

Themenschwerpunkt

Pharmakologische und psychotherapeutische Behandlung der Borderline-Störung

Andreas Remmel und Martin Bohus

Klinik für Psychosomatik und Psychotherapeutische Medizin, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim

Zusammenfassung. Trotz erheblicher Fortschritte in jüngster Zeit ist die wissenschaftliche Basis für die evidenzbasierte Behandlung der Borderline-Störung immer noch sehr schmal. Obgleich im klinischen Alltag häufig Kombinationen von Psychotherapie und psychopharmakologischer Behandlung zur Anwendung kommen, liegen zu dieser Verfahrensweise gerade zwei publizierte Studien mit unterschiedlichen Ergebnissen vor. Auf Seiten der Psychotherapie gilt derzeit die dialektisch-behaviorale Therapie (DBT) nach Linehan als am besten evaluiertes Verfahren. Auch die Studienlage zur Pharmakotherapie bessert sich. Wirksamkeitsnachweise wurden u. a. für Serotonin-Reuptake-Hemmer, atypische Neuroleptika und Stimmungs-Stabilisatoren erbracht. Allerdings liegen ausschließlich Daten zum monotherapeutischen Einsatz vor, was nicht die klinische Praxis widerspiegelt. Da sich der Einsatz der Psychopharmaka zumeist an der jeweils individuellen Symptomausprägung orientiert, kommen sehr häufig Kombinationen von verschiedenen Substanzklassen zum Einsatz, deren Wirksamkeit bislang nicht untersucht wurde.

Schlüsselwörter: Borderline-Persönlichkeitsstörungen, Psychotherapie, Pharmakotherapie, randomisierte Kontrollstudien, therapeutische Strategien

Psychopharmacological and Psychotherapeutic Treatment of Borderline Personality Disorder

Abstract. Despite of remarkable progress in recent time, the scientific basis for evidence based treatment of borderline personality disorder is still sparse. Although clinical practice prefers combinations of psychotherapy and pharmacological treatment, only two studies focusing this topic have been published yet. Concerning psychotherapy, Dialectical Behavioral Therapy (DBT) according to M. Linehan provides best empirical evidence. Studies on the evaluation of pharmacologic treatment of borderline personality disorder are increasing. Effectiveness could be demonstrated for serotonine-reuptake inhibitors, atypical neuroleptics and mood stabilizers. However, these studies are limited to single substance use, which does not reflect clinical practice. Since prescription is usually based on individual symptomatology of the patients, combination of diverse substance classes is common but lacking any evidence.

Keywords: borderline personality disorder, psychotherapy, pharmacotherapy, randomized controlled trials, therapeutic strategies

Das Störungsbild

Die meisten Forschergruppen sehen heute eine Störung der Affektregulation als zentrales Problem der Borderline-Störung (BPS). Nahezu alle DSM-IV Kriterien können entweder als Folge dieser Störung oder als dysfunktionale Bewältigungsversuche interpretiert werden. Subjektiv berichten die meisten Patienten neben starken Stimmungsschwankungen über intermittierend einschließende intensive aversive Anspannung, die häufig mit dissoziativen Phänomenen, also Auflösung der Raum-Zeit-Koordination sowie der somato-sensorischen Integration einher-

geht. Die meisten dysfunktionalen Verhaltensmuster wie Selbstverletzungen, Hochrisikoverhalten, Essanfälle oder Drogen-Einnahme werden eingesetzt, um diese hohe Anspannung zu mildern. Aus ätiologischer Sicht verfügt die so genannte «biosoziale Theorie» über die beste Datenbasis: Neben genetischen Faktoren führen frühkindliche Erfahrungen von zum Teil schwerer Traumatisierung und Vernachlässigung zu neuropsychologischen Alterationen der Affektregulation, welche durch die jeweils entwickelten dysfunktionalen Bewältigungsversuche verstärkt werden (Übersicht siehe Bohus, Schmahl & Lieb, 2004).

Da die Behandlung der BPS sich auf die Kernsymptome

Tabelle 1
Kernmerkmale der Borderline-Störung nach DSM-IV (Lieb et al., 2004)

Affektivität:

- Unangemessene, heftige Wut oder Schwierigkeiten, die Wut zu kontrollieren
- Affektive Instabilität infolge einer ausgeprägten Reaktivität der Stimmung (z. B. hochgradige episodische Dysphorie, Reizbarkeit oder Angst, wobei diese Verstimmungen gewöhnlich einige Stunden, nur selten mehr als einige Tage andauern)
- Anhaltende Gefühle von Leere

Impulsivität:

- Impulsivität in mindestens zwei potenziell selbstschädigenden Bereichen
- Streitsüchtiges Verhalten bei Kritik oder Tadel
- Wiederholte suizidale Handlungen, Selbstmordandeutungen oder -drohungen oder selbstverletzendes Verhalten

Kognition:

- Vorübergehende, durch Belastungen ausgelöste paranoide Vorstellungen oder schwerwiegende dissoziative Symptome
- Identitätsstörung: ausgeprägte und andauernde Instabilität des Selbstbildes oder der Selbstwahrnehmung

Interpersonelle Beziehungen:

- Muster instabiler, aber intensiver zwischenmenschlicher Beziehungen, das durch einen Wechsel zwischen den Extremen Idealisierung und Entwertung gekennzeichnet ist
- Verzweifelter Bemühen, tatsächliches oder vermutetes Verlassenwerden zu vermeiden

des Störungsbildes konzentriert, sind diese in Tabelle 1 aufgelistet.

Diagnostik

Gegenwärtig kann die International Personality Disorder Examination (IPDE; Loranger et al., 1998) als Verfahren der Wahl für die Diagnostik von Persönlichkeitsstörungen angesehen werden. Sie besteht aus einem ICD-10- und einem DSM-IV-Modul, bislang liegt in deutscher Übersetzung nur das ICD-10-Modul vor. Alternativen zum IPDE sind das von Zanarini entwickelte «Diagnostic Interview for DSM-IV Personality Disorders (DIPD-IV)» (Zanarini, Frankenburg, Sickel & Yong, 1996) sowie das SKID-II (Strukturiertes Klinisches Interview für Achse II-Störungen nach DSM-IV) (Pfohl, Blum & Zimmermann, 1997). Zusätzlich zu diesen allgemeinen Verfahren wurden spezifische Instrumente zur Quantifizierung der Symptomatik, sowie zur Verlaufsmessung entwickelt: Zanarini veröffentlichte 2003 eine DSM-basierte Fremdrating-Skala (ZAN-SCALE) (Zanarini, 2003). Arntz et al. (2003) entwickelten den «Borderline Personality Disorder Severity Index (BPD-SI)», Bohus et al. (2001, im Druck) die Borderline Symptom Liste (BSL) als 90-Item Selbst-rating-Instrument.

Als Leitlinie für die Diagnostik der Borderline-Störung

Abbildung 1. Algorithmus: Klinische Diagnostik der Borderline-Störung.

Leitsymptom:

Einschießende intensive aversive Anspannung

Operationalisierte Diagnostik:

Diagnostisches Interview für DSM-IV Persönlichkeitsstörungen (DIPD-IV) oder

IPDE (International Personality Disorder Examination, Borderline-Modul)

Schweregradeinschätzung:

BSL (Borderline-Symptom-Liste)

ZAN-Skala (Zanarini-Scale)

Komorbidität:

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

kann für den klinischen Alltag das in Abbildung 1 vorgestellte Vorgehen empfohlen werden.

Komorbidität

Die Borderline-Persönlichkeitsstörung kann als Prototyp einer «Mehrebenen»-Erkrankung bezeichnet werden. BPS-Patienten weisen eine hohe Rate an komorbiden psychischen Störungen (Achse I nach DSM-IV) auf, die sowohl Ausprägung als auch Verlauf der Störung wesentlich beeinflussen. So fanden Zanarini und Kollegen (Zanarini, Frankenburg, Hennen & Silk, 2003; Zanarini et al., 1998; Zanarini, Frankenburg, Vujanovic et al., 2004) in einer sorgfältig durchgeführten Studie bei Borderline-Patienten (operationalisierte Diagnostik mittels DIB-R und DSM-III-R) retrospektiv im Langzeitverlauf bei 96 % eine *depressive Erkrankung*, bei 88,5 % eine *Angststörung* (ca. 60 % PTBS, 50 % soziale Phobie), bei 64 % einen *Substanzmissbrauch* oder eine *Abhängigkeit*, sowie bei 53 % eine zusätzliche *Essstörung*. Hinzu kommen bei etwa 50 % komorbide Störungen der Aufmerksamkeit und Hyperaktivität (ADHS) (eigene Daten, in Vorbereitung), sowie schwere Beeinträchtigung des Schlafes (Philipsen et al., 2005). Im Langzeitverlauf zeigte sich, dass mit Remission der Borderline-Störung, mit Ausnahme dysthymischer Störungen, auch die komorbide Achse I-Symptomatik deutlich zurückging (Zanarini, Frankenburg, Hennen, Reich & Silk, 2004). Komorbider Alkohol- und Drogenmissbrauch, posttraumatische Belastungsstörungen, depressive Störungen und Essstörungen haben sich als Prädiktoren für die Chronifizierung der BPS (Zanarini, Frankenburg, Hennen et al., 2004) erwiesen.

Verlauf und Prognose

Die Suizidrate bei Patienten mit BPS liegt bei 5 bis 10 % (Frances, Fyer & Clarkin, 1986). Als Risikofaktoren für voll-

endete Suizide werden impulsive Handlungsmuster, höheres Lebensalter, Depressionen, komorbide antisoziale Persönlichkeitsstörung sowie frühkindlicher Missbrauch benannt. Auch Selbstverletzungen gelten als Risikofaktor für vollendete Suizide. Zwei neuere Studien (Grilo et al., 2004; Zanarini et al., 2003) konnten zeigen, dass BPS-Patienten in Sechs- bzw. Zwei-Jahres-Katamnesen überraschend hohe Remissionsraten (basierend auf DSM-IV-Kriterien) aufwiesen. So erfüllten zwei Jahre nach Diagnosestellung nur noch 60 % der Betroffenen die DSM-IV Kriterien für eine BPS, nach vier Jahren waren es noch 50 %, nach sechs Jahren noch 33 %. Die Rückfallraten waren mit 6 % sehr gering. Während die affektive Instabilität persistierte, bildeten sich insbesondere dysfunktionale Verhaltensmuster wie Selbstverletzungen und Suizidversuche deutlich zurück.

Therapie der Borderline-Störung

Sowohl auf wissenschaftlicher Ebene als auch im klinischen Alltag gilt Psychotherapie als Mittel der Wahl in der Behandlung der BPS. Die größte Evidenz für Effektivität und Effizienz liegt derzeit für die dialektisch-behaviorale Therapie (DBT) vor, wie sie von M. Linehan in den USA entwickelt und in Europa adaptiert wurde (Linehan, 1993a,b). Das Rationale für psychopharmakologische Behandlung hat sich erst in den letzten Jahren entwickelt, seit eine Reihe von kontrolliert-randomisierten Studien publiziert wurde. Damit hinkt die Forschung weit hinter der klinischen Praxis her. In den USA sind etwa 80 % der Borderline-Patienten psychopharmakologisch behandelt, etwa 70 % nehmen zeitgleich mehr als drei unterschiedliche Substanzklassen (Zanarini, Frankenburg, Hennen et al., 2004). Auch in der BRD nehmen etwa 75 % der behandelten Borderline-Patienten mindestens ein Psychopharmakon, wobei die Beschränkung auf ein Medikament eher die verschwindende Minderheit ausmachen dürfte.

Die klinisch häufigste, und daher relevanteste Behandlungsform – Psychotherapie plus Psychopharmaka mehrerer Substanzklassen – basiert auf keinerlei wissenschaftlicher Grundlage. Dies liegt sicherlich einerseits in der Komplexität der Fragestellung mit schwierigen Designs und hohem Kostenaufwand begründet, andererseits lag die Borderline-Störung nicht im Interesse der Pharma-Industrie, was sich darin zeigt, dass erst 2005 die erste internationale Multi-Center-Studie mit dem Ziel einer Indikationserweiterung an Borderline-Patientinnen durchgeführt wurde. Die Datenlage ist daher als mangelhaft einzuschätzen. Auch die publizierten Studien weisen zum Teil erhebliche Schwächen auf, die einer sorgfältigen Interpretation bedürfen.

Psychotherapie der BPS

Das Bestreben, störungsspezifische psychotherapeutische Behandlungskonzepte für psychische Störungen zu entwi-

ckeln, hat sich auch im Bereich der BPS durchgesetzt. Neben der *dialektisch-behavioralen Therapie* (DBT), einem verhaltenstherapeutisch orientierten Konzept, liegen mittlerweile auch manualisierte Behandlungskonzepte aus anderen therapeutischen Schulen vor: O. Kernberg entwickelte die *«Transference Focussed Therapy»* (TFT, Clarkin et al., 2001), Bateman und Fonagy die *«Mentalization Based Therapy»* (MBT, Bateman & Fonagy, 1999, 2001) und J. Young die *«Cognitive Therapy for BPD»* (Young, 1999). Bevor auf die jeweilige Studienlage eingegangen wird, sollen zunächst die Gemeinsamkeiten dieser störungsspezifischen Behandlungsformen skizziert werden:

- *Diagnostik:* Grundvoraussetzung für die Durchführung einer störungsspezifischen Psychotherapie ist eine operationalisierte Eingangsdiagnostik, die dem Patienten offen gelegt wird. Therapieformen, deren Diagnostik sich im interaktionellen klinischen Prozess entwickelt, gelten heute als obsolet.
- *Zeitlicher Rahmen:* Die Dauer der jeweiligen Therapieformen ist unterschiedlich und meist auch durch Forschungsdesigns bedingt. Dennoch hat es sich durchgesetzt, bereits zu Beginn der Therapie zeitlich klare Limitationen zu vereinbaren und diese auch einzuhalten.
- *Therapievereinbarungen:* Allen Therapieformen gemeinsam sind klare Regeln und Vereinbarungen bezüglich Umgang mit Suizidalität, Kriseninterventionen und Störungen der therapeutischen Rahmenbedingungen. Diese werden zu Beginn der Therapie in so genannten «Therapie-Verträgen» vereinbart.
- *Hierarchisierung der therapeutischen Foci:* Sei es explizit vereinbart oder implizit im therapeutischen Kodex verankert, verfügen alle störungsspezifischen Verfahren zur Behandlung der BPS über eine Hierarchisierung der Behandlungsfoci. Suizidales Verhalten oder drängende Suizidideen werden stets vorrangig behandelt, Verhaltensmuster oder -ideen, welche die Aufrechterhaltung der Therapie gefährden oder den Therapeuten oder Mitpatienten stark belasten, gelten ebenfalls als vorrangig. Das Prinzip der «dynamischen Hierarchisierung», erstmals von M. Linehan formuliert, hat sich heute generell durchgesetzt: Die Wahl der Behandlungsfoci orientiert sich an den jeweiligen momentanen Gegebenheiten, die der Patient mitbringt. Diese werden im Rahmen vorgegebener Heuristiken organisiert und strukturiert. Damit unterscheiden sich die Strategien zur Behandlung komplexer Störungsbilder (wie der BPS) von Therapiekonzepten zur Behandlung monosymptomatischer Störungsbilder (wie z. B. Zwangs- oder Angststörungen), deren Ablauf zeitlich klar definiert ist.
- *Multimodaler Ansatz:* Die meisten Verfahren kombinieren verschiedene therapeutische Module wie Einzeltherapie, Gruppentherapie, Pharmakotherapie und insbesondere Telefonberatung zur Krisenintervention.

Die Unterschiede der vier Verfahren liegen in verschiedenen ätiologischen Konzepten, in der Schwerpunktsetzung

der Behandlung und insbesondere in der Auswahl der Behandlungsmethodik.

Die TFT wie die MBT legt nach wie vor ein analytisches Entwicklungsmodell zugrunde und hypothesisiert mangelhafte Ausprägung der Subjekt-Objekt-Differenzierung als pathogenetisch relevantes Problem. Die kognitive Schule sieht dysfunktionale Grundannahmen und daraus abgeleitete dysfunktionale Bewertungs- und Interpretationsprozesse als zentrales Problem, die DBT postuliert eine biosozial bedingte Störung der Affektregulation im Zentrum, welche durch dysfunktionale Erlebens- und Verhaltensmuster aufrechterhalten und aggraviert wird. Die Schwerpunktsetzung liegt daher bei der TFT in der dyadischen Bearbeitung von Übertragungs- und Gegenübertragungsprozessen. Die MBT wirkt als multimodales Therapiekonzept primär im gruppentherapeutischen Rahmen und konzentriert sich auf die Verbesserung des Verständnisses emotionaler Prozesse, wobei sehr viel Kompetenzerwerb psychosozialer Basisfertigkeiten erfolgt. Bei der kognitiven Therapie steht die Revision kognitiver Grundannahmen, bei der DBT das Erlernen von funktionalen Kon-

zepten und Fähigkeiten zur Emotionsregulation im Vordergrund. Methodisch beschränkt sich die TFT auf Interpretationen und Deutungen. Die MBT verfolgt, wie erwähnt, einen multimodalen Therapieansatz. Die kognitive Therapie integriert neben kognitiven Aspekten auch Verhaltensexperimente und Kompetenzerweiterung durch Fertigkeitentraining, die DBT integriert ein breites Spektrum an therapeutischer Methodik über Verhaltensmodifikation, Selbstmanagement, kognitive Umstrukturierung, bis hin zu meditativen Methoden aus dem ZEN (Bohus & Schmahl, 2001).

Evidenzbasierte Psychotherapie

Wie in Tabelle 2 zusammengefasst, wurde bisher für zwei Psychotherapieformen ein Wirksamkeitsnachweis erbracht: Zum einen für die DBT nach M. Linehan im ambulanten Bereich, zum anderen für die «Mentalization-based Therapy (MBT)» nach Bateman und Fonagy als teilstationäre Langzeittherapie. Wie Tabelle 2 zeigt, konnte von vier unabhän-

Tabelle 2

Kontrolliert-randomisierte Studien zur Psychotherapie der Borderline-Störung

Behandlung	Einschlusskriterien	Patientenzahl	Dauer	Haupteffekte	Literatur
DBT vs. TAU ¹	BPS + Suizidversuch in den letzten 8 Wochen und einem weiteren in 5 Jahren Nur Patientinnen	24 vs. 22	1 Jahr	Senkung der Häufigkeit und Gefährlichkeit von Suizidversuchen und Selbstverletzungen, weniger Therapieabbrüche und weniger stationäre Kriseninterventionen, Reduktion von Wut und Besserung der sozialen Funktionsfähigkeit	Linehan et al. 1991; Linehan, Heard & Armstrong, 1993; Linehan & Koerner, 1993; Linehan, Turek, Heard & Armstrong, 1994
DBT vs. TAU	BPS + Drogenabhängigkeit Nur Patientinnen	12 vs. 16	1 Jahr	Senkung des Gebrauchs illegaler Drogen, Besserung der sozialen Funktionsfähigkeit	Linehan et al., 1999
DBT + LAAM vs. TAU + LAAM	BPS + Opiat-Abhängigkeit Nur Patientinnen	11 vs. 12	1 Jahr	Senkung des Gebrauchs von Opiaten	Linehan, Dimeff et al., 2002
DBT vs. Gesprächstherapie	BPS + Überweisung nach akutem Suizidversuch	12 vs. 12	1 Jahr	Senkung der Häufigkeit von Suizidversuchen und Selbstverletzungen, Reduktion von Impulsivität, Wut, Depressivität, weniger stationäre Kriseninterventionen Besserung der sozialen Funktionsfähigkeit	Turner, 2000
DBT vs. TAU	BPS Nur Patientinnen	10 vs. 10	6 Mon.	Senkung der Häufigkeit von Suizidversuchen und Selbstverletzungen, Reduktion von Hoffnungslosigkeit, Depressivität, Wut	Koons et al., 2001
DBT vs. TAU	BPS Nur Patientinnen	31 vs. 33	1 Jahr	Senkung der Häufigkeit von Suizidversuchen und Selbstverletzungen, weniger Therapieabbrüche und Impulsivität	Verheul et al., 2003 van den Bosch et al., 2002
DBT vs. Therapie von spezialisierten Psychotherapeuten für Suizidalität und BPS	BPS + parasuizidale Handlung in den letzten 8 Wochen und eine weitere in 5 Jahren Nur Patientinnen	52 vs. 51	1 Jahr	Senkung der Häufigkeit und Gefährlichkeit von Suizidversuchen und Selbstverletzungen, weniger Therapieabbrüche und weniger stationäre Kriseninterventionen	Linehan, Comtois et al., 2002
Tiefenpsychologische Tagesklinik-Behandlung vs. TAU (keine Psychotherapie)	BPS	19 vs. 19	1,5 Jahre	Weniger Selbstverletzungen und Suizidversuche, weniger stationäre Kriseninterventionen, Reduktion von Angst, Depression, Besserung der sozialen Funktionsfähigkeit	Bateman & Fonagy, 1999; 2001

¹TAU = treatment as usual

Tabelle 3

Randomisiert-kontrollierte Studien (RCT) zur Pharmakotherapie bei Borderline-Patienten seit 1995

Studie	Medikation	n	Effekte
Salzman et al., 1995	Fluoxetin vs. Placebo	22	Ärger ↓, Depression ↓ in der Verum-Gruppe
Zanarini & Frankenburg, 2001	Olanzapin vs. Placebo	28	Hohe drop out-Rate; Angst ↓, psychotische/ pseudopsychotische Sympt. ↓; Impulsivität ↓
Hollander et al., 2001	Valproat vs. Placebo	16	Hohe drop out-Rate; höhere Rate an Respondern bei Valproat; Angst ↓; Depressivität ↓
Rinne et al., 2002	Fluvoxamin	38	Ärger und Impulsivität (↓), Stimmungsschwankungen ↓, keine Angaben zu Depressivität
Zanarini & Frankenburg, 2003	Omega-3 Fettsäuren	30	State-Aggressivität ↓ Depressivität ↓
Zanarini, Frankenburg & Parachini, 2004	Fluoxetin, Olanzapin; Olanzapin plus Fluoxetin	45	OFC = Olanzapin > Fluoxetin: Impulsive Aggressivität ↓, Depressivität ↓
Bogenschutz & George Nurnberg, 2004	Olanzapin vs. Placebo	40	Globale Symptomatik (CGI-BPD) unter Olanzapin verbessert, keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtl. Angst, Depression, Impulsivität, affektiver Instabilität
Philipsen et al., 2004	Naloxone vs. Placebo	18	Reduktion dissoziativer Sympt. in beiden Gruppen; keine signifikanten Unterschiede zw. Verum- u. Placebo-Gruppe
Hollander et al., 2005	Valproat vs. Placebo	52	Impulsive Aggressivität ↓ unter Valproat
Tritt et al., 2005	Lamotrigin vs Placebo	27	Aggressivität ↓ ↓
Nickel et al., 2005	Topiramat vs. Placebo	42 m	Aggressivität ↓ ↓
Nickel et al., 2004	Topiramat vs. Placebo	29 w	Aggressivität ↓ ↓

gigen Arbeitsgruppen in randomisierten kontrollierten Therapiestudien die Wirksamkeit der DBT in sieben Studien gezeigt werden (Übersicht in Lieb, Zanarini, Schmahl, Linehan & Bohus, 2004). Zudem liegt eine kontrollierte, nicht randomisierte Studie aus Deutschland vor, welche den Wirksamkeitsnachweis eines dreimonatigen stationären DBT-Behandlungskonzepts erbringt (Bohus, Schmahl et al., 2004a). Der Wirksamkeitsnachweis für MBT erstreckt sich bislang auf teilstationäre Behandlung (Bateman & Fonagy, 1999, 2001). Bei äußerst geringen Abbruchquoten finden sich signifikante Verbesserungen erst nach 1.5 Jahren Behandlung. Deutliche Effekte hingegen zeigen sich nach drei Jahren Behandlung, wobei die Therapie während dieses Zeitrahmens als kontinuierliche Gruppentherapie fortgesetzt wurde. Publierte Wirksamkeitsnachweise der TFT liegen noch nicht vor. Derzeit werden zwei Studien zur vergleichenden Wirksamkeit von DBT und TFT durchgeführt (New York, Stockholm). Die New Yorker Studie ist abgeschlossen, weist jedoch erhebliche methodische Mängel auf, die Publikation steht noch aus. Die deutlich besser konzeptionalisierte Studie in Stockholm ist noch nicht abgeschlossen. Eine Studie zur Wirksamkeit der kognitiven Therapie nach Young (im Vergleich mit TFT) ist abgeschlossen, aber noch nicht publiziert. Erste vorgetragene Daten weisen auf eine signifikante Überlegenheit der kognitiven Therapie gegenüber TFT hin.

Pharmakotherapeutische Behandlungsstrategien

Pharmakotherapeutische Strategien bei Borderline-Patienten zielen nicht primär auf die Behandlung «der Persönlichkeitsstörung» als solcher, sondern auf die Reduktion

einzelner Symptome oder Symptom-Gruppen, wie die von Ängstlichkeit, Aggressivität, Depressivität, emotionaler Dysregulation, Impulsivität, dissoziativer Symptome, Suizidalität, Zwang, Schlafstörungen, etc. Bislang liegen nur ca. 20 sorgfältig durchgeführte randomisierte und kontrollierte Studien zur Wirksamkeit einzelner Psychopharmaka und Pharmaka-Kombinationen auf die Reduktion verschiedener Symptomgruppen bei Borderline-Patienten vor (für eine Übersicht: Binks et al., 2006).

Nachfolgend sollen die wichtigsten publizierten Pharmakastudien bei Patienten mit Borderline-Störungen auf zwei Arten charakterisiert werden: Zum einen erfolgt eine Übersicht zur Wirksamkeit eingesetzter Psychopharmaka auf Symptomausprägungen bei BPS-Patienten, zum anderen werden die wichtigsten Studien, gruppiert nach Zweitgenerationen-Präparaten (selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), atypische Neuroleptika, Einzelpräparate) mit ihren jeweiligen Ergebnissen referiert (s. auch Tabelle 3).

Fasst man die Ergebnisse der vorliegenden kontrollierten Studien nach Symptomgruppen zusammen, ergibt sich folgendes Bild:

Depressivität

Markovitz, Calabrese, Schulz und Meltzer (1991) publizierten Daten aus einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit Fluoxetin, bei der neun Patienten 80 mg Fluoxetin/Tag, acht Patienten Placebo erhielten. Nach 14-wöchiger Behandlungsdauer zeigte sich ein statistisch signifikanter Rückgang der depressiven Symptomatik (HADS, BDI) in der Fluoxetin-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe.

Salzman et al. (1995) konnten in einer ebenfalls doppelblinden, placebokontrollierten Fluoxetin-Studie mit einer

heterogenen Gruppen von BPS-Patienten, die über zwölf Wochen zwischen 20 und 60 mg Tagesdosis erhielten, nach Therapieende keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich Depressivität zwischen beiden Gruppen nachweisen.

Ähnliches gilt für die doppelblinde, placebokontrollierte Fluoxetin-Studie von Coccaro und Kavoussi (1997), die nach zwölfwöchiger Behandlungsdauer bei allerdings nur 13 – von insgesamt 40 wegen Impulsivität und Aggressivität eingeschlossenen – Patienten, die die Kriterien einer BPS erfüllten, keinen statistisch signifikanten Rückgang depressiver Symptomatik nachweisen konnten.

Angst

In den von Soloff und Kollegen (Soloff et al., 1986a,b, 1993) durchgeführten doppelblinden, placebokontrollierten Studien führten weder Haloperidol, Amitriptylin noch Phenelzin gegenüber Placebo zu einer signifikanten Angstreduktion, gemessen mit der Symptom-Checkliste (SCL-90); in der zweiten Studie war Placebo sogar Haloperidol überlegen.

Die Wirkung von Fluoxetin auf Angstsymptome wurde in zwei placebokontrollierten Studien mit Hilfe der Hamilton-Angst-Skala (HAMA) untersucht (Coccaro & Kavoussi, 1997; Markovitz et al., 1991). In beiden Fällen ergab sich ein gegenüber Placebo signifikanter Rückgang der Angstsymptomatik.

Impulsivität

Soloff et al. (1986a,b, 1993) setzten in ihren oben genannten doppelblinden, placebokontrollierten Studien zur Messung impulsiven Verhaltens die Ward-Scale ein. Zwar war Haloperidol gegenüber Placebo in der ersten Studie signifikant überlegen, dieses Ergebnis konnte allerdings nicht repliziert werden. Weder für Amitriptylin noch für Phenelzin konnte eine signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo gezeigt werden.

Fremdaggressivität

In den von Soloff und Mitarbeitern (1986a,b, 1993) durchgeführten Studien zu Amitriptylin und Haloperidol wurde Feindseligkeit mittels der BDHI-Subskalen, der Inpatient Multidimensional Psychiatric Scale (IMPS) sowie der SCL-90-Subskala operationalisiert gemessen. Dabei war Haloperidol bezüglich der Fremdaggressivität Amitriptylin deutlich überlegen.

Die Vergleichsstudie zwischen Haloperidol, dem MAO-Hemmer Phenelzin und Placebo ergab ein anderes Bild: hier führte Haloperidol zu keinem signifikanten Rückgang feindseliger Aggressivität, die Behandlung mit dem Phenelzin erbrachte auch keine eindeutigen Ergebnisse.

Salzman et al. (1995) operationalisierten Fremdaggressivität mit Hilfe der Ärger-Subskalen der Personality Disorder Rating Scale (PDRS) sowie der Profile of Mood States (POMS). Lediglich hinsichtlich der Ärger-Werte der POMS zeigte sich unter Fluoxetin ein signifikanter Rückgang.

In der Studie von Coccaro und Kavoussi (1997) wurde die modifizierte Version der Overt Aggression Scale (OAS-M) eingesetzt. Unter Therapie mit Fluoxetin zeigte sich ab der zehnten Behandlungswoche eine signifikante Symptomreduktion in der Verum-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe, hinsichtlich der Irritabilitäts-Subskala wurden bereits ab der sechsten Behandlungswoche signifikante Differenzen erreicht.

Auch die Studien von Nickel et al. (2004, 2005) bzw. Tritt et al. (2005) konnten eine signifikante Reduktion von Wut, Ärger und Aggressivität unter Topiramamat bzw. Lamotrigin im Vergleich zu Placebo nachweisen.

Selbstverletzungen

Bezüglich der Kernsymptomatik der BPS liegen bislang keine randomisierten, placebokontrollierten Pharmakastudien vor.

In offenen klinischen Studien konnte unter Fluoxetin ein deutlicher Rückgang selbstverletzenden Verhaltens nach einer Behandlungsdauer von zwölf Wochen erreicht werden (Markovitz et al., 1991).

Ebenso führte der Einsatz von Venlafaxin bei 39 ambulant behandelten BPS-Patienten in einer offenen klinischen Studie zu einer Reduktion selbstverletzenden Verhaltens. Die Venlafaxin-Tagesdosis, bei erlaubter Komedikation, lag dabei zwischen 200 und 400 mg (Markovitz & Wagner, 1995).

Roth, Ostroff und Hoffman (1996) überprüften die Wirkung des Opiatantagonisten Naltrexon auf selbstverletzenden Verhalten bei insgesamt sieben Patienten, von denen allerdings nur drei die Diagnose einer BPS erfüllten. Mit einer Tagesdosis von 50 mg Naltrexon zeigte sich nach durchschnittlich 10,7 Wochen ein deutlicher Rückgang bis hin zu einem vollständigen Sistieren selbstverletzenden Verhaltens. In der Behandlungsgruppe fanden sich Patienten, deren Selbstverletzungen von einer Abnahme der Dysphorie und einer Analgesie begleitet waren.

Philipsen, Richter et al. (2004) untersuchten den Effekt des α_2 -Adrenalin-Rezeptor-Agonisten Clonidin in einer Dosierung von 75 und 150 μ g p. o. bei 14 nach DSM-IV diagnostizierten BPS-Patientinnen mit hoher innerer Anspannung und akutem Selbstverletzungsdruck. Bevor, 30, 60 und 120 Minuten nach Gabe von Clonidin wurden die innere Anspannung und die dissoziative Symptomatik mit Hilfe eines Selbstrating-Instruments (Dissociation-Tension-Scale acute) erfasst, der Selbstverletzungsdruck und suizidale Ideen wurden mittels Likert-Skalen (Selbstrating) gemessen. Vor, während und nach der Medikation erfolgte auch ein Monitoring von Herzfrequenz und Blutdruck.

Bei initial hoher innerer Anspannung und Selbstverletzungsdruck führte die Gabe von Clonidin in beiden Dosierungen zu einer signifikanten Reduktion von innerer Anspannung, dissoziativer Symptomatik, Selbstverletzungsimpulsen und Suizidideen. Der deutlichste Effekt zeigte sich in Übereinstimmung mit der Pharmakokinetik zwischen 30 und 60 Minuten nach Medikamentengabe. Blutdruck, innere Anspannung und dissoziative Symptome waren vor und nach Gabe von Clonidin positiv korreliert.

Pittinger, Krystal und Coric (2005) berichten in einem case report über die Anwendung des Glutamat-Modulators riluzole (Rilutek) bei zwei BPS-Patienten mit ausgeprägtem selbstverletzendem Verhalten. Bei einer Patientin kam es nach Anwendung von 2×50 mg/die Riluzole, ergänzend zu einer Medikation mit Escitalopram 20 mg/die und Clonazepam 1 mg/die nach sechs Wochen zu einer fast vollständigen Remission der Selbstverletzungstendenzen. Bei der zweiten Patientin wurde die gleiche Dosis Riluzole ergänzend zu Sertralin 200 mg/die, Risperidon 2 mg/die, Modafinil 200 mg/die und Clonazepam 3×1 mg/die eingesetzt. Nach vier Wochen kam es auch bei dieser Patientin zu einer fast vollständigen Remission der Selbstverletzungstendenzen.

Suizidalität

Cowdry und Gardner (1988) führten eine auch heute noch bedeutsame placebokontrollierte Studie zu Effekten von Benzodiazepinen bei BPS durch.

16 ambulante Patientinnen wurden in einem Crossover-Design in jeweils sechswöchigen Behandlungsblocks nacheinander mit Alprazolam (mittlere Tagesdosis: 4.7 mg), Carbamazepin (mittl. TD: 820 mg), dem Neuroleptikum Trifluoperazin (mittl. TD: 7.8 mg), dem MAO-Hemmer Tranylcypromin (mittl. TD: 40 mg) und Placebo in randomisierter Reihenfolge untersucht.

Die Patientinnen erfüllten die Kriterien einer BPS (DSM-III; DIB), eine aktuelle Depression sowie die Lebenszeitdiagnose einer Schizophrenie waren Ausschlusskriterien.

Die Wirkung der einzelnen Substanzen wurde mittels einer modifizierten Bunney-Hamburg-Rating-Scale (Selbst- und Fremdrating) beurteilt. Die Veränderungen der einzelnen Symptome wurden wöchentlich mittels einer siebenstufigen Skala erfasst; daneben wurden leider keine weiteren psychometrischen Verfahren eingesetzt.

Die Substanzen unterschieden sich hinsichtlich ihrer Effekte deutlich:

Unter Carbamazepin, Trifluoperazin und Tranylcypromin wurden die Patientinnen nach sechs Behandlungswochen im Fremdrating im Vergleich zu Placebo als signifikant besser eingeschätzt (Carbamazepin $p < .002$; Trifluoperazin: $p < .05$; Tranylcypromin: $p < .01$). In der Selbsteinschätzung führte jedoch keine der Substanzen gegenüber Placebo zu einer Verringerung der Suizidalität.

Unter Behandlung mit Alprazolam kam es, verglichen

mit Placebo, sogar zu einer signifikanten Verschlechterung ($p < .05$), sowohl in der Fremd-, wie in der Selbsteinschätzung. Bei vier Patientinnen musste die Behandlung mit Alprazolam sogar wegen einer Zunahme von schweren Kontrollverlusten und Suizidalität vorzeitig beendet werden.

Dissoziative Symptomatik

Zu diesem klinisch relevanten Symptomkomplex bei Borderline-Patienten liegen interessante Ergebnisse offener klinischer und einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie vor.

Unsere Arbeitsgruppe (Schmahl, Stiglmayr, Böhme & Bohus, 1999) konnte in einem Fallbericht bei initial drei Patientinnen einen Rückgang dissoziativer Symptome und von Flashbacks unter der Therapie mit Naltrexon zeigen.

In einer offenen klinischen Studie (Bohus et al., 1999) wurde Naltrexon bei 13 Patientinnen mit einer Tagesdosis zwischen 25 und 100 mg eingesetzt. Acht der Patientinnen erhielten zusätzliche Psychopharmaka, deren Dosis während des Untersuchungszeitraums konstant gehalten wurde. Es zeigte sich eine signifikante Abnahme der Intensität von Dissoziation und tonischer Immobilität ($p < .01$) sowie der Flashback-Häufigkeit ($p < .05$). Die subjektiv empfundene Anspannung der Patientinnen änderte sich jedoch nicht.

Philipsen, Schmahl und Lieb (2004) untersuchten den Effekt einer intravenösen Gabe von 0.4 mg Naloxon, im Vergleich zu Placebo, bei akuten dissoziativen Zuständen von 9 BPS-Patienten in einem doppelblinden Cross-over-Design. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, wobei die niedrige n-Zahl keine Interpretation der Daten zulässt.

Pharmakotherapeutische Effekte von «Zweitgenerationen-Präparaten» bei Borderline-Patienten

Selektive Serotonin-Rezeptor-Antagonisten (SSRI)

Unter allen Substanzklassen wurden bisher am häufigsten Antidepressiva untersucht. Bis heute liegen *fünf offene* klinische Studien zu selektiven Serotonin-Rezeptor-Antagonisten (SSRI) vor: drei von ihnen untersuchten die Wirksamkeit von Fluoxetin (Cornelius, Soloff, Perel & Ulrich, 1990; Markovitz et al., 1991; Norden, 1989), eine die von Venlafaxin (Markovitz & Wagner, 1995) und eine die von Sertralin (Markovitz, 1995).

Es wurden darüber hinaus *zwei doppelblinde*, placebokontrollierte Studien mit Fluoxetin (Salzman et al., 1995; Markovitz, 1995) und eine mit Fluvoxamin (Rinne et al., 2002) durchgeführt.

Interessant ist die Studie von Rinne et al. (2002), die

von 38 Patienten mit der DSM-IV-Diagnose einer BPD 20 Patienten in einen Fluvoxamin-, 18 in einen Placebo-Arm randomisierten. Patienten, die mit Fluvoxamin behandelt wurden, zeigten eine signifikant größere Reduktion in ihren Stimmungsschwankungen als die Placebo-Gruppe. Es fanden sich allerdings keine signifikanten, sondern nur tendenzielle Gruppenunterschiede hinsichtlich der weiteren Outcome-Variablen Ärger und Impulsivität. Die Verbesserung der Stimmungsschwankungen war unabhängig von einer affektiven Störung oder einer PTSD.

Zusammenfassend weisen diese Studien darauf hin, dass SSRI's eine Symptomreduktion bei der Behandlung von BPS-Patienten bewirken und auch partiell zu einer Reduzierung affektiver Labilität bzw. Instabilität beitragen können.

Selektive Noradrenalin-Aufnahme-Hemmer (SNRI)

Anghelescu, Jänen, Schindler und Lammers (2005) berichten in zwei case reports über eine Symptomverschlechterung von zwei BPS-Patientinnen unter 4 mg Reboxetin. Insbesondere die dissoziative Symptomatik und die innere Anspannung hätten sich deutlich verschlechtert. Nach Absetzen und Umsetzen der Medikation seien die Symptome remittiert. Die Autoren interpretieren ihre klinische Beobachtung als erhöhte noradrenerge Sensitivität mit einer übersteigerten Antwort des adrenergen Systems unter Stimulation bei BPS-Patienten. Ähnliches ist auch bei PTSD-Patienten zu finden. Diese klinische Beobachtung ist kompatibel mit der beobachteten Wirkung von Clonidin, einem Inhibitor des noradrenergen Systems, zur Reduktion von Spannungszuständen und Dissoziationen bei BPS- und PTSD-Patienten (Philipsen, Richter et al., 2004).

Atypische Neuroleptika

Neben Clozapin wurden v. a. Olanzapin und Risperidon in der Behandlung von BPS-Patienten untersucht. Offene klinische Studien finden sich inzwischen auch für die Anwendung von Ziprasidon (Pascual et al., 2004). Zanarini und Frankenburg (2001) führten eine sechsmonatige, doppelblinde, placebokontrollierte Studie zur Wirksamkeit von Olanzapin bei 28 BPS-Patienten, ohne komorbide Diagnosen einer aktuellen Depression oder lifetime einer bipolaren oder schizophrenen Störung durch. 19 Patienten wurden in den Olanzapin-, neun Patienten in den Placebo-Arm randomisiert. Im Ergebnis zeigten sich signifikante Verbesserungen in allen Kernmerkmalen der Borderline-Störung: Affekt (Angst), Kognition (psychotische oder pseudopsychotische Symptomatik), Impulsivität (Ärger, Feindseligkeit) und interpersonelle Beziehungen (interpersonelle Sensitivität). Es fanden sich jedoch keine Unterschiede hinsichtlich Depressivität. Die Studie hatte eine hohe drop out-

Rate: nur 40 % der Olanzapin-Gruppe und nur 11 % der Placebo-Gruppe beendeten die Studie nach 24 Wochen. Auch Bogenschutz und George Nurnberg (2004) führten eine randomisierte, placebokontrollierte Therapiestudie mit Olanzapin bei 40 BPS-Patienten (25 Männer, 15 Frauen) durch. Die Olanzapin-Dosis war variabel zwischen 2.5 und 20 mg/die. Die Studie zeigte eine signifikante Verbesserung ($p < .05$) der CGI – BPD-Werte in der Olanzapin-Gruppe im Vergleich zu der Placebo-Gruppe nach zwölf Wochen. Differenzen zeigten sich bereits nach vier Wochen. Patienten der Olanzapin-Gruppe nahmen gegenüber der Placebo-Gruppe signifikant an Gewicht zu ($p < .027$). Die Studie zeigte Effekte bei beiden Geschlechtern, Männern wie Frauen.

Rocca, Marchiaro, Cocuzza und Bogetto (2002) führten eine offene achtwöchige klinische Studie mit Risperidon bei 15 BPS-Patienten durch, die keine komorbide Achse I-Störung aufwiesen, aber dennoch innerhalb des letzten Jahres mehr als zwölf Wochen stationär behandelt worden waren. In sechs von acht Outcome-Variablen ließen sich im Prä-Post-Vergleich signifikante Veränderungen beschreiben: die Patienten zeigten eine geringere allgemeine Psychopathologie und berichteten über weniger Feindseligkeit und Misstrauen, Depression und Aggression. Im GAS erzielten sie eine höhere Funktionsfähigkeit. Maße von Ängstlichkeit und Depressivität sowie kognitive Beeinträchtigungen veränderten sich nicht weiter über die Zeit. 87 % der initial eingeschlossenen Patienten beendeten die Studie; die mittlere Tagesdosis lag bei 3.3 mg Risperidon. Pascual et al. (2004) berichten über eine offene, unkontrollierte klinische Studie mit Ziprasidon bei zwölf BPS-Patienten (zehn Frauen), von denen neun die Studie beendeten. Die mittlere Tagesdosis lag bei 102.7 mg. Nach einer zweiwöchigen Therapie zeigten Patienten eine signifikante Verbesserung in globalen klinischen Symptomatik (CGI-S), der depressiven Symptomatik (HAM-D-17), von Ängstlichkeit (HAM-A) und der psychotischen Symptomatik (BPRS). Ebenso geben die Autoren Verbesserungen auf allen SCL-90-Subskalen und Impulsivitäts-Subskala des BIS an.

Kombinationsbehandlung von atypischen Neuroleptika (Olanzapin) und SSRI (Fluoxetin)

Zanarini, Frankenburg und Parachini (2004) untersuchten in einer doppelblinden randomisierten, Studie die Effektivität und Sicherheit von Fluoxetin, Olanzapin und einer Kombinationsbehandlung von Fluoxetin und Olanzapin (OFC) in einer achtwöchigen Behandlungsphase bei 45 Patienten mit Borderline-Störung, ohne eine komorbide depressive Störung. Die Studie erbrachte zwei zentrale Ergebnisse: Olanzapin war effektiver als Fluoxetin in der Behandlung der impulsiven Aggressivität und der chronischen Depressivität. Zum anderen war die Kombinationsbehandlung (OFC) in beiden Symptombereichen Fluoxetin, nicht aber Olanzapin, überlegen. Das heißt, die Kom-

binationsbehandlung von Olanzapin und Fluoxetin führte zu einer deutlicheren Reduktion von impulsiver Aggressivität und chronischer Depressivität als Fluoxetin alleine. Allerdings war Olanzapin alleine hinsichtlich dieser Parameter genauso effektiv wie die Kombinationstherapie. Olanzapin alleine führte jedoch zu einer deutlichen Gewichtszunahme von ca. 3 kg.

Mood Stabilizer

Die Datenlage bei dem Einsatz von Mood Stabilizern bei Patienten mit BPS ist weiterhin uneinheitlich.

Hollander et al. (2001) führten die erste doppelblinde, placebokontrollierte Studie zur Effektivität von Valproat über zehn Wochen bei insgesamt 16 BPS-Patienten durch. Sie randomisierten zwölf Patienten in die Verum-, vier in die Placebo-Gruppe. Die drop out-Rate in der Verum-Gruppe war mit 50 % sehr hoch, die drop out-Rate der Placebo-Gruppe lag sogar bei 100 %. Es fanden sich keine signifikanten Gruppendifferenzen. 42 % der Valproat-behandelten Patienten waren Responder; es zeigten sich eine Reduktion in ihrer Aggressivität und Depressivität.

Frankenburg und Zanarini (2002) führten ebenfalls eine doppelblinde, placebokontrollierte Studie zur Effektivität von Valproat über sechs Wochen bei insgesamt 30 BPS-Patientinnen durch, die auch eine Bipolar II-Störung nach DSM-IV aufwiesen. 20 Patientinnen wurden in die Verum-, zehn in die Placebo-Gruppe randomisiert. Die Patienten mit einer aktiven Behandlung zeigten signifikante Verbesserungen in der interpersonellen Sensitivität und den Ärger/Feindseligkeits-Maßen der SCL-90, wie auch in der modifizierten Overt Aggression Scale (OAS-M). Kein Gruppeneffekt zeigte sich hinsichtlich der Depressivität. Die mittlere Tagesdosis von Valproat lag bei 850 mg. Die drop out-Rate in der Verum-Gruppe lag in den ersten acht Wochen bei 30 %, die der Placebo-Gruppe bei 40 %. Nur 35 % der Valproat-Gruppe und 40 % der Placebo-Gruppe beendeten die Studie nach 24 Wochen.

In einer weiteren doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie untersuchten Hollander, Swann, Coccaro, Jiang und Smith (2005) die Effekte einer zwölfwöchigen Valproat-Behandlung auf die impulsive Aggressivität von Borderline-Patienten. Nach zwölfwöchiger Behandlungsphase zeigte sich eine deutlichere Reduktion der impulsiven Aggressivität bei den mit Valproat behandelten BPS-Patienten gegenüber der Placebo-Gruppe.

Pinto und Akiskal (1998) untersuchten in einer offenen klinischen Studie die Effekte von Lamotrigin. Die Autoren berichteten in mehreren case reports, dass sich das impulsive Verhalten der BPS-Patienten deutlich verbessert habe bzw. komplett remittierte; ebenso sei es zu einer kompletten Remission der BPD gekommen.

In einer kontrolliert randomisierten Doppelblind-Studie konnten Tritt et al. (2005) die Wirksamkeit von Lamotrigin

hinsichtlich Reduktion von Aggression, Wut und Ärger bei weiblichen Borderline-Patientinnen nachweisen.

Auch Topiramamat zeigte sich in zwei doppelblinden kontrolliert randomisierten Studien (jeweils nach Männern und Frauen getrennt publiziert: Nickel et al., 2004, 2005) in der Reduktion von Wut und Ärger bei Borderline-Patienten als wirksam.

Zanarini und Frankenburg (2003) berichteten über den Einsatz von Omega-3-Fettsäuren (Ethyl-Eicosapentaenoic-Säure (E-EPA) in einer sechswöchigen, doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit 30 symptomatischen BPS-Patientinnen. Alle Verum-Patienten erhielten 1 g 97 %-ige E-EPA pro Tag; 90 % der Patienten in beiden Gruppen beendeten die Studie. Die E-EPA-behandelten Patienten zeigten signifikante Verbesserungen hinsichtlich ihrer Aggressivität (OAS-M) und ihrer Depressivität (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale).

Psychotherapeutische und pharmakologische Kombinationsbehandlung bei Borderline-Störungen

Bis heute untersuchten nur zwei randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien die psycho- und pharmakotherapeutische Kombinationsbehandlung von Fluoxetin bzw. Olanzapin und dialektisch-behavioraler Therapie (DBT) bei BPS (Simpson et al., 2004; Soler et al., 2005). Simpson et al. (2004) untersuchten in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie bei 20 Borderline-Patienten die Wirksamkeit einer Kombinationsbehandlung von Fluoxetin und DBT gegenüber einer DBT-Therapie ohne Fluoxetin (Placebo). Es fanden sich keine Unterschiede. Da die n-Zahl zu gering angesetzt war, können die Ergebnisse auf Grund eines erheblichen Typ II-Fehlers nicht interpretiert werden. Soler et al. (2005) untersuchten in einer zwölfwöchigen doppelblinden, placebokontrollierten single-center-Studie (Barcelona, Spanien) die Effektivität und Effizienz einer Kombinationsbehandlung aus DBT und Olanzapin gegenüber einer DBT-Behandlung ohne Olanzapin (Placebogabe). An der Studie nahmen insgesamt 60 Patienten teil. Nach einer vierwöchigen Baseline-Periode wurden die Hälfte in den DBT + Olanzapin-Arm, die andere Hälfte in den DBT + Placebo-Arm randomisiert. Nach zwölfwöchiger Behandlungsphase zeigten die mit DBT + Olanzapin behandelten Patienten gegenüber der mit DBT + Placebo behandelten Gruppe eine signifikante Verbesserung hinsichtlich Depressivität, Ängstlichkeit und Impulsivität/aggressivem Verhalten. Die Olanzapin-Dosis reichte von 5 bis zu 20 mg/die, die mittlere Tagesdosis lag bei 8.83 mg. Auch in den verhaltensbezogenen Maßen zeigte die DBT + Olanzapin-Gruppe eine signifikante Verringerung impulsiver/aggressiver Verhaltensweisen, während die Rate selbstverletzenden Verhaltens nicht signifikant reduziert war.

Zusammenfassung und klinische Bedeutung

Die Therapie der Wahl bei Borderline-Patienten ist sicherlich eine störungsspezifische Psychotherapie, die schweregradabhängig als ambulante, teilstationäre oder stationäre Therapie durchgeführt werden kann.

Effektivitäts- und Effizienzstudien weisen auf sehr gute Ergebnisse der dialektisch-behavioralen Therapie (DBT), wie auch auf längerfristig günstige Ergebnisse der «Mentalization Based Therapy» (MBT) hin.

Symptomzentrierte Pharmakotherapien sollten die psychotherapeutischen Behandlungsstrategien ergänzen.

Insgesamt weisen die Ergebnisse der Pharmakotherapie-Studien darauf hin, dass die meisten in RCT's untersuchten Pharmakagruppen hinsichtlich einzelner Symptome effektiv waren; einige Substanzklassen zeigten auch Effekte hinsichtlich der Kernmerkmale von affektiver Dysregulation und impulsiver Aggression. Dies bedeutet, dass die Auswahl von Psychopharmaka bei BPS-Patienten auch wesentlich durch ihre Verträglichkeit und ihr Nebenwirkungsprofil beeinflusst werden sollte.

Dennoch müssen einige kritische Anmerkungen gemacht werden:

1. Zahlreiche Studien verwendeten als Outcome-Variablen keine störungsspezifischen Merkmale für BPS-Patienten, sondern «Breitband»-Kriterien, was die Aussagekraft der Studien für BPS-Patienten deutlich einschränkt.
2. In vielen Studien finden sich auch unterschiedliche Ausprägungen von komorbiden Achse I-Störungen bei BPS-Patienten. Dies erschwert eine differenzierte Einschätzung der Haupteffekte.
3. In fast allen Studien ist keine operationalisierte Schweregradeinschätzung von BPS-Patienten berücksichtigt.

In klinischer Hinsicht lassen sich dennoch einige Empfehlungen für den gezielten, symptomorientierten Einsatz von Psychopharmaka bei BPS-Patienten geben:

1. Komorbide depressive Episoden erfordern den Einsatz von SSRI's.
2. Der Einsatz von Lithium kann nicht generell empfohlen werden. Valproat scheint zu einer Verringerung der impulsiven Symptomatik zu führen. Omega-3-Fettsäuren können zu einer Verbesserung von Aggressivität und Depressivität führen.
3. Der SSRI Fluoxetin ist wirksam bei impulsivem und aggressivem Verhalten, bei komorbiden bulimischen Essstörungen oder Binge Eating-Störungen und bei Angst- und Zwangsstörungen. Die Dosis sollte über der antidepressiven Standarddosis (20–40 mg/die) liegen. Fluvoxamin kann zu einer Verbesserung von Stimmungsschwankungen führen.
4. Nicht nur bei intermittierend auftretenden psychotischen

Symptomen sollten atypische Neuroleptika eingesetzt werden. Olanzapin kann zu einer Verbesserung von Kernmerkmalen der BPS, wie Angst, psychotischer oder pseudopsychotischer Symptomatik, impulsiver Aggressivität und chronischer Depressivität, beitragen. Allerdings ist eine Gewichtszunahme zu beachten.

5. Die Behandlung mit Benzodiazepinen ist, abgesehen von akuten Krisensituationen, kontraindiziert.
6. Der Opiat-Antagonist Naltrexon zeigt in der Behandlung spannungsabhängiger dissoziativer Zustände bei Subgruppen von Borderline-Patienten gute klinische Effekte, wenngleich der Wirksamkeitsnachweis mittels placebokontrollierter Studien derzeit noch aussteht.
7. Langzeitstudien bei Borderline-Patienten weisen auf ansehnliche Remissionsraten im Verlauf von sechs bis zehn Jahren hin. Eine störungsspezifische Psychotherapie und eine symptomorientierte Pharmakotherapie können diesen Effekt beschleunigen.

Literatur

- Anghelescu, I., Jänen, B., Schindler, F. & Lammers, C. (2005). Worsening of borderline symptoms under reboxetine treatment. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 17, 559–560.
- Arntz, A., van den Hoorn, M., Cornelis, J., Verheul, R., van den Bosch, W., Wies, M. C. & de Boer, S. F. (2003). Reliability and validity of the Borderline Personality Disorder Severity Index. *Journal of Personality Disorders*, 17, 45–59.
- Bateman, A. W. & Fonagy, P. (1999). Effectiveness of partial hospitalization in the treatment of borderline personality disorder: A randomized controlled trial. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1563–1569.
- Bateman, A. W. & Fonagy, P. (2001). Treatment of borderline personality disorder with psychoanalytically oriented partial hospitalization: An 18-month follow-up. *American Journal of Psychiatry*, 158, 36–42.
- Binks, C. A., Fenton, M., McCarthy, L., Lee, T., Adams, C. E. & Duggan, C. (2006). Pharmacological interventions for people with borderline personality disorder (Review). *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1, 1–83.
- Bogenschutz, M. P. & George Nurnberg, H. (2004). Olanzapine versus placebo in the treatment of borderline personality disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 65, 104–109.
- Bohus, M., Haaf, B., Simms, T., Limberger, M. F., Schmahl, C. G., Unckel, C., Lieb, K. & Linehan, M. M. (2004). Effectiveness of inpatient dialectical behavioral therapy for borderline personality disorder: A controlled trial. *Behavior Research and Therapy*, 42, 487–499.
- Bohus, M., Landwehrmeyer, C. B., Stiglmayr, C. E., Limberger, M. F., Böhme, E. R. & Schmahl, C. G. (1999). Naltrexone in the treatment of dissociative symptoms in patients with borderline personality disorders: An open-label trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60, 598–603.
- Bohus, M., Limberger, M., Frank, U., Chapman, A., Kühler, Th. & Stieglitz, R. D. (in press). Psychometric properties of the Borderline Symptom List (BSL). *Psychopathology*.

- Bohus, M., Limberger, M. F., Frank, U., Sender, I., Gratwohl, T. & Stieglitz, R. D. (2001). Entwicklung der Borderline-Symptom-Liste. *Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie*, 51, 201–211.
- Bohus, M. & Schmahl, C. (2001). Therapeutische Prinzipien der dialektisch-behavioralen Therapie für Borderline-Störungen. *Persönlichkeitsstörungen: Theorie und Therapie* 5, S91–S102.
- Bohus, M., Schmahl, C. G. & Lieb, K. (2004). New developments in the neurobiology of borderline personality disorder. *Current Psychiatry Reports* 6, 43–50.
- Clarkin, J. F., Foelsch, P. A., Levy, K. N., Hull, J. W., Delaney, J. C. & Kernberg, O. F. (2001). The development of a psychodynamic treatment for patients with borderline personality disorder: A preliminary study of behavioral change. *Journal of Personality Disorders*, 15, 487–495.
- Coccaro, E. F. & Kavoussi, R. J. (1997). Fluoxetine and impulsive aggressive behaviour in personality-disordered subjects. *Archives of General Psychiatry*, 54, 1081–1088.
- Cornelius, J. R., Soloff, P. H., Perel, J. M. & Ulrich, R. F. (1990). Fluoxetine trial in borderline personality disorder. *Psychopharmacology Bulletin*, 26, 151–154.
- Cowdry, R. W. & Gardner, D. L. (1988). Pharmacotherapy of borderline personality disorder: Alprazolam, carbamazepine, trifluoperazine, and tranylcypromine. *Archives of General Psychiatry*, 45, 111–119.
- Frances, A., Fyer, M. & Clarkin, J. F. (1986). Personality and suicide. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 487, 281–293.
- Frankenburg, F. R. & Zanarini, M. C. (2002). Divalproex sodium treatment of women with borderline personality disorder and bipolar II disorder: A double-blind placebo controlled pilot study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 63, 442–446.
- Grilo, C. M., Sanislow, C. A., Gunderson, J. G., Pagano, M. E., Yen, S., Zanarini, M. C., Shea, M. T., Skodol, A. E., Stout, R. L., Morey, L. C. & McGlashan, T. H. (2004). Two-year stability and change of schizotypal, borderline, avoidant, and obsessive-compulsive personality disorders. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 72, 767–775.
- Hollander, E., Allen, A., Lopez, R. P., Bienstock, C. A., Grossman, R., Siever, L. J., Merkat, L. & Stein, D. J. (2001). A preliminary double-blind, placebo-controlled trial of divalproex sodium in borderline personality disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62, 199–203.
- Hollander, E., Swann, A. C., Coccaro, E. F., Jiang, P. & Smith, T. B. (2005). Impact of trait impulsivity and state aggression on divalproex versus placebo response in borderline personality disorder. *American Journal of Psychiatry*, 162, 621–624.
- Koons, C. R., Robins, C. J., Tweed, J. L., Lynch, T. R., Gonzalez, A. M., Morse, J. Q., Bishop, G. K., Butterfield, M. I. & Bastian, L. A. (2001). Efficacy of dialectical behaviour therapy in women veterans with borderline personality disorder. *Behavior Therapy*, 32, 371–390.
- Lieb, K., Zanarini, M. C., Schmahl, C. G., Linehan, M. M. & Bohus, M. (2004). Borderline personality disorder. *Lancet*, 364, 459–461.
- Linehan, M. M. (1993a). *Cognitive behavioral treatment of borderline personality disorder*. New York: Guilford.
- Linehan, M. M. (1993b). *Skills training manual for treating borderline personality disorder*. New York: Guilford.
- Linehan, M. M., Armstrong, H. E., Suarez, A., Allmon, D. & Heard, H. L. (1991). Cognitive-behavioral treatment of chronically parasuicidal borderline patients. *Archives of General Psychiatry*, 48, 1060–1064.
- Linehan, M. M., Comtois, K. A., Brown, M., Reynolds, S., Welch, S., Sayrs, J. & Korslund, K. (2002, November). *DBT versus nonbehavioral treatment by experts in the community: Clinical outcomes*. Symposium presentation for the Association for Advancement of Behavior Therapy. University of Washington, Reno, NV.
- Linehan, M. M., Dimeff, L. A., Reynolds, S. K., Comtois, K. A., Welch, S. S., Heagerty, P. & Kivlahan, D. R. (2002). Dialectical behaviour therapy versus comprehensive validation therapy plus 12-step for the treatment of opioid dependent women meeting criteria for borderline personality disorder. *Drug and Alcohol Dependence*, 67, 13–26.
- Linehan, M. M., Heard, H. L. & Armstrong, H. E. (1993). Naturalistic follow-up of a behavioral treatment of chronically parasuicidal borderline patients. *Archives of General Psychiatry*, 50, 971–974.
- Linehan, M. M. & Koerner, K. (1993). A behavioral theory of borderline personality disorder. In J. Paris (Ed.), *Borderline personality disorder* (pp. 103–121). Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Linehan, M. M., Schmidt, H., Dimeff, L. A., Craft, J. C., Kanter, J. & Comtois, K. A. (1999). Dialectical behaviour therapy for patients with borderline personality disorder and drug-dependence. *American Journal on Addiction*, 8, 279–292.
- Linehan, M. M., Turek, D. A., Heard, H. L. & Armstrong, H. E. (1994). Interpersonal outcome of cognitive behavioural treatment of chronically suicidal borderline patients. *American Journal of Psychiatry*, 151, 1771–1776.
- Loranger, A. W., Sartorius, N., Andreoli, A., Berger, P., Buchheim, P., Channabasavanna, S. M., Coid, B., Dahl, A. A., Diekstra, R. F. W., Ferguson, B., Jakobsberg, L., Mombour, W., Pull, C., Ono, Y. & Regier, D. A. (1998). *Deutschsprachige Fassung der International Personality Disorder Examination: IPDE*. Genf: WHO.
- Loranger, A. W. (1999). *International Personality Disorder Examination (IPDE). DSM-IV and ICD-10 modules*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- Markovitz, P. J. (1995). Pharmacotherapy of impulsivity, aggression and related disorders. In D. Stein & E. Hollander (Eds.), *Impulsive aggression and disorders of impulse control* (pp. 263–287). Sussex: Wiley.
- Markovitz, P. J., Calabrese, J. R., Schulz, S. C. & Meltzer, H. Y. (1991). Fluoxetine in the treatment of borderline and schizotypal personality disorder. *American Journal of Psychiatry*, 148, 1064–1067.
- Markovitz, P. J. & Wagner, S. C. (1995). Venlafaxine in the treatment of borderline personality disorder. *Psychopharmacology Bulletin*, 31, 773–777.
- Nickel, M. K., Nickel, C., Kaplan, P., Lahmann, C., Muhlbacher, M., Tritt, K., Krawczyk, J., Leiberich, P. K., Rother, W. K. & Loew, T. H. (2005). Treatment of aggression with topiramate in male borderline patients: A double-blind, placebo-controlled study. *Biological Psychiatry*, 57, 495–499.
- Nickel, M. K., Nickel, C., Mitterlehner, F. O., Tritt, K., Lahmann, C., Leiberich, P. K., Rother, W. K. & Loew, T. H. (2004). Topiramate treatment of aggression in female borderline personality disorder patients: A double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 65, 1515–1519.
- Norden, M. J. (1989). Fluoxetine in borderline personality disorder.

- der. *Progress in Neuropsychopharmacological and Biological Psychiatry*, 13, 885–893.
- Pascual, J. C., Oller, S., Soler, J., Barrachina, J., Alvarez, E. & Pérez, V. (2004). Ziprasidone in the acute treatment of borderline personality disorder in psychiatric emergency services. *Journal of Clinical Psychiatry*, 65, 1281–1283.
- Pfohl, B., Blum, N. & Zimmerman, M. (1997). *Structured interview for DSM-IV personality*. Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Philipsen, A., Feige, B., Al-Shajlawi, A., Schmahl, C., Bohus, M., Richter, H., Voderholzer, U., Lieb, K. & Riemann, D. (2005). Increased delta-power and discrepancies in objective and subjective sleep measurements in borderline personality disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 39, 489–498.
- Philipsen, A., Richter, H., Schmahl, C., Peters, J., Rüscher, N., Bohus, M. & Lieb, K. (2004). Clonidine in acute aversive inner tension and self-injurious behaviour in female patients with borderline personality disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 65, 1414–1419.
- Philipsen, A., Schmahl, C. & Lieb, K. (2004). Naloxone in the treatment of acute dissociative states in female patients with borderline personality disorder. *Pharmacopsychiatry*, 37, 1–4.
- Pinto, O. C. & Akiskal, H. S. (1998). Lamotrigine as a promising approach to borderline personality: An open case series without concurrent DSM-IV major mood disorder. *Journal of Affective Disorders*, 51, 333–343.
- Pitinger, C., Krystal, J. H. & Coric, V. (2005). Initial evidence of the beneficial effects of glutamate-modulating agents in the treatment of self-injurious behavior associated with borderline personality disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66, 1492–1493.
- Rinne, T., van den Brink, W., Wouters, L. & van Dyck, R. (2002). SSRI treatment of borderline personality disorder: A randomized, placebo-controlled clinical trial for female patients with borderline personality disorder. *American Journal of Psychiatry*, 159, 2048–2054.
- Rocca, P., Marchiaro, L., Cocuzza, E. & Bogetto, F. (2002). Treatment of borderline personality disorder with risperidone. *Journal of Clinical Psychiatry*, 63, 241–244.
- Roth, A. S., Ostroff, R. B. & Hoffman, R. E. (1996). Naltrexone as a treatment for repetitive self-injurious behaviour: An open label trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, 57, 233–237.
- Salzman, C., Wolfson, A. N., Schatzberg, A., Looper, J., Henke, R., Albanese, M., Schwartz, J. & Miyawaki, E. (1995). Effect of fluoxetine on anger in symptomatic volunteers with borderline personality disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 15, 23–29.
- Schmahl, C. G., Stiglmayr, C. E., Böhme, R. & Bohus, M. (1999). Behandlung von dissoziativen Symptomen bei Borderline-Persönlichkeitsstörungen mit Naltrexon. *Nervenarzt*, 70, 262–264.
- Simpson, E. B., Yen, S., Costello, E., Rosen, K., Begin, A., Pistorello, J. & Pearlstein, T. (2004). Combined dialectical behavior therapy and fluoxetine in the treatment of borderline personality disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 65, 379–385.
- Soler, J., Pascual, J. C., Campins, J., Barrachina, J., Puigdemont, D., Alvarez, E. & Pérez, V. (2005). Double-blind, placebo-controlled study of dialectical behavior therapy plus olanzapine for borderline personality disorder. *American Journal of Psychiatry*, 162, 1221–1224.
- Soloff, P., Cornelius, J. R., George, A., Swami, N., Perel, J. M. & Ulrich, R. F. (1993). Efficacy of phenelzine and haloperidol in borderline personality disorder. *Archives of General Psychiatry*, 50, 377–385.
- Soloff, P., George, A., Nathan, R. S., Schulz, P. M. & Perel, J. M. (1986a). Paradoxical effects of amitriptyline in borderline patients. *American Journal of Psychiatry*, 143, 1603–1605.
- Soloff, P., George, A., Nathan, R. S., Schulz, P. M., Ulrich, R. F. & Perel, J. M. (1986b). Progress in pharmacotherapy of borderline disorders. A double-blind study of amitriptyline, haloperidol and placebo. *Archives of General Psychiatry*, 43, 691–697.
- Tritt, K., Nickel, C., Lahmann, C., Leiberich, P. K., Rother, W., Loew, T. H. & Nickel, M. K. (2005). Lamotrigine treatment of aggression in female borderline-patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Psychopharmacology*, 19, 287–291.
- Turner, R. M. (2000). Naturalistic evaluation of dialectical behavior therapy-oriented treatment for borderline personality disorder. *Cognitive and Behavioral Practice*, 7, 413–419.
- Van den Bosch, L. M. C., Verheul, R., Schippers, G. M. & van den Brink, W. (2002). Dialectical behavior therapy of borderline patients with and without substance use problems: Implementation and long-term effects. *Addictive Behaviors*, 27, 911–923.
- Verheul, R., van den Bosch, L. M. C., Koeter, M. W. J., de Ridder, M. A. J., Stijnen, T. & van den Brink, W. (2003). Dialectical behavior therapy for women with borderline personality disorder: 12-month, randomised clinical trial in The Netherlands. *British Journal of Psychiatry*, 182, 135–140.
- Young, J. E. (1999). *Cognitive therapy for personality disorders: A schema-focused approach* (3rd ed.). Sarasota, FL: Professional Resource Press/Professional Resource Exchange, Inc.
- Zanarini, M. C. (2003). Zanarini Rating Scale for Borderline Personality Disorder (ZAN-BPD). A continuous measure of DSM-IV borderline psychopathology. *Journal of Personality Disorders*, 17, 233–242.
- Zanarini, M. C. & Frankenburg, F. R. (2001). Olanzapine treatment of female borderline personality disorder patients: A double-blind, placebo-controlled pilot study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62, 849–854.
- Zanarini, M. C. & Frankenburg, F. R. (2003). Omega-3-fatty acid treatment of women with borderline personality disorder: A double-blind, placebo-controlled pilot study. *American Journal of Psychiatry*, 160, 167–169.
- Zanarini, M. C., Frankenburg, F. R., Dubo, E. D., Sickel, A. E., Trikha, A., Levin, A. & Reynolds, V. (1998). Axis I comorbidity of borderline personality disorder. *American Journal of Psychiatry*, 155, 1733–1739.
- Zanarini, M. C., Frankenburg, F. R., Hennen, J., Reich, D. B. & Silk, K. R. (2004). Axis I comorbidity in patients with borderline personality disorder: 6-year follow-up and prediction of time to remission. *American Journal of Psychiatry*, 161, 2108–2114.
- Zanarini, M. C., Frankenburg, F. R., Hennen, J. & Silk, K. (2003). The longitudinal course of borderline psychopathology: 6-year prospective follow-up of the phenomenology of borderline personality disorder. *American Journal of Psychiatry*, 160, 274–283.
- Zanarini, M. C., Frankenburg, F. R. & Parachini, E. A. (2004). A preliminary, randomized trial of fluoxetine, olanzapine, and

the olanzapine-fluoxetine combination in women with borderline personality disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 65, 903–907.

Zanarini, M. C., Frankenburg, F. R., Sickel, A. E. & Yong, L. (1996). *The diagnostic interview for DSM-IV personality disorders*. Belmont, MA: McLean Hospital, Laboratory for the Study of Adult Development.

Zanarini, M. C., Frankenburg, F. R., Vujanovic, A. A., Hennen, J., Reich, D. B. & Silk, K. R. (2004). Axis II comorbidity of borderline personality disorder: Description of 6-year course and prediction to time-to-remission. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 110, 416–420.

Dr. Dr. Dipl. Psych. Andreas Rimmel

Zentralinstitut für Seelische Gesundheit
Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie
Medizinische Fakultät Mannheim der
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
J 5
D-68159 Mannheim
E-Mail rimmel@zi-mannheim.de