhood Trauma Questionnaire (CTQ). Unveröffentlichte deutsche Version, 1997
 47. Hinterhuber H, Fleischhacker W: Persönlichkeitsstörungen. In: Hinterhuber H, Fleischhacker W: *Lehrbuch der Psychiatrie*, 1.Aufl, Kap.7, 136-145, Thieme Verlag Stuttgart, 1997
 48. Jiang HK, Wang JY, Lin JC: The central mechanism of hypothalamic-pituitary-adrenocortical system hyperfunction in depressed patients. *Psychiatry Clin Neurosci* 54, 227-234 (2000)
 49. Kahl KG, Rudolf S, Stoeckelhuber BM, Dibbelt L, Gehl HB, Markhof K, Hohagen F, Schweiger U: Bone mineral density, markers of bone turnover, and cytokines in young women with borderline personality disorder with and without comorbid major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 262, 168-174 (2005)
 50. Kahl KG, Bens S, Ziegler K, Rudolf S, Dibbelt L, Kordon A, Schweiger U: Cortisol, the cortisol-dehydroepiandrosterone ratio, and pro-inflammatory cytokines in patients with current major depressive disorder comorbid with borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 59(7), 667-671 (2006)
 51. Kaplan HI: Affektive Störungen. In: Kaplan HI, Sadock BJ: *Klinische Psychiatrie*. 1.Aufl., Kap.9, 133-154, Hogrefe-Verlag Göttingen, Bern, 2000
 52. Kirschbaum C, Pirke KM, Hellhammer DH: The „Trier Social Stress Test“ – a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology* 28, 76-81 (1993)

53. Lange W, Wulff H, Barea C, Beblo T, Saavedra AS, Mensebach C, Wingenfeld K, Driessen M: Dexamethasone suppression test in borderline personality disorder – effects of posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology* 30(9), 919-923 (2005)
54. Laux L, Glanzmann P, Schaffner P, Spielberger CD: STAI. Das State-Trait-Angstinventar. Theoretische Grundlagen und Handanweisungen. 1.Aufl., Beltz-Verlag, Weinheim, 1982
55. Leng G, Russell JA: Learning to cope with repeated stress. *J Physiol* 510.2, 331 (1998)
56. Lieb K, Rexhausen JE, Kahl KG, Schweiger U, Philipsen A, Hellhammer DH, Bohus M: Increased diurnal salivary cortisol in women with borderline personality disorder. *J Psychiatr Res* 38(6), 559-565 (2004)
57. Liebl R: Factors interfering with the dexamethasone suppression test. *Klein Wochenschr* 64, 535-539 (1986)
58. Lowy MT, Gormley GJ, Reder AT: Immune function, glucocorticoid receptor regulation and depression. In: Miller AH: *Depressive disorders and immunity*. 105-134, APA Press, Washington, DC, 1989
59. Ma XM, Lightman SL: The arginine vasopressin and corticotrophin-releasing hormone gene transcription responses to varied frequencies of repeated stress in rats. *J Physiol* 510.2, 605-614 (1998)
60. Maes M, Lin A, Bonaccorso S, van Hunsel F, Van Gastel A, Delmeire L, Biondi M, Bosmans E, Kenis G, Scharpe S: Increased 24-hour urinary cortisol excretion in patients with post-traumatic stress disorder and patients with major depression, but not in patients with fibromyalgia. *Acta Psychiatr Scand* 98, 328-335 (1998)
61. Marti O, Garcia A, Velles A, Harbuz MS, Armario A: Evidence that a single exposure to aversive stimuli triggers long-lasting effects in the hypothalamus-pituitary-adrenal axis that consolidate with time. *Eur J Neurosci* 13, 129-136 (2001)
62. McEwen BS, Wallach G, Magnus C: Corticosterone binding to hippocampus: immediate and delayed influences of the absence of adrenal secretion. *Brain Res* 70, 321-334 (1974)
63. McEwen BS, Gould EA, Sakai RR: Vulnerability of the hippocampus to protective and destructive effects of glucocorticoids in relation to stress. *Br J of Psychiatry* 160 (suppl. 15), 18-24 (1992)
64. Meany MJ, Aitken DH, Viau V: Neonatal handlings alters adrenocortical negative feedback sensitivity and hippocampal type II glucocorticoid binding in rat. *Neuroendocrinology* 50, 597-604 (1989)

65. Mendel CM: The free hormone hypothesis: a physiologically based mathematical model. *Endocr Rev* 10, 232-274 (1989)
66. Meyer J: Biochemical effects of corticosteroids on neural tissues. *Physiol Rev* 65, 946-1020 (1985)
67. Möller HJ: Allgemeine Psychopathologie. In: Möller HJ, Laux G, Deister A: *Psychiatrie*. 1.Aufl., Kap.2, 47-57, Hippokrates-Verlag, Stuttgart, 1996
68. Mutschler E: Nebennieren. In: Mutschler E: *Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*. 7.Aufl., Kap. 2.7, 353-363, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 1996
69. Petrides PE: Endokrine Gewebe III: Hypothalamisch-hypophysäres System und Zielgewebe. In: Löffler G, Petrides PE: *Biochemie und Pathobiochemie*. 5.Aufl., Kap. 29, 813-854, Springer, Berlin, 1997
70. Prasad RB, Val ER, Lahmeyer HW, Gaviria M, Rodgers P, Weiler M, Altman E: Associated diagnoses (comorbidity) in patients with borderline personality disorder. *Psychiatr J Univ Ott* 15, 22-27 (1990)
71. Pruessner JC, Gaab J, Hellhammer DH, Lintz D, Schommer N, Kirschbaum C: Increasing correlations between personality traits and cortisol stress responses obtained by data aggregation. *Psychoneuroendocrinology* 22, 615-625 (1997)
72. Ratka A, Sutanto W, Bloemers M, de Kloet ER: On the role of brain mineralocorticoid (type I) and glucocorticoid (type II) receptors in neuroendocrine regulation. *Neuroendocrinology* 50, 117-123 (1989)
73. Resnick HS, Yehuda R, Pitman RK, Foy DW: Effect of previous trauma on acute plasma cortisol level following rape. *Am J Psychiatry* 152, 1675-1677 (1995)
74. Rinne T, de Kloet ER, Wouters L, Goekoop JG, DeRijk RH, van den Brink W: Hyperresponsiveness of hypothalamic-pituitary-adrenal axis combined dexamethason/corticotropin-releasing hormone challenge in female borderline personality subjects with a history of sustained childhood abuse. *Biol Psychiatry* 52(11), 1102-1112 (2002)
75. Rumpf HJ, Hapke U, Hill A, John U: Development of a screening questionnaire for the general hospital and general practices. *Alcohol Clin Exp Res* 21, 894- 898 (1997)
76. Sabo AN: Etiological significance of associations between childhood trauma and borderline personality disorder: conceptual and clinical implications. *J Personal Disord* 11, 50-70 (1997)
77. Sapolsky RM, Uno H, Rebert CS, Finch CE: Hippocampal damage associated with prolonged glucocorticoid exposure in primates. *J Neurosci* 10, 2897-2902 (1990)

78. Sass H, Houben I, Herpertz S, Steinmeyer EM: Kategorialer versus dimensionaler Ansatz in der Diagnostik von Persönlichkeitsstörungen. In: Schmitz B, Fydrich T, Limbacher K: Persönlichkeitsstörungen: Diagnostik und Psychotherapie. 42-55, Psychologie Verlags Union, Weinheim, 1996
79. Schepank H, Hilpert H, Hönnmann H: Das Mannheimer Kohorten-Projekt. *Z Psychosom Med Psychoanal* 30, 43-61 (1984)
80. Singh A, Petrides JS, Gold PW, Chrousos GP, Deuster PA: Differential hypothalamic-pituitary-adrenal axis reactivity to psychological and physical stress. *J Clin Endocrinol Metab* 84, 1944-1948 (1999)
81. Spencer RL, Kim PJ, Kalman BA, Cole MA: Evidence for mineralocorticoid receptor facilitation of glucocorticoid receptor-dependent regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. *Endocrinology* 139, 2718-2726 (1998)
82. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene R, Vagg PR, Jacobs GA: *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Consulting Psychologists Press, Palo Alto, 1983
83. Spitzer C, Effler K, Freyberger HJ: Posttraumatic stress disorder, dissociation and selfdestructive behavior in borderline patients. *Z Psychosom Med Psychother* 46, 273-285 (2000)
84. Stokes PE, Sikes CR: Hypothalamic-pituitary-adrenal axis in affective disorders. In: Meltzer H: *Psychopharmacology: The third generation of progress*. 589-607, Raven Press, New York, 1987
85. Swartz M, Blazer D, George L, Winfield I: Estimating the prevalence of borderline personality disorder in the community. *J Personality Disorders* 4, 257-272 (1990)
86. Thaller V, Vrkljan M, Hotujac L, Thakore J: The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of PTSD and psoriasis. *Coll Antropol* 23, 611-619 (1999)
87. Tölle R: Persönlichkeitsstörungen. In: Tölle R: *Psychiatrie*. 12.Aufl., Kap. 11, 112-129, Springer, Berlin, 1999
88. Virgin CE, Ha TP, Packan DR, Tombaugh GC, Yang SH, Horner HC, Sapolsky RM: Glucocorticoids inhibit glucose transport and glutamate uptake in hippocampal astrocytes: implications for glucocorticoid neurotoxicity. *J Neurochem* 57, 1422-1428 (1991)
89. Whalley LJ, Borthwick N, Copolov D, Dick H, Christie JE, Fink G: Glucocorticoid receptors and depression. *Br Med J (Clin Res Ed)* 292, 859-861 (1986)
90. Wingenfeld K, Driessen M, Adam B, Hill A: Overnight urinary cortisol release in women with borderline personality disorder depends on comorbid PTSD and depressive psychopathology. *European Psychiatry* (in press)

91. Wittchen HU, Wunderlich U, Gruschwitz S, Zaudig M: SCID-I – Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I: Psychische Störungen. Interviewheft und Beurteilungsheft. 1.Aufl., Hogrefe-Verlag, Göttingen, 1997a
92. Wittchen HU, Zaudig M, Fydrich Th: SCID – Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I und II. Handanweisungen. 1.Aufl., Hogrefe-Verlag, Göttingen, 1997b
93. Woolley CS, Gould E, McEwen BS: Exposure to excess glucocorticoids alters dendritic morphology of adult hippocampal pyramidal neurons. *Brain Res* 531, 225-231 (1990)
94. Wuttke W: Endokrinologie. In: Schmidt RF, Thews G: *Physiologie des Menschen*. 26.Aufl, Kap.20, 370-407, Springer, Berlin, 1995
95. Yehuda R, Southwick SM, Nussbaum G, Wahby V, Giller EL, Mason JW: Low urinary cortisol excretion in patients with posttraumatic stress disorder. *J Nerv Ment Dis* 178, 366-369 (1990)
96. Yehuda R, Giller EL, Southwick SM, Lowy MT, Mason JW: Hypothalamic-pituitary-adrenal dysfunction in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 30, 1031-1048 (1991a)
97. Yehuda R, Lowy MT, Southwick SM, Shaffer D, Giller EL: Lymphocyte glucocorticoid receptor number in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 148, 499-504 (1991b)
98. Yehuda R, Southwick SM, Krystal JH, Bremner D, Charney DS, Mason JW: Enhanced suppression of cortisol following dexamethasone administration in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 150, 83-86 (1993a)
99. Yehuda R, Resnick H, Kahana B, Giller EL: Long-lasting hormonal alterations to extreme stress in humans: normative or maladaptive? *Psychosom Med* 55, 287-297 (1993b)
100. Yehuda R, Boisoneau D, Lowy MT, Giller EL: Dose-response changes in plasma cortisol and lymphocyte glucocorticoid receptors following dexamethasone administration in combat veterans with and without posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 52, 583-593 (1995a)
101. Yehuda R, Kahana B, Binder Brynes K, Southwick SM, Mason JW, Giller EL: Low urinary cortisol excretion in Holocaust survivors with posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 152, 982-986 (1995b)
102. Young EA, Lopez JF, Murphy-Weinberg V, Watson SJ, Akil H: Hormonal evidence for altered responsiveness to social stress in major depression. *Neuropsychopharmacology* 23, 411-418 (2000)

103. Young EA, Abelson JL, Cameron OG: Effect of comorbid anxiety disorders on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to a social stressor in major depression. *Biol Psychiatry* 56(2), 113-120 (2004)
104. Zanarini MC, Frankenburg FR, Dubo ED, Sickel AE, Trikha A, Levin A, Reynolds V: Axis II comorbidity of borderline personality disorder. *Compr Psychiatry* 39, 296-302 (1998a)
105. Zanarini MC, Frankenburg FR, Dubo ED, Sickel AE, Trikha A, Levin A, Reynolds V: Axis I comorbidity of borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 155, 1733-1739 (1998b)
106. Zenker W: Feinstruktur des Nervengewebes. In: Drenckhahn D, Zenker W: Benninghoff, Anatomie. Makroskopische Anatomie, Embryologie und Histologie des Menschen. Band 2. 15. Aufl., Kap. 16.2, 255-260, Urban und Schwarzenberg, München, 1994
107. Zimmerman M, Coryell W: The dexamethasone suppression test in healthy controls. *Psychoneuroendocrinology* 12, 245-251 (1987)
108. Zimmerman M, Mattia JJ: Axis I diagnostic comorbidity and borderline personality disorder. *Compr Psychiatry* 40, 245-252 (1999)

10 Anhang

- Anhang 1 Basisbogen
- Anhang 2 Childhood Trauma Questionnaire (deutsche Übersetzung, unveröffentlicht)
- Anhang 3 Selbstbeurteilungsbogen zum Verlauf alkoholbezogener Probleme
- Anhang 4 Interviewleitfaden zur Erhebung der Alkohol-Trinkgewohnheiten
- Anhang 5 TSST (Cortisol) bei BPD-Patientinnen
- Anhang 6 TSST (Cortisol) bei Kontrollprobandinnen
- Anhang 7 TSST (ACTH) bei BPD-Patientinnen
- Anhang 8 TSST (ACTH) bei Kontrollprobandinnen

Anhang 1

PERMIS - Basisbogen

Name: _____ aktuelles Datum: ____
Vorname: _____ Geburtsdatum: _____
Alter: _____
Familienstand: ledig _____ derzeit Partnerschaft zusammenlebend _____
verheiratet _____
geschieden _____ derzeit Partnerschaft nicht zusammenlebend _____
verwitwet _____

Körpergröße _____ cm Gewicht: _____ kg Rechtshänder __ Linkshänder (bitte ankreuzen)
Dauer der Schulausbildung (Jahre) _____ Dauer der Berufsausbildung (Jahre) _____
Höchster Schulabschluss: _____
Höchster Berufsabschluss: _____
Derzeitige berufliche Situation: _____

Frühere Behandlungen:

Anzahl stationärer psychiatrischer Behandlungen _____
Anzahl stationärer Entgiftungen oder Entwöhnungsbehandlungen: _____
Anzahl ambulanter psychotherapeutischer Sitzungen: _____ (mindestens 20-30 min Dauer)
Anzahl neurologischer und psychiatrischer Kontakte: _____
Anzahl der Suizidversuche: _____

Neurologische Vorgeschichte: (bitte ankreuzen und Altersangaben, wenn positiv)

Komplizierte Geburt: ja__ nein__	<u>Derzeitige Medikation:</u>
Sauerstoffmangel unter der Geburt: ja__ nein__	Freitafel _____ mg/die
Rhesus-Unverträglichkeit: ja__ nein__	1. _____
Schädel-Hirn-Trauma: ja__ nein__ Grad _____ Alter _____	2. _____
Meningitis: ja__ nein__ Alter _____	3. _____
Enzephalitis: ja__ nein__ Alter _____	4. _____
Epilepsie: ja__ nein__ seit wann (Alter) _____	5. _____

Neurol. Befunde: ja__ nein__ , wenn ja, welche _____

Anhang 2

A. Hill, M. Driessen

1.6.1997

CTQ (David P. Bernstein & Laura Fink, 1993)

Name: _____ Vorname: _____ geb.: _____ Station: _____

Anleitung:

Die nachfolgenden Fragen beziehen sich auf einige Erfahrungen aus Ihrer Kindheit und Jugend. Machen Sie bitte bei jeder Frage einen Kreis um die Zahl, die am besten beschreibt, wie Sie sich fühlen. Einige der Fragen sind sehr persönlich, versuchen Sie bitte dennoch, so ehrlich wie möglich zu antworten. Ihre Antworten werden streng vertraulich behandelt und unterliegen dem Datenschutz.

Datum: _____

Lfd. Nr.: _____

1. Als ich aufwuchs (als ich jung war, in meiner Kindheit), gab es jemanden in meiner Familie, mit dem ich über meine Probleme reden konnte.

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

2. Als ich aufwuchs, haben mich Leute (Personen) aus meiner Familie kritisiert.

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

3. Als ich aufwuchs, hatte ich nicht genug zu essen.

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

4. Als ich aufwuchs, haben Leute aus meiner Familie Vertrauen in mich gesetzt und mich ermutigt, Dinge in Angriff zu nehmen (Ziele zu verfolgen).

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

5. Als ich aufwuchs, hat mich jemand aus meiner Familie geschlagen oder verprügelt.

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

6. Als ich aufwuchs, hatte ich das Gefühl, daß ich besser selbst auf mich aufpasse (selbst für mich Sorge), weil es sonst niemand tat.

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

7. Als ich aufwuchs, haben sich Leute in meiner Familie gestritten oder miteinander gekämpft (sich geprügelt).

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

8. Als ich aufwuchs, habe ich in einem Kinderheim oder in einem Pflegeheim gelebt.

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

9. Als ich aufwuchs, wußte ich, daß jemand da war, der für mich sorgte und mich beschützte.

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

10. Als ich aufwuchs, gab es jemanden außerhalb meiner Familie (z.B. einen Lehrer oder Nachbar), der wie ein Vater oder eine Mutter zu mir war.

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

10a. Als ich aufwuchs, hat mich jemand in meiner Familie angeschrien und angebrüllt.

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

11. Als ich aufwuchs, habe ich gesehen, wie meine Mutter oder eines meiner Geschwister geschlagen oder verprügelt wurden.

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

12. Als ich aufwuchs, hat jemand in meiner Familie darauf geachtet, daß ich zur Schule ging, es sei denn, ich war krank.

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

13. Als ich aufwuchs, haben mich Personen in meiner Familie z.B. "dumm" oder "faul" oder "häßlich" genannt.

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

14. Als ich aufwuchs und ein Teenager oder sogar noch jünger war, habe ich auf der Straße gelebt.

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

15. Als ich aufwuchs, gab es jemanden in meiner Familie, den oder die ich bewundert habe und der oder die mir ein Vorbild war (so war, wie ich auch werden wollte).

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

16. Als ich aufwuchs, waren meine Eltern zu betrunken oder "high" (unter Drogen), um für die Familie zu sorgen.

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

17. Als ich aufwuchs, habe ich nur selten die Liebe oder Aufmerksamkeit bekommen, die ich brauchte.

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

18. Als ich aufwuchs, hatten Mitglieder meiner Familie Schwierigkeiten mit der Polizei.

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

19. Als ich aufwuchs, gab es jemanden in meiner Familie, der mir das Gefühl gegeben hat, daß ich wichtig oder jemand besonderes war.

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

20. Als ich aufwuchs, mußte ich mich vor jemandem in meiner Familie durch Kämpfen (Schlagen) oder Verstecken oder Weglaufen schützen.

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

21. Als ich aufwuchs, hatte ich das Gefühl, daß jemand in meiner Familie wollte, daß ich erfolgreich werde.

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

22. Als ich aufwuchs, mußte ich schmutzige Kleidung tragen.

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

23. Als ich aufwuchs, habe ich zu verschiedenen Zeiten bei verschiedenen Personen gelebt (z.B. bei verschiedenen Verwandten oder Pflegefamilien).

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

24. Ich glaube, als ich aufwuchs, ist eines meiner Geschwister sexuell belästigt worden.

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

25. Als ich aufwuchs, hatte ich das Gefühl geliebt zu werden.

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

26. Als ich aufwuchs, schienen mir die anderen Kinder, mit denen ich mich herumtrieb, als meine "wahre (eigentliche) Familie".

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

27. Als ich aufwuchs, war nur selten (m)ein Vater (oder Stiefvater) zu Hause.

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

28. Als ich aufwuchs, haben meine Eltern versucht, uns Kinder alle gleich zu behandeln.

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

28a. Als ich aufwuchs, dachte ich, daß meine Eltern wünschten, ich wäre nie geboren worden.

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

29. Als ich aufwuchs, bin ich von jemandem in meiner Familie so stark geschlagen (geprügelt) worden, daß ich zum Arzt oder ins Krankenhaus mußte.

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

30. Als ich aufwuchs, sorgte jemand in meiner Familie dafür, daß ich nicht in Schwierigkeiten geriet.

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

31. Als ich aufwuchs, schlugen mich Personen in meiner Familie so stark, daß ich blaue Flecken oder Schrammen zurückbehielt.

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

32. Als ich aufwuchs, gehörte ich zu einer Bande.

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

33. Als ich aufwuchs, schienen mir die Bestrafungen, die ich erhielt, fair (gerecht).

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

33a. Als ich aufwuchs, hatte ich Sex mit einem Erwachsenen oder mit jemandem, der sehr viel älter war als ich (mindestens 5 Jahre älter als ich).

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

34. Als ich aufwuchs, gab es jemand Älteren (wie z.B. einen Lehrer oder ein Elternteil), der oder die für mich ein positives Vorbild war.

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

35. Als ich aufwuchs, wurde ich mit einem Gürtel, einem Stock, einem Riemen oder einem anderen harten Gegenstand bestraft.

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

35a. Als ich aufwuchs, gab es nichts, was ich an meiner Familie ändern wollte.

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

36. Als ich aufwuchs, haben sich Leute in meiner Familie betrunken oder durch Drogen "high" gemacht.

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

37. Als ich aufwuchs, haben die Mitglieder meiner Familie aufeinander aufgepaßt.

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

38. Als ich aufwuchs, haben sich meine Eltern getrennt oder scheiden lassen.

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

39. Als ich aufwuchs, sagten Personen in meiner Familie verletzende oder beleidigende Dinge zu mir.

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

40. Ich glaube, ich bin körperlich mißhandelt worden, als ich aufwuchs.

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

41. Als ich aufwuchs, versuchten Mitglieder meiner Familie, mich von schlechten Einflüssen fern zu halten.

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

42. Als ich aufwuchs, war ein Erwachsener oder eine andere verantwortliche Person da, wenn ich nach Hause kam.

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

43. Als ich aufwuchs, bin ich so stark geschlagen worden, daß es von jemandem wie einem Lehrer, Nachbarn oder Arzt bemerkt worden ist.

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

44. Als ich aufwuchs, schienen Leute in meiner Familie außer Kontrolle geraten zu sein.

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

45. Als ich aufwuchs, ermutigten mich die Mitglieder meiner Familie dazu, die Schule weiter zu besuchen und eine Ausbildung zu machen.

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

46. Als ich aufwuchs, verbrachte ich Zeit außerhalb des Hauses, ohne daß jemand wußte, wo ich war.

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

47. Als ich aufwuchs, schienen mir die Bestrafungen, die ich erhielt, grausam.

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

47a. Als ich aufwuchs, hatte ich das Gefühl, daß mich jemand in meiner Familie haßte.

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

48. Als ich aufwuchs, standen sich die Mitglieder meiner Familie nahe.

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

49. Als ich aufwuchs, versuchte jemand mich sexuell zu berühren, oder versuchte, mich dazu zu bringen, daß ich ihn oder sie berührte.

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

50. Als ich aufwuchs, haben mich Leute in meiner Familie gestoßen oder geschubst.

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

51. Als ich aufwuchs, gab es Zuhause für jeden genug zu essen.

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

52. Als ich aufwuchs, hatte jeder in meiner Familie bestimmte Hausarbeiten zu erledigen.

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

53. Als ich aufwuchs, drohte mir jemand, mir weh zu tun oder Lügen über mich zu erzählen, wenn ich nicht mit ihm oder ihr etwas Sexuelles machen würde.

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

53a. Als ich aufwuchs, hatte ich eine perfekte Kindheit.

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

54. Als ich aufwuchs, hatte ich Angst, von jemandem in meiner Familie verletzt zu werden.

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

55. Als ich aufwuchs, versuchte jemand, mich dazu zu bringen, daß ich sexuelle Dinge tue oder bei sexuellen Dingen zuschaue.

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

55a. Als ich aufwuchs, wurde ich Opfer einer (versuchten) Vergewaltigung.

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

56. Als ich aufwuchs, hat jemand in meiner Familie an mich geglaubt.

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

56a. Als ich aufwuchs, hat mich jemand sexuell belästigt.

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

57. Ich glaube, als ich aufwuchs, bin ich emotional (gefühlsmäßig) mißbraucht worden.

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

58. Als ich aufwuchs, schienen die Leute in meiner Familie nicht zu wissen oder sich nicht darum zu kümmern, was ich machte.

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

59. Als ich aufwuchs, gab es jemanden, der mit mir zum Arzt ging, wenn es notwendig war.

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

59a. Als ich aufwuchs, hatte ich die beste Familie in der Welt.

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

59b. Als ich aufwuchs, hatten Leute in meiner Familie Geheimnisse, über die ich mit niemanden reden durfte.

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

60. Ich glaube, ich wurde sexuell mißbraucht, als ich aufwuchs.

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

61. Als ich aufwuchs, war mir meine Familie eine Quelle der Kraft und Unterstützung.

1	2	3	4	5
stimmte nie	stimmte selten	stimmte manchmal	stimmte oft	stimmte sehr oft

Und nun noch einige Fragen zu dem Alter, in dem Sie bestimmte Erfahrungen in Ihrer Kindheit und Jugend gemacht haben. Bitte markieren Sie die entsprechenden Lebensjahre mit einem durchgezogenen Strich und geben Sie die Anzahl der Monate an. Es können auch mehrere Abschnitte markiert werden.

Beispiel: 9 14
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20J.

68. Falls man gut für Sie gesorgt und Sie so unterstützt hat, wie Sie es sich wünschten, wann war das?

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20J.

69. Falls hat man Sie vernachlässigt und sich nur schlecht um Sie gekümmert hat, wann war das?

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20J.

70. Falls Sie körperlich mißhandelt worden sind, wann war das?

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20J.

71. Falls Sie sexuell mißbraucht worden sind, wann war das?

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20J.

72. Falls Sie gefühlsmäßig (emotional) mißbraucht worden sind, wann war das?

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20J.

73. Falls Sie von Ihrer Familie oder Ersatzfamilie getrennt gelebt haben, wann war das?

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20J.

74. Welches war die glücklichste Zeit in Ihrer Kindheit und Jugend?

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20J.

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit !

Anhang 3

Fragebogen zum Verlauf von alkoholbezogenen Problemen

Name: _____ Vorname: _____ Alter: _____ Datum: _____

Bitte geben Sie bei den folgenden Fragen Ihr Alter in Jahren an. Wenn die Frage für Sie nicht zutrifft, geben Sie bitte eine "0" an.		
Wie alt waren Sie...		Jahre
1.	als Sie das erste Mal in Ihrem Leben Alkohol tranken?	
2.	bei Ihrem ersten Alkoholrausch?	
3.	als Sie begannen, regelmäßig (d.h. mindestens 3mal pro Woche) Alkohol zu konsumieren?	
4.	als Sie zum ersten Mal bemerkten, daß Sie ein starkes Verlangen spürten oder unter einer Art Zwang standen, Alkohol zu konsumieren?	
5.	als Sie zum ersten Mal ein Verlangen nach deutlich mehr Alkohol bemerkten, um die erwünschte Wirkung oder einen Rausch zu erreichen?	
6.	als Sie zum ersten Mal bemerkten, daß die gleiche Menge Alkohol eine deutlich geringere Wirkung hatte?	
7.	als Sie zum ersten Mal bemerkten, daß Sie mehr Alkohol oder über einen längeren Zeitraum Alkohol konsumierten als beabsichtigt?	
8.	als Sie zum ersten Mal den anhaltenden Wunsch bemerkten oder erfolglose Versuche unternahmen, den Alkoholkonsum zu verringern?	
9.	als Sie zum ersten Mal ein oder mehrere Entzugssymptome bemerkten, wenn Sie den Alkoholkonsum verringerten oder ganz aufgaben (z.B. Schwitzen, Zittern, Unruhe, Herzrasen, Ängste oder andere)?	
10.	als Sie zum ersten Mal bemerkten, daß Sie Alkohol konsumierten, um diese Entzugssymptome zu lindern oder zu vermeiden?	
11.	als Sie zum ersten Mal bemerkten, daß Sie wichtige Interessen oder Aktivitäten wegen des Alkoholkonsums aufgaben oder einschränkten?	
12.	als Sie zum ersten Mal bemerkten, daß Sie viel Zeit auf die Beschaffung oder den Konsum von Alkohol verwandten oder viel Zeit benötigten, um sich von den Auswirkungen des Alkohols zu erholen?	
13.	als Sie zum ersten Mal ein oder mehrere schädliche Folgen des Alkoholkonsums bemerkten (berufliche, soziale, familiäre oder gesundheitliche)?	
14.	als Sie zum ersten Mal bemerkten, daß Sie trotz dieser schädlichen Folgen Ihren Alkoholkonsum fortsetzten?	
15.	als Sie sich das erste Mal darüber bewußt wurden, daß Sie ein Alkoholproblem haben?	
16.	als Sie das erste Mal wegen eines Alkoholproblems behandelt wurden oder eine Selbsthilfegruppe aufsuchten?	

Anhang 4

Erhebung der Alkoholtrinkgewohnheiten in den letzten 6 Monaten

Name _____

Alkoholkonsum in den letzten 6 Monaten: wenn die Trinkfrequenz keine deutlichen, voneinander abgrenzbaren Phasen aufweist, nur ankreuzen.

Sonst bitte Zeiträume in ganzen Monaten angeben (z.B. 3/93 – 6/93). Wenn bei 4, 5 oder 6 ein Zeitraum < 1 Monat angegeben wird, bitte zusätzlich zum Monat die Anzahl der Tage angeben (z.B. 3/93 6Tage).

- | | | |
|---|------------------------------|-------------------------------|
| 1 | aaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa | Nie |
| 2 | aaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa | Einmal im Monat oder seltener |
| 3 | aaaaa _____ | 2 – 3 mal im Monat |
| 4 | aaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa | " 2 – 3 mal in der Woche |
| 5 | aaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa | 4 mal oder öfter in der Woche |
| 6 | aaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa | täglich |

M 1 ****4**** ****5**** ****6**** 5 ****8****

M _____

1-6 _____

Tg _____

Die Trinkmenge an einem typischen Tag, an dem der Proband Alkohol getrunken hat. Wenn die Trinkmenge keine deutlichen, voneinander abgrenzbaren Phasen aufweist, nur eine Trinkmenge angeben. Sonst bitte Zeiträume in ganzen Monaten angeben (z.B. 3/93 – 6/93 3L = 120 Gr). Wenn ein Zeitraum < 1 Monat angegeben wird, bitte zusätzlich zum Monat die Anzahl der Tage angeben (z.B. 3/93 6 Tage 0,7L 40% = 280 Gr).

Bier in Litern _____

Wein in Litern _____

Likör bis 30% _____

Schnaps über 30% _____

M 1 ****4**** ****5**** ****6**** ****7**** ****8****

M _____

1-6 _____

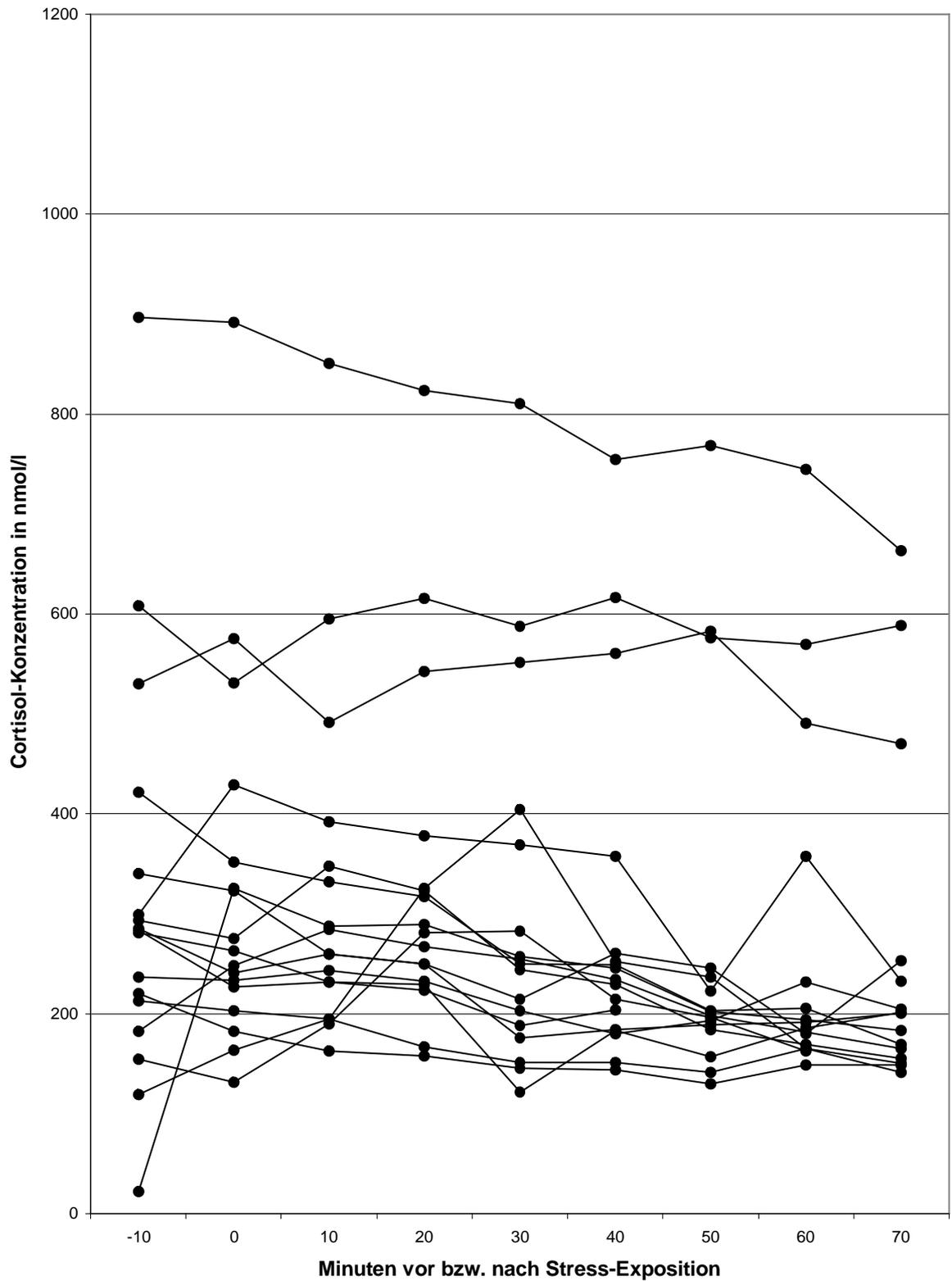
Tg _____

Maximale tägl. Trinkmenge: _____ = _____ gr

Häufigkeit starken Trinkens: 4 = mindestens einmal pro Woche, 3 = mindestens einmal im Monat, 2 = ca. einmal pro Monat, 1 = gelegentlich, 0 = gar nicht _____

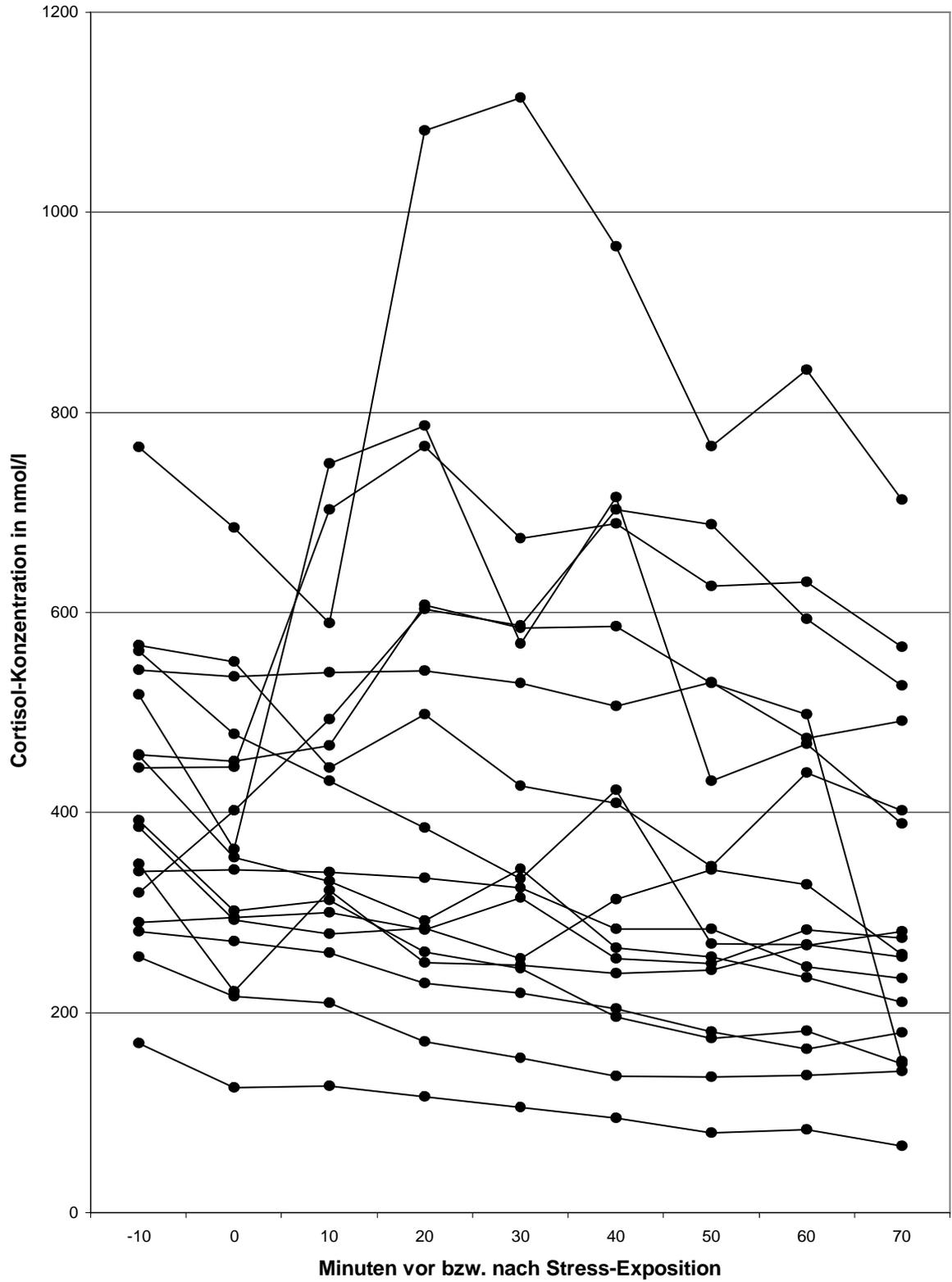
Anhang 5

TSST (Cortisol) bei BPD-Patientinnen



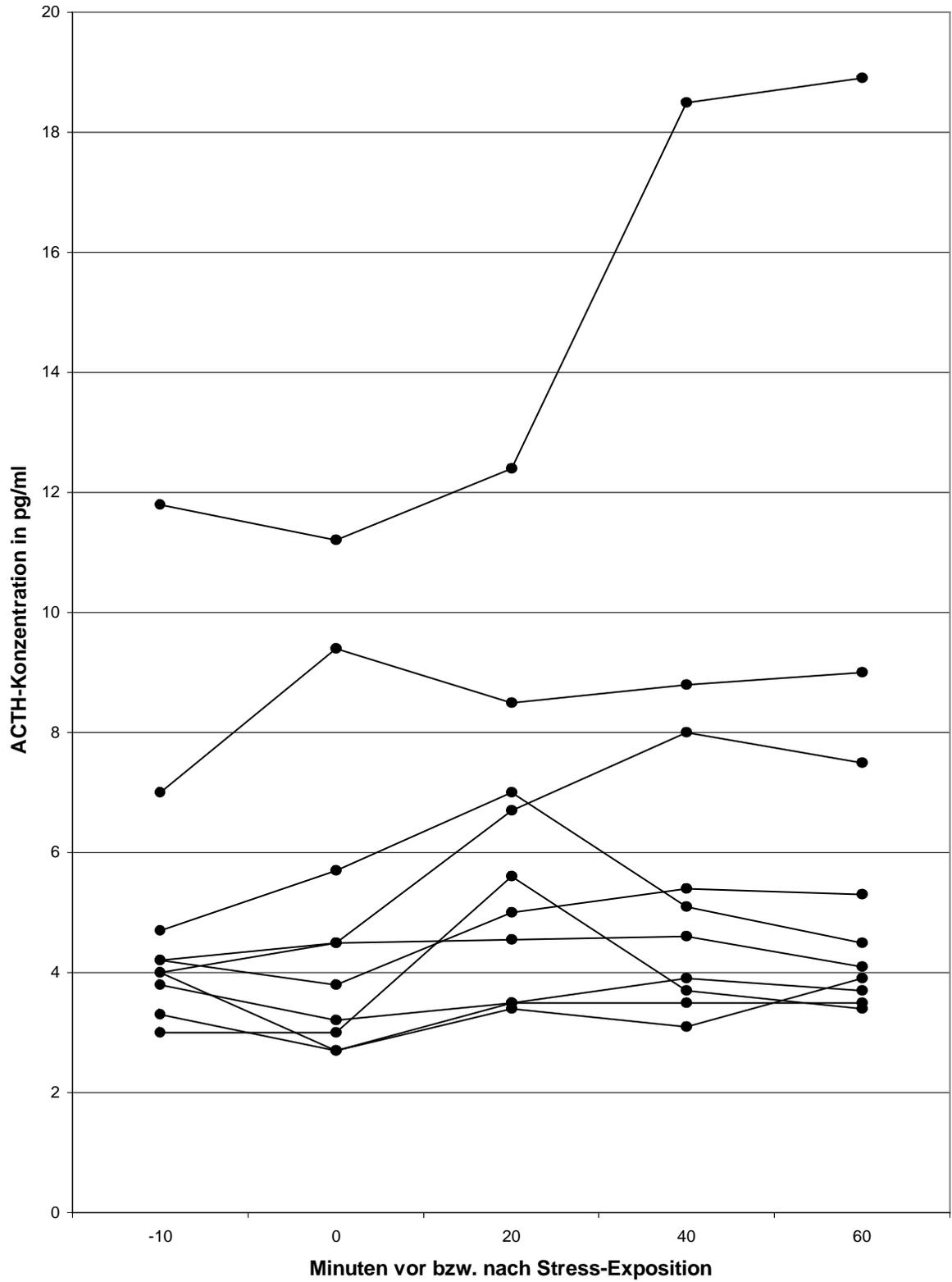
Anhang 6

TSST (Cortisol) bei Kontrollprobandinnen



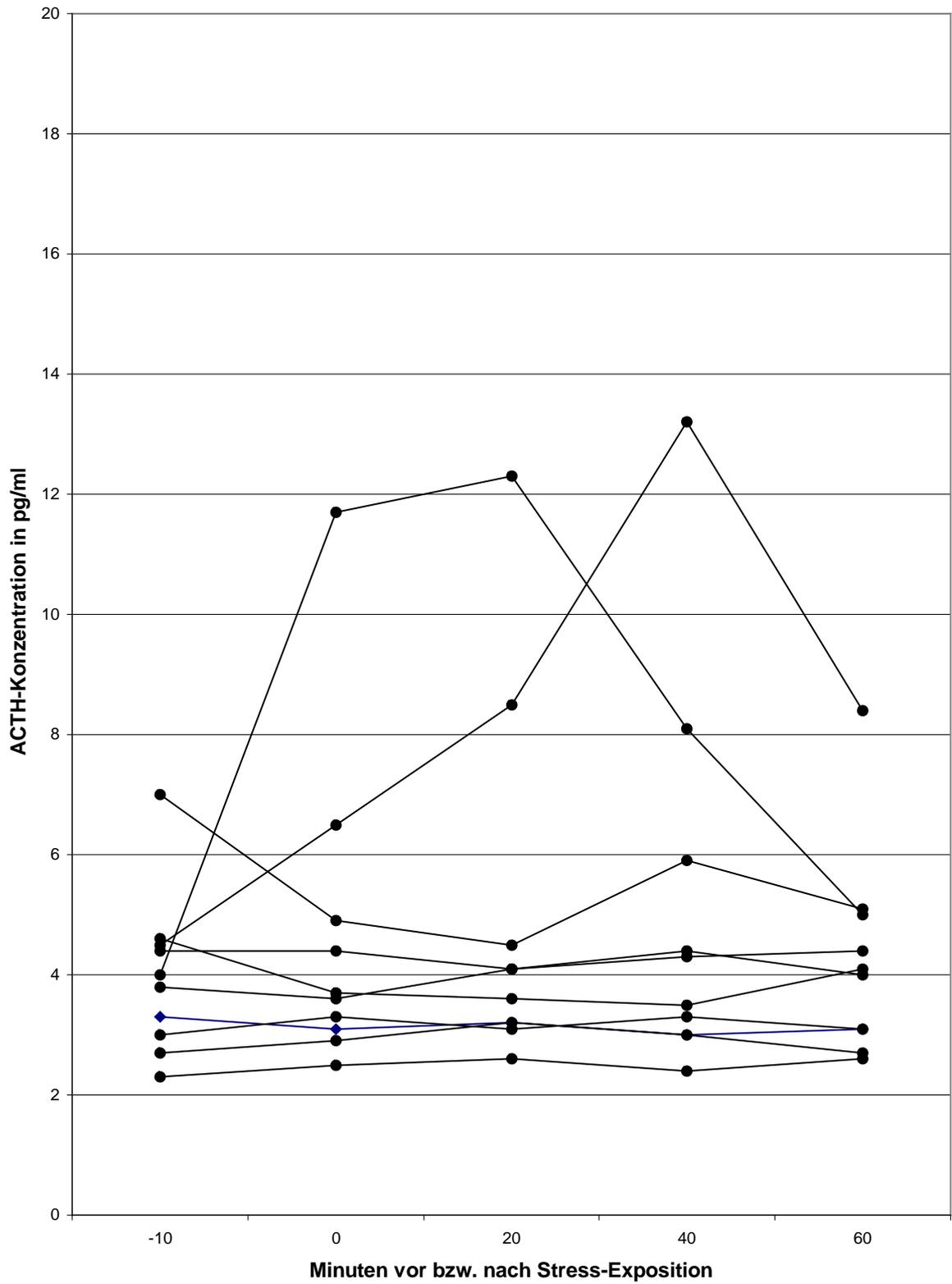
Anhang 7

TSST (ACTH) bei BPD-Patientinnen



Anhang 8

TSST (ACTH) bei Kontrollprobandinnen



Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. med. H. Dilling und bei Herrn Prof. Dr. med. F. Hohagen für die Möglichkeit, die vorliegende Dissertation an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Medizinischen Universität zu Lübeck durchführen zu können.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. M. Driessen für die Vergabe des Dissertationsthemas und die umfangreiche, kompetente und anhaltende Unterstützung bei der Durchführung und Fertigstellung der Dissertation.

Auch möchte ich mich bei Dr. med. A. Hill bedanken, der mich ebenfalls intensiv und kompetent betreute und zahlreiche Fragen beantwortete.

Des Weiteren danke ich Frau Dr. med. K. Stahl, Herrn Dr. med. J. Hermann und Frau Dr.med. S. Meier für die gute Zusammenarbeit und Unterstützung in der Arbeitsgruppe.

Ein großes Dankeschön geht natürlich auch an meinen Ehemann und meine Familie für die ausdauernde Unterstützung und Motivation bei der Fertigstellung der Dissertation.

Lebenslauf

Bettina Adam, geboren 11.1.1971 in Hamburg

Schulbildung:

1977-1981 Grundschule Heidberg in Norderstedt

1981-1990 Lessing-Gymnasium in Norderstedt

Studium:

7/1990-2/1991 Praktikum im Bereich Metallverarbeitung und im Elektromeister-Betrieb als Zulassungsvoraussetzung für das

2/1991-7/1995 Studium des **Technischen Gesundheitswesens** mit Schwerpunkt Umwelt- und Hygienetechnik an der Fachhochschule Lübeck, Abschluss als Diplomingenieurin (FH)

10/1995 Beginn des **Medizinstudiums** an der Medizinischen Universität zu Lübeck

9/1997 Ärztliche Vorprüfung, Lübeck

8/1998 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Lübeck

3/2001 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Lübeck

5/2002 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Lübeck

1998-2006 Dissertationsarbeit an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Medizinischen Universität zu Lübeck

Beruflicher Werdegang:

8/2002-1/2004 Ärztin im Praktikum an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck

seit 2/2004 Assistenzärztin in der Weiterbildung zur Fachärztin für Neurologie in der August-Bier-Klinik, Fachklinik für Neurologie, Neurotraumatologie und Rehabilitation in Bad Malente-Gremsmühlen

