

Aus der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychosomatik
Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie der
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg i. Br.

**Untersuchungen zur morphologischen Integrität
von medialen Temporallappenstrukturen
bei Patientinnen mit Borderline Persönlichkeitsstörung
und Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/
Hyperaktivitätsstörung des Erwachsenenalters**

Eine volumetrische MRT-Studie

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Medizinischen Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät

der Albert-Ludwigs-Universität

Freiburg i. Br.

Vorgelegt 2004

von Emanuel Valentin Geiger

geboren in Heidelberg

Dekan: Prof. Dr. med. J. Zentner
1. Gutachter: Prof. Dr. med. D. Ebert
2. Gutachter: PD Dr. rer. nat. H.-W. Clement
Jahr der Promotion: 2004

*meinem Großvater
Hannsludwig Geiger
gewidmet*

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:

Tebartz van Elst L., Hesslinger B., Thiel T., Geiger E., Haegele K., Lemieux L., Lieb K., Bohus M., Henning J., Ebert D. (2003) Frontolimbic Brain Abnormalities with Borderline Personality Disorder. A Volumetric MRI Study. *Biol Psychiatry* 54(2): 163-71.

I INHALTSVERZEICHNIS

I	INHALTSVERZEICHNIS	V
II	ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS.....	VII
III	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VIII
1	EINLEITUNG	10
	1.1 Persönlichkeitsstörung	10
	1.1.2 Definition	10
	1.1.3 Ätiologie.....	10
	1.2 Borderline Persönlichkeitsstörung.....	12
	1.2.1 Definition	12
	1.2.2 Diagnostische Merkmale.....	12
	1.2.3 Epidemiologie	17
	1.2.4 Differenzialdiagnose und Komorbidität.....	18
	1.2.5 Ätiologie und Pathogenese.....	18
	1.2.6 Voruntersuchungen	19
	1.3 Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung.....	20
	1.3.1 Definition	20
	1.3.2 Diagnostische Merkmale.....	20
	1.3.3 Epidemiologie	22
	1.3.4 Differenzialdiagnose und Komorbidität.....	23
	1.3.5 Ätiologie und Pathogenese.....	23
	1.3.6 Voruntersuchungen	24
	1.4 Neuropsychologische Modelle	25
	1.5 Das limbische System	26
	1.5.1 Anatomie.....	26
	1.5.2 Der Hippocampus	28
	1.5.3 Die Amygdala	29
	1.6 Methodische Aspekte zur quantitativen Bildgebung	30
	1.6.1 Magnetresonanztomographie	30
	1.6.2 Volumetrie	31
	1.7 Fragestellung der Arbeit.....	31
	1.7.1 Nullhypothesen	32

2	PATIENTEN UND METHODEN	33
	2.1 Patienten und Kontrollen.....	33
	2.2 Bildgebung.....	34
	2.2.1 Volumetrie	34
	2.2.2 Amygdalavolumetrie.....	35
	2.2.3 Hippocampusvolumetrie	35
	2.2.4 Gesamthirnvolumen	36
	2.2.5 Normalisierung der Volumina	37
	2.3 Statistik	38
	2.3.1 Vergleich klinischer Daten.....	38
	2.3.2 Reliabilitätsbestimmung.....	38
	2.3.3 Vergleich der MRT-Daten	38
3	ERGEBNISSE	40
	3.1 Gruppenvergleich	40
	3.1.1 Alter und Geschlecht.....	40
	3.1.2 Reliabilität.....	41
	3.1.3 Gehirnvolumen.....	42
	3.1.4 Amygdalavolumen	42
	3.1.5 Hippocampusvolumen	45
	3.2 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	47
4	DISKUSSION	48
	4.1 Methoden.....	48
	4.1.1 Auswahl von Patienten und Kontrollen	48
	4.1.2 MRT-Datenakquisition	49
	4.1.3 Validität und Reliabilität der Volumetrie.....	49
	4.2 MRT-Befunde	50
	4.2.1 Gehirnvolumen.....	50
	4.2.2 Hippocampusvolumen	51
	4.2.3 Amygdalavolumen	53
5	ZUSAMMENFASSUNG	54
6	LITERATUR	55
7	LEBENS LAUF.....	65
8	DANKSAGUNG.....	67

II ABBILDUNGS-UND TABELLENVERZEICHNIS

Abbildung 1 <i>Beispiel Amygdalavolumetrie</i>	36
Abbildung 2 <i>Beispiel Hippocampusvolumetrie</i>	36
Abbildung 3 <i>Beispiel Gesamthirnvolumetrie</i>	37
Abbildung 4 <i>Altersverteilung</i>	40
Abbildung 5 <i>Geschlechtsverteilung</i>	41
Abbildung 6 <i>Gehirnvolumen</i>	42
Abbildung 7 <i>Amygdalavolumen</i>	44
Abbildung 8 <i>Amygdalavolumen korrigiert</i>	44
Abbildung 9 <i>Hippocampusvolumen</i>	46
Abbildung 10 <i>Hippocampusvolumen korrigiert</i>	46
Tabelle 1 <i>Abschnitte des limbischen Systems</i>	25
Tabelle 2 <i>Klinische Syndrome bei Veränderungen des limbischen Systems</i>	25
Tabelle 3 <i>Gruppendaten</i>	41
Tabelle 4 <i>Amygdalavolumina</i>	44
Tabelle 5 <i>Hippocampusvolumina</i>	46
Tabelle 6 <i>Zusammenfassung der Volumetrie Ergebnisse</i>	47

III ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ADHD	attention deficit hyperactivity disorder, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
ANOVA	analysis of variance, Varianzanalyse
BPD	borderline personality disorder, Borderline Persönlichkeitsstörung
CA	Cornu ammonis, Ammonshorn
CCT	kranielle Computertomografie
CD	Compactdisc
CLAMY	korrigiertes Amygdalavolumen links
CRAMY	korrigiertes Amygdalavolumen rechts
CLHIPP	korrigiertes Hippocampusvolumen links
CRHIPP	korrigiertes Hippocampusvolumen rechts
CV	korrigiertes Volumen
DIB- R	Revised Diagnostic Interview for the Borderlines
DSM-III/IV	Diagnostisches und Statistisches Manual psychischer Störungen
EEG	Elektroenzephalogramm
fMRI	functional magnetic resonance imaging
HKS	Hyperkinetische Störung
HSD	Honestly Significant Difference
IBV	individuelles Gehirnvolumen
ICC	Intraclass Correlation Coefficient
ICD- 9/10	International Classification of Diseases
ICV	intrazerebrales Volumen, Gesamthirnvolumen
KI	Konfidenzintervall
LAMY	Amygdalavolumen links
LHIPP	Hippocampusvolumen links
MBV	Mittelwert aller Gehirnvolumina der gesunden Kontrollen
MBD	minimal brain dysfunction, minimale Hirnfunktionsstörung
MDEFT	Modified Driven Equilibrium Fourier Transfer
MR	Magnetresonanz
MRI	magnetic resonance imaging
MRT	Magnetresonanztomographie
NAA	N-Acetylaspartat

PET	Positronen Emissions Tomographie
PTSD	posttraumatic stress disorder, Posttraumatische Belastungsstörung
RAMY	Amygdalavolumen rechts
RHIPP	Hippocampusvolumen rechts
ROI	Region of Interest
SCID- I/II	Structured Clinical Interview for DSM-IV
SD	standard deviation, Standardabweichung
SIG	Silicon Graphics Inc.
SPECT	single photon emissions computer tomography
SPSS	Superior Performing Software Systems
T1	T1-Relaxation, Spin-Gitter-Relaxation
T2	T2-Relaxation, Spin-Spin-Relaxation
TBV	total brain volume, Gesamtgehirnvolumen
TE	Echozeit
TI	Inversionszeit
TR	Repetitionszeit
WURS	Wender-Utah Rating Scale

1 EINLEITUNG

1.1 Persönlichkeitsstörung

1.1.2 Definition

Unter Persönlichkeit versteht man in der Psychologie die Summe aller konsistenten Eigenschaften und Verhaltensweisen eines Menschen, welche seine Reaktionen erklären und vorausahnen lassen ("Verhaltensstruktur", "Persönlichkeitsstruktur"). Früher benutzte die psychiatrische Nomenklatur den Begriff der Psychopathie, um die abweichende, gestörte Persönlichkeit mit ihren ins Krankhafte reichenden Störungen des Beziehungs- und Sozialverhaltens zu beschreiben. Heute ist dieser Begriff jedoch von dem Terminus Persönlichkeitsstörung (*personality disorder*) abgelöst worden. Eine Persönlichkeitsstörung liegt dann vor, wenn es aufgrund von Störungen unterschiedlicher Ausprägung im Bereich des Wahrnehmens, Denkens, Fühlens, Wollens oder der Beziehungsgestaltung zu erheblichen subjektiven Beschwerden oder nachhaltiger Beeinträchtigung der sozialen Anpassung kommt (Saß *et al.*, 2000).

1.1.3 Ätiologie

Zur Pathogenese der Persönlichkeitsstörungen existiert derzeit keine allgemein gültige Modellvorstellung. Je nach Sichtweise gibt es verschiedene Konzepte zur Entstehung von Persönlichkeitsstörungen:

Die psychoanalytische Theorie hat das Konzept der Fixierung entwickelt. Dieses sagt aus, dass unbefriedigte Bedürfnisse verschiedener Entwicklungsphasen immer unbewusst weiter wirken, auch wenn sie zunächst aus dem Bewusstsein verschwinden. Sie treten insbesondere dann immer wieder hervor, wenn es zu Krisensituationen kommt. Der Konflikt mit den aufkeimenden Bedürfnissen wird durch characterspezifische Abwehrmechanismen gelöst. Die Art des jeweiligen Abwehrmechanismus lässt in der Psychoanalyse Rückschlüsse auf den entwicklungsgeschichtlichen Zeitpunkt der Fixierung zu. Zu den frühesten Formen der Abwehr zählen: Spaltungsprozesse, projektive Identifizierung und Idealisierung (Berger, 2000).

Die Schule der interpersonellen Sichtweise entstand in den 50er Jahren. Im Folgenden sollen deren zentrale Thesen kurz skizziert werden: Im Fokus dieser Theorie stehen die zwischenmenschlichen Beziehungen. Denn die Persönlichkeit ist charakterisiert durch stabile, wiederkehrende Muster zwischenmenschlicher Kommunikation (Berger, 2000).

Eine zentrale Rolle spielt das "Selbst-System", welches sich im Dialog mit bedeutenden Bezugspersonen ausbildet. Dieses Selbst-System ist für die Steuerung der Selbstdarstellung gegenüber anderen Personen verantwortlich. Dabei ist das Individuum stets bestrebt, sich ins rechte Licht zu rücken, d.h. sich schemakonform darzustellen. Denn schemanonkonforme Wahrnehmungen erzeugen immer Unbehagen und negative Emotionen. Diese führen nach der Theorie der "zirkulären Kausalität" zu einer handlungsinduzierenden Korrektur ihrer Wahrnehmung. Der Betroffene neigt dazu, seine Verhaltensmuster zu verstärken, was sekundär zu einer Verschlechterung der sozialen Situation führt. Er führt die Wahrnehmung nicht auf sein eigenes Handeln, sondern auf seine Umwelt zurück (Berger, 2000).

Nach der kognitiv-behavioralen Sichtweise wird der Wahrnehmung von Umweltereignissen eine gewisse Bedeutung beigemessen. Sie werden vom Individuum interpretiert. Daraufhin kommt es zu persönlichkeitspezifischen Verhaltensmustern. Diese sind in der kognitiv-behavioralen Theorie wesentlich bedingt durch relativ stabile bzw. träge kognitive Muster wie z.B. Grundüberzeugungen, Einstellungen, Glaubenssätze usw. Sie betreffen die eigene Person, die Welt und andere relevante Dinge.

Bei der dimensionalen und neurobiologischen Sichtweise werden komplexe Dimensionen der Persönlichkeitsmerkmale faktoranalytisch rekonstruiert. Ein Problem in der biologisch orientierten Forschung stellt die klare Zuordnung der Temperamente zu neurobiologischen Systemen dar. Denn das genetisch determinierte Temperament ist immer auch Interaktionen mit der Umwelt unterworfen (Berger, 2000).

Ferner existiert ein weiterentwickeltes Modell, welches sich auf basale Prozesse konzentriert. Es beschäftigt sich mit drei neurobiologisch verankerten Dimensionen: Suche nach Neuem, Vermeidung von Schaden und Abhängigkeit von Belohnung. Kommt es zu einem Ungleichgewicht dieser drei Dimensionen, kann sich, je nach Ausmaß der Dysbalance, eine Persönlichkeitsstörung entwickeln (Cloninger *et al.*, 1993).

Ein weiteres Modell der klinischen Psychologie zur Entstehung von Persönlichkeitsstörungen ist die biosoziale Theorie. Hierbei handelt es sich wohl um das differenzierteste Konzept, da hier die Bedeutung biologischer Vorgaben im Prozess des sozialen Lernens im Mittelpunkt steht. Dieser Theorie liegen drei Dimensionen zu Grunde. Sie betreffen in erster Linie das Verhalten eines Individuums bezüglich der Suche nach positiven Verstärkern bzw. dem Vermeiden von negativen Konsequenzen:

d.h. wie werden diese gesucht (aktiv oder passiv), wo werden sie gesucht (Subjekt oder Objekt) und schließlich was wird eher gesucht. Die Entwicklung dieser drei Bereiche vollzieht sich in vier Stufen: Im ersten Lebensjahr, dem "Sensory-Attachment-Stage", geschieht die Ausbildung der Dimensionen Lust suchen oder Vermeidungsverhalten.

In der Kleinkindzeit, dem "Sensomotory-Autonomy-Stage", geht es um die Anpassung an soziale Erfordernisse und die Gestaltung adaptiver Vorgänge, d.h. entweder aktives Gestalten oder passives Anpassen (Berger, 2000).

In der Adoleszenz geht es darum, ob man die Bedürfnisse lieber bei sich oder bei anderen befriedigt.

Die vierte Entwicklungsstufe erstreckt sich über mehrere Jahre, etwa vom 4. bis zum 18. Lebensjahr. Sie wird bezeichnet als "Intercortical-Integration" und beinhaltet die Ausreifung kortikaler Hirnfunktionen. In dieser Phase entstehen zahlreiche bidirektionale Beeinflussungsmöglichkeiten zwischen Individuum und Umwelt (Berger, 2000).

1.2 Borderline Persönlichkeitsstörung

1.2.1 Definition

Der Begriff *borderline* stammt aus dem Englischen und heißt soviel wie "Grenzlinie" oder "Grenze". Kernberg definierte die Borderline Persönlichkeitsstörung (*borderline personality disorder*, BPD) als pathologische Ichstruktur, die im Grenzbereich (*borderline area*) zwischen Neurose und Psychose anzusiedeln ist (Kernberg, 1983). Erstmals benutzt wurde der Begriff "borderline" 1938 von dem Psychoanalytiker Stern für Patienten, die sowohl psychotische als auch neurotische Merkmale aufwiesen.

Als Hauptmerkmal der BPD gilt eine große Instabilität in zwischenmenschlichen Beziehungen, im Selbstbild und in den Affekten sowie eine starke Impulsivität. Sie beginnt im frühen Erwachsenenalter (Saß *et al.*, 1998) und ist mit sehr viel Leid für die Betroffenen verbunden (Corrigan *et al.*, 2000).

1.2.2 Diagnostische Merkmale

Pathognomonisch für die BPD ist eine Störung der Affektregulation. Dies zeichnet sich durch eine deutlich herabgesetzte Reizschwelle für interne und externe emotionsinduzierte Ereignisse, durch einen hohen Erregungsgrad und eine verlangsamte Angleichung an das emotionale Ausgangsniveau aus (Berger, 2000). Borderline

Persönlichkeiten sind in vielen Bereichen wankelmütig (Wiemann, 1988). Die betroffenen Patienten haben Schwierigkeiten, verschiedene Emotionen wie z.B. Trauer, Angst, Wut oder Enttäuschung differenziert wahrzunehmen. Sie erleben diese vielmehr als unangenehme Spannungszustände. Für die Betroffenen sind selbstschädigende Handlungen häufig ein Mittel zur Reduktion dieser Spannungszustände. Dies geht vom Sichritzen über Schneiden bis hin zum Sichbrennen oder Blut abnehmen. Es kann auch zu ganz tragischen Formen der Selbstverstümmelung kommen (Rollnik *et al.*, 2001).

Die Patienten berichten von Körperwahrnehmungsstörungen wie Analgesie aber auch von dissoziativen Phänomenen. Dabei kommt es zur Abspaltung bestimmter Erlebnisanteile aus dem Bewusstsein. D.h. die Fähigkeit zu bewusster und selektiver Kontrolle wird in dem Maße gestört, dass die eigenen Erfahrungsinhalte auf Gedächtnis-, Wahrnehmungs- oder Funktionsebene nicht in das unmittelbare Erleben oder die aktuelle Erfahrung integriert werden können (Ebert u. Loew, 2001).

Um die Diagnose BPD stellen zu können, müssen nach dem Diagnostischen und Statistischen Manual Psychischer Störungen DSM-IV (Saß *et al.*, 1998) fünf von insgesamt neun diagnostischen Kriterien zutreffen:

1. Verzweifeltes Bemühen, tatsächliches oder vermutetes Verlassenwerden zu vermeiden.
2. Ein Muster instabiler, aber intensiver zwischenmenschlicher Beziehungen, das durch einen Wechsel zwischen den Extremen der Idealisierung und Entwertung gekennzeichnet ist.
3. Identitätsstörung: ausgeprägte und andauernde Instabilität des Selbstbildes oder der Selbstwahrnehmung.
4. Impulsivität in mindestens zwei potenziell selbst schädigenden Bereichen (z.B. Geldausgaben, Sexualität, Substanzmissbrauch, rücksichtsloses Fahren, "Fressanfälle").
5. Wiederholte suizidale Handlungen, Selbstmordandeutungen/-drohungen oder Selbstverletzungsverhalten.
6. Affektive Instabilität infolge einer ausgeprägten Reaktivität der Stimmung (z.B. hochgradige episodische Dysphorie, Reizbarkeit oder Angst, wobei diese Verstimmungen gewöhnlich einige Stunden und nur selten mehr als einige Tage andauern).
7. Chronische Gefühle von Leere.

8. Unangemessene, heftige Wut oder Schwierigkeiten, die Wut zu kontrollieren.
9. Vorübergehende, durch Belastungen ausgelöste paranoide Vorstellungen oder schwere dissoziative Symptome

Die betroffenen Personen haben das starke Bedürfnis sich mit anderen Menschen zu umgeben. Sie sind nahezu unfähig, alleine zu sein, regelrecht abhängig von der Gegenwart anderer. Es bereitet ihnen jedoch große Schwierigkeiten, mit Nähe und Distanz umzugehen. Das Gefühl der Geborgenheit erzeugt bei ihnen ein hohes Maß an Angst (Berger, 2000). Sie neigen dazu, einen falschen Schluss zu ziehen, indem sie meinen, dass das Verlassenwerden bedeutet, sie seien böse. Sie setzen alles daran, um das Verlassen werden, ob es nun tatsächlich angekündigt ist oder nur erwartet wird, zu vermeiden (*Kriterium 1*).

Individuen mit BPD zeigen ein Muster instabiler, aber intensiver Beziehungen (Sañ *et al.*, 1998), oft mit der Folge emotionaler Krisen (Ebert u. Loew, 2001). Der Partner wird sehr schnell idealisiert. Diese Idealisierung kann plötzlich umschlagen und zu einer geänderten Sichtweise führen, so dass der Partner entwertet wird. Es kommt nicht selten vor, dass die Betroffenen in sehr schwierigen Beziehungen mit vielen Trennungs- und Wiederannäherungsprozessen leben (Berger, 2000) (*Kriterium 2*).

Die Instabilität des Selbstbildes wird in dem plötzlichen Wandel von Zielen und Wertvorstellungen deutlich. Dies geht hinein bis in die sexuelle Orientierung (*Kriterium 3*).

Selbstverletzungen, Selbstmorddrohungen und Selbstmordversuche sind bei Personen mit BPD sehr verbreitet. 70-75 % aller Patienten vollziehen regelmäßig selbstschädigende Handlungen (Berger, 2000). Zum tatsächlich vollendeten Suizid kommt es bei 8-10 % der Betroffenen. Den selbstverletzenden Handlungen gehen oft Ängste des Verlassenwerdens oder Erlebnisse des Versagthabens voraus. Diese Handlungen haben für die Betroffenen eine entlastende Bedeutung, denn besonders in dissoziativen Phasen oder starken Erregungszuständen bewirken diese Handlungen bei den Betroffenen das Gefühl, den eigenen Körper spüren zu können (*Kriterium 5*).

Zu der dysphorischen Grundstimmung von Personen mit BPD gesellen sich häufig Phasen der Wut, Angst oder Verzweiflung aber nur selten Momente des Wohlbefindens und der Zufriedenheit. Dies deutet auf ihre affektive Instabilität hin und spricht für eine ausgeprägte Reaktivität der Stimmung (*Kriterium 6*).

Betroffene können durch ein chronisches Gefühl der Leere gequält sein und beschreiben ein diffuses, stark angstbesetztes Grauen. Sie sind leicht gelangweilt und können unter starken Belastungen vorübergehend paranoide Vorstellungen entwickeln. Während dissoziativer Phasen (z.B. Depersonalisation) erscheint das Denken manchmal fragmentiert oder psychosenah, rechtfertigt jedoch keine Zusatzdiagnose (Berger, 2000; Saß *et al.*, 1998) (*Kriterium 7,8,9*).

Folgend wird ein Fallbeispiel aufgeführt, welches die genannten Kriterien teilweise darstellt:

Fallbeispiel: [Auszüge aus „Zerstörung als Ausweg“ von W. Schneider in: *Fallbuch Psychiatrie*, H. J. Freyberger]

Der 22-jährige Patient kam ... auf unsere Psychotherapiestation. [Und] berichtete ..., daß er in den letzten Tagen wieder voller aggressiver Impulse, Suizidgedanken und Wut sei. Er stehe derart unter Druck, daß er die Situation nicht länger ertragen könne, befürchte, daß er erneut einen Suizidversuch begehen könnte oder irgend etwas zerschlagen bzw. jemanden angreifen könnte. In diesem Zustand könne er sich nicht einfach „sich selbst überlassen“ werden ...

Beim Bericht über seine Schwierigkeiten wirkte der Patient massiv belastet und hilflos. Er könne so nicht mehr weiter, brauche Hilfe ... In der weiteren psychopathologischen Befunderhebung erschienen Antrieb und Psychomotorik unauffällig; ... keine Hinweise für das Vorliegen von inhaltlichen oder formalen Denkstörungen bzw. halluzinatorischen Erlebensweisen. Der Patient berichtet ..., [dass er] fremdaggressive Impulse verspüre.

... dem Patienten [wurde] angeboten, erst einmal zur Entlastung der aktuell schwierigen Situation und zur Klärung der zukünftigen Behandlungsperspektiven auf der Station zu bleiben. Die Aufnahme entlastete den Patienten deutlich, dennoch bat er im Laufe des Abends wiederholt um beruhigende Medikamente, da er sich innerlich zu gespannt fühle.

Zur Krankheitsanamnese: Der Patient berichtet, daß er bereits als Kind immer wieder große Probleme mit den Eltern, mit der Schule und mit Gleichaltrigen gehabt hätte. Er habe sich oft nicht verstanden und angegriffen gefühlt und hätte immer wieder mit Wut, Trotz und dann wieder Rückzug reagiert. Für ihn sei der Tod seines um zwei Jahre älteren Bruders, der mit sechs Jahren an einem Gehirntumor verstarb, sehr schlimm gewesen. Damit hätten seine ganzen Probleme begonnen. Mit 11 Jahren hatte er erstmals einen Suizidversuch (Pulsaderschnitt mit der Schere) durchgeführt ... Danach hätten seine Schwierigkeiten weiter zugenommen, er habe sich immer sehr einsam oder leer gefühlt und hätte ab seinem 15. Lebensjahr wiederholt Suizidversuche durchgeführt ... Wegen dieser Schwierigkeiten und seines häufigen Schulschwänzens, sei er mit sechzehn Jahren, nach dem Hauptschulabschluß erstmals ... in einer stationären kinder- und jugendpsychiatrischen Behandlung gewesen. Eine Ausbildung zum Kfz- Mechaniker brach er mit 17 Jahren [ab] ... Er habe sich eigentlich

durchgehend sehr labil gefühlt; hätte häufig unter seinen aggressiven Phantasien und seinem inneren Druck gelitten ... oft Haschisch oder andere Drogen eingesetzt, um sich selbst zu beruhigen. Aber immer wieder sei es im Zusammenhang mit diesen Spannungsgefühlen oder auch Gefühlen der „inneren Leere“ zu Suizidversuchen oder anderen selbstaggressiven Handlungen gekommen. Bis zur Aufnahme ... war der Patient ca. 5-6 mal in längerfristiger psychiatrischer stationärer oder teilstationärer Behandlung.

Familienanamnese und weitere Vorgeschichte: Der Vater ist ein beruflich erfolgreicher, selbstständiger Ingenieur, die Mutter ist Hausfrau. Der Patient hatte einen zwei Jahre älteren Bruder, der an einem Gehirntumor verstarb. Als er zehn Jahre alt war, wurde sein jüngerer Bruder geboren, zu dem er bislang immer ein sehr problematisches Verhältnis gehabt habe. Er hat vor allem das Gefühl, daß die Mutter diesen Bruder ihm gegenüber vorziehen würde. Deshalb resultieren für ihn erheblich Eifersuchtsgefühle gegenüber dem Bruder und Wut oder Ärger gegenüber der Mutter ... Es sei wiederholt wegen dieser Konflikte auch zu Spannungen mit dem Vater gekommen ...

Sein Verhältnis zu Mädchen sei immer gut gewesen; mit 15 habe er den ersten sexuellen Kontakt gehabt, den er als sehr befriedigend erlebte. Auch in der Folge hat es eine Reihe von Partnerschaften gegeben, die jedoch meist nach wenigen Monaten beendet worden sind. In diesen Beziehungen habe es immer wieder massive Streitigkeiten gegeben, die oft durch seine Drogen- oder Alkoholprobleme bzw. seine anderen Schwierigkeiten veranlaßt waren. Eine große Belastung für diese Partnerschaften hätten auch die Suizidversuche und die wiederholten Klinkaufenthalte bedeutet.

Somatischer Untersuchungsbefund: nach einem Suizidversuch [hat der Pat.] eine tiefe Bein – und Beckenvenenthrombose entwickelt. Trotz ... Behandlung kam es zu schwersten Komplikationen, so daß ... eine Oberschenkelamputation vorgenommen werden mußte. Neben den hier dargestellten somatischen Befunden, wies der Patient sowohl im internistischen als auch im neurologischen Bereich keine Auffälligkeiten auf.

Herr A. wurde im Verlauf der stationären Behandlung auf unserer Psychotherapiestation behandelt ... Die erste Behandlungsphase war so durch die heftigen organischen Beschwerden des Patienten charakterisiert. Er thematisierte sowohl in der Einzel- als auch in der Gruppenbehandlung die Frage der etwaigen Amputation. Es stellten sich massive depressive Stimmungsakzentuierungen ein, die wir als Folge des bevorstehenden Eingriffs verstanden. Dazu kam es ... zu einem erheblichen Schmerzmittelabusus und wiederholten fremd- und selbstaggressiven Einbrüchen, die insbesondere im Rahmen von Wochenendbeurlaubungen zu den Eltern auftraten. In dieser Phase mußte der Patient von uns engmaschig betreut werden ... Daneben erhielt der Patient ein Depotneuroleptikum; in Krisensituationen (innere Spannungszustände) medizierten wir zusätzlich ein niedrigpotentes Neuroleptikum.

Nach der Amputation [hatte die] Auseinandersetzung mit den Folgen der Beinamputation [einen großen Stellenwert]. Der Patient erlebte diese als kränkend, reagierte phasenweise mit depressivem Rückzug, dann wieder impulsiv und aggressiv; andererseits entstand wiederholt

der Eindruck, daß der Verlust des Beines auch eine entlastende und seelisch stabilisierende Funktion hatte ...

Immer wieder kam es während des Behandlungsverlaufs zu eigenaggressiven Handlungen wie z.B. oberflächlichen Messerschnitten, oder er schlug so massiv mit der Faust gegen die Wand, daß er sich erheblich verletzte. Meist traten diese Selbstbeschädigungen nach kränkenden Auseinandersetzungen mit Mitpatienten oder mit den Eltern auf. Im Verlauf der Therapie gelang es Herrn A. dann zunehmend besser, den Zusammenhang zwischen seiner mächtigen Wut und Aggressivität und seinen Gefühlen der Ablehnung, Kränkung und Hilflosigkeit zu verstehen ... Zum Entlassungszeitpunkt hatte sich der Patient erstaunlich gut an seine körperliche Behinderung angepaßt ... Bezüglich seiner inneren Spannungszustände, seiner aggressiven Gedanken und Impulse berichtete er ebenfalls über eine deutliche Linderung (Schneider, 1993).

1.2.3 Epidemiologie

Kulturelle Unterschiede gibt es nicht. Man kann die Symptome, die bei BPD auftreten, auf der ganzen Welt in den verschiedensten Kulturkreisen beobachten. Allerdings scheint es, dass dieses Krankheitsbild in Nordamerika und Europa weiter verbreitet ist als in den Entwicklungsländern. Paris (1996) zeigte, dass in manchen Fällen eine BPD erst nach Immigration aus einem Entwicklungsland nach Nordamerika auftritt. Aufgrund der Altersverteilung scheint es zu einer Abnahme im Alter zu kommen. Stadtbevölkerung und sozial schwächere Schichten sind stärker betroffen. Körperlicher und sexueller Missbrauch in der Kindheit sowie Vernachlässigung, früher Verlust oder frühe Trennung von den Eltern sind in dieser Personengruppe ebenfalls häufig zu finden (Rinne *et al.*, 2000; Sabo, 1997; Saß *et al.*, 1998).

Die Prävalenzrate der BPD liegt zwischen 0,2 % und 1,8 % der Allgemeinbevölkerung (Widinger u. Weissman, 1991), wobei es keine signifikanten Unterschiede zwischen verschiedenen Ethnien gibt (Castaneda u. Franco, 1985). Diese Angaben decken sich mit denen, die das DSM-IV macht (~ 2 %). Die Prävalenz bei stationären Patienten liegt bei 15 % (Widinger u. Weissman, 1991) und wird bei den ambulant behandelten Patienten auf 20 % geschätzt. Weltweit liegt die Prävalenz in Populationen mit Persönlichkeitsstörungen, die stationär behandelt werden, im Bereich von 30-60 % (Saß *et al.*, 1998). Die BPD wird in 70 % der Fälle bei Frauen diagnostiziert. Dies stellt eventuell ein diagnostisches Artefakt dar, da autoaggressive Handlungsweisen und eine damit verbundene Aktivierung des sozialen Netzes eher bei Frauen vorkommen als bei Männern. Denn aggressives Verhalten von Männern führt häufig früh zur Delinquenz

und daher zu Gefängnisaufenthalten (Berger, 2000). Die Nachkommen von BPD-Patienten haben ein deutlich erhöhtes Risiko ebenfalls psychisch zu erkranken (Weiss *et al.*, 1996).

1.2.4 Differenzialdiagnose und Komorbidität

Bei Borderline Persönlichkeiten ist die Komorbidität in Bezug auf weitere Achse-II-Störungen sehr hoch. Neben narzisstischen Persönlichkeitsstörungen (45 %), findet man paranoide Persönlichkeitsstörungen (41 %), sowie abhängige und histrionische Persönlichkeitsstörungen (30 %) bei Patienten mit BPD. Zanarini *et al.* (1998a) untersuchten die Prävalenz der Achse-II-Komorbidität bei BPD. Sie stellten fest, dass das Geschlecht bei der Ausbildung weiterer Persönlichkeitsstörungen eine Rolle spielt. Männliche Patienten entwickeln eher narzisstische, paranoide und antisoziale Persönlichkeitsstörungen. Die Komorbidität mit schizoiden Störungen hingegen ist eher als gering anzusehen. Häufige begleitende Achse-I-Störungen sind: affektive Störungen (d.h. depressive Episoden, Dysthymie und bipolare Störungen), Störungen im Zusammenhang mit psychotropen Substanzen, Essstörungen (besonders Bulimie) (Shearer *et al.*, 1990), Posttraumatische Belastungsstörungen und Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. Der Substanzmissbrauch ist bei männlichen Patienten höher als bei Patientinnen, während Essstörungen häufiger bei Patientinnen auftreten (Zanarini *et al.* 1998b). 10-25 % der Patienten haben zusätzlich eine Panikstörung (Berger, 2000; Saß *et al.*, 1998).

Zahlreiche Studien machen deutlich, dass Patienten mit einer komorbiden Diagnose aus dem Bereich der Persönlichkeitsstörungen (Achse II) eine schlechtere Prognose haben als diejenigen Patienten ohne eine weitere Diagnose (Stone, 1994). Dies bedeutet im Einzelnen einen schwierigeren Behandlungsverlauf mit Komplikationen und deutlich niedrigerem Therapieerfolg.

1.2.5 Ätiologie und Pathogenese

Psychodynamische Überlegungen

Nach der psychoanalytischen Theorie zählt die BPD zu den so genannten frühen Störungen. Borderline Patienten setzen zur Emotionsregulierung intrapsychische Prozesse ein, die Mechanismen aus frühen Entwicklungsstadien entsprechen. Sie sind nicht in der Lage zu verdrängen. Anstelle des Abwehrmechanismus des Verdrängens

beobachtet man ein Alternieren dissoziierter Ichzustände (Kernberg, 1983). Aufgrund dieser Dissoziationszustände handelt es sich für die Psychoanalyse um eine Fixierung auf die Separations- und Individuationsphase. Diese Phase geht der Entwicklungsstufe, in der die Objektkonstanz sowie eine Festigung von Ich, Es und Überich entsteht, voraus. Die Psychoanalyse sieht konstitutionelle Faktoren sowie traumatische Erfahrungen als Ursache für diese Reifungsstörung (Berger, 2000).

Sozialpsychiatrische Beobachtungen

Verschiedene Untersuchungen haben mittlerweile gezeigt, dass bei einem großen Anteil der Borderline Patienten körperlicher- und/oder sexueller Missbrauch und schwere Vernachlässigung in der Kindheit stattgefunden haben (Ogata *et al.*, 1990; Shearer *et al.*, 1990; Goldman *et al.*, 1992; Timmerman u. Emmelkamp, 2001). Nach Herman *et al.* (1989) gaben 71 % der befragten Patienten an, körperlich und 68 % sexuell missbraucht worden zu sein. Zanarini *et al.* (1997) untersuchten 358 Borderline Patienten, von denen 61,5 % sexuellen Missbrauch in der Kindheit angaben. 91 % gaben allgemein Mißbrauch und 92 % emotionale Vernachlässigung an. Auch Figueroa und Silk (1997) betonen, dass sexueller Missbrauch ätiologisch eine bedeutende Rolle spielt.

1.2.6 Voruntersuchungen

Untersuchungen bei Tieren (Ratten und Affen) haben gezeigt, dass fortwährender Stress zu funktionellen und strukturellen Neuronenschädigungen führt. Dies beruht möglicherweise auf der neurotoxischen Wirkung von Glukokortikoiden, welche in Stresssituationen vermehrt ausgeschüttet werden. Dadurch kommt es zu Schädigungen der Hippocampus- Formation (Uno *et al.*, 1989; Sapolsky *et al.*, 1990; Stein- Behrens *et al.*, 1994). Verschiedene Studien (Bremner *et al.*, 1995; Gurvits *et al.*, 1996) zeigten, dass es bei Patienten mit Posttraumatischen Belastungsstörungen (*posttraumatic stress disorder*, PTSD), verglichen mit gesunden Kontrollen, ebenfalls zu einer Volumenabnahme des Hippocampus und einem gleichzeitigen Defizit der Gedächtnisleistungen kommt. Ebenfalls gezeigt werden konnte dies bei Personen mit physischem- und sexuellem Missbrauch in der Kindheit (Bremner *et al.*, 1997; Stein *et al.*, 1997).

Elektrophysiologische Untersuchungen zeigten eine erhöhte Prävalenz von "slow activity" im EEG bei BPD Patienten (De la Fuente *et al.*, 1998). Russ und Mitarbeiter

(1999) fanden bei BPD Patientinnen während eines Schmerzversuches eine erhöhte theta-Aktivität. In einer PET-Studie mit [¹⁸F]-Desoxyglukose untersuchten De la Fuente und Kollegen (1997) den zerebralen Glukosemetabolismus bei BPD Patienten. Es zeigte sich hierbei ein relativer Hypometabolismus im Bereich des prämotorischen- und präfrontalen Kortex, dem anterioren Anteil des Cingulum, dem Thalamus sowie den Nuclei caudatus et lentiformis.

Herpertz *et al.* (2001) stellten in einer fMRI Studie, bei der sie BPD-Patientinnen aversiven Stimuli aussetzten, ein erhöhtes Signal im Bereich beider Amygdalae fest. Die gesteigerte Signalintensität im Vergleich zur Kontrollgruppe wurde auch im Bereich des medialen und inferolateralen Präfrontalkortex gesehen.

Lyoo *et al.* (1997) stellten in einer MRT-volumetrischen Studie bei Borderline Patienten eine Volumenreduktion des Frontallappens fest. Ihre Untersuchungen lieferten jedoch keine signifikanten Veränderungen des Temporallappens und der Seitenventrikel. Lucas *et al.* (1989) untersuchten anhand von CCT Frontallappen und Ventrikel, konnten aber keine Veränderungen feststellen.

Driessen und Mitarbeiter (2000) fanden bei BPD-Patientinnen signifikant kleinere Hippocampus- und Amygdalavolumen im Vergleich zu gesunden Kontrollen.

1.3 Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung

1.3.1 Definition

Bei der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung handelt es sich um eine Kombination von Aufmerksamkeitsstörung mit überaktivem, impulsivem Verhalten, häufig auch mit Störung des Sozialverhaltens.

1.3.2 Diagnostische Merkmale

Zu den Störungen der Aufmerksamkeit, der Aktivität und des Sozialverhaltens zählt die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (*attention deficit hyperactivity disorder*, ADHD) auch Hyperkinetische Störung (HKS) genannt. Erstmals erwähnt wurde sie im ICD-9 bzw. 1980 in dem DSM-III, welches die ADHD als eigenständiges Krankheitsbild aufführte (Krause *et al.*, 1998). Es handelt sich um die häufigste Diagnose im Kindes- und Jugendalter, die durch einen frühen Beginn, d.h. in den ersten fünf Lebensjahren, gekennzeichnet ist. Im Erwachsenenalter hingegen wird sie sehr selten gestellt (Overmeyer u. Ebert, 1999). Das Hauptmerkmal ist ein zeitstabiles

Muster von Unaufmerksamkeit und/oder Hyperaktivität, Impulsivität und emotionaler Instabilität, welches häufig schwer wiegender ist, als bei Personen auf vergleichbarer Entwicklungsstufe (Saß *et al.*, 1998). Außerdem bestehen fast immer affektive Störungen (Overmeyer u. Ebert, 1999).

Patienten mit ADHD zeigen einen Mangel an Konzentrationsfähigkeit und Ausdauer bei Beschäftigungen, die einen Belohnungsaufschub verlangen (Aufmerksamkeitsstörung). Sie haben die Tendenz sehr sprunghaft zu sein. Außerdem haben sie einen Mangel an kognitiver und emotionaler Impulskontrolle (Impulsivität) sowie häufige Gefühlsausbrüche und starke Stimmungsschwankungen (emotionale Instabilität). Ein weiteres Merkmal ist die früh einsetzende, überschießende motorische Aktivität und Unruhe (Hyperaktivität) (Ebert u. Loew, 2001).

Eingeteilt wird die ADHD des Kindesalters nach DSM-IV in einen Mischtypus, einen vorwiegend unaufmerksamen Typus und einen vorwiegend hyperaktiven- impulsiven Typus.

Ein Mischtypus kann diagnostiziert werden, wenn von neun Unaufmerksamkeits- und neun Hyperaktivitätssymptomen jeweils mindestens sechs Symptome in den letzten sechs Monaten persistierten. Dem vorwiegend unaufmerksamen Typ müssen mindestens sechs Symptome einer Aufmerksamkeitsstörung zugeordnet werden können, wobei die Hyperaktivitätssymptome auf weniger als sechs beschränkt bleiben müssen. Um einen vorwiegend hyperaktiven-impulsiven Typus diagnostizieren zu können, müssen mindestens sechs Symptome von Hyperaktivität und Impulsivität vorliegen. Von den Symptomen der Unaufmerksamkeit dürfen jedoch weniger in den letzten sechs Monaten vorgelegen haben (Saß *et al.*, 1998).

Die Störungen persistieren häufig bis ins Erwachsenenalter. Das Bild bei einem erwachsenen Patienten ist geprägt von der Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörung sowie von einer gewissen Desorganisiertheit. Dies wird insbesondere in Gesprächen deutlich, bei denen die Patienten oft sprunghaft das Thema wechseln, nicht richtig zuhören oder zu träumen scheinen. Die Desorganisiertheit beruht auf der Unfähigkeit, Arbeiten zu planen, durchzuführen und auch zu Ende zu bringen (Overmeyer u. Ebert, 1999; Ebert u. Loew, 2001).

Die Impulsivität wird z.B. im Straßenverkehr deutlich, wo die Patienten mit mangelnder Differenziertheit unüberlegt handeln. In abgeschwächter Weise kann einem dies auch begegnen in Form von Ungeduld, Dazwischenreden und dem Unvermögen, Handlungen über einen längeren Zeitraum durchzuführen, ohne ein Unwohlsein zu verspüren. Bei

Kritik reagieren sie oft mit Wut und haben Schwierigkeiten das explosive Verhalten zu kontrollieren (Overmeyer u. Ebert, 1999).

Die motorische Unruhe des Kindesalters verschwindet im Erwachsenenalter häufig bzw. nimmt deutlich ab. Die meisten Patienten sind jedoch innerlich sehr angespannt und unruhig.

Die emotionale Instabilität ist charakterisiert durch häufige und rasche Stimmungswechsel (Overmeyer u. Ebert, 1999). Die Patienten haben eine emotionale Überreagibilität, oft genügen unbedeutende Anlässe, eine überschießende affektive Reaktion auszulösen. Aufgrund impulsiver Wutausbrüche und aufgrund von Problemen mit Autoritäten kommen ADHD- Patienten oft mit dem Gesetz in Konflikt. Eine ADHD gilt als Risikofaktor für forensisch relevante Krankheiten (Ebert u. Hesslinger, 2000). Mit fortschreitendem Lebensalter kommt es zu einer affektiven Verarmung, Leeregefühl und Depression (Ebert u. Loew, 2001).

Für die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung des Erwachsenenalters können z. B. folgende diagnostische Instrumente angewendet werden: die Wender-Utah Rating Scale (WURS) (Ward *et al.*, 1993) und/ oder die Parent's Rating Scales (Wender *et al.*, 1981).

Nach den "Utah-Kriterien" müssen eine Aufmerksamkeitsschwäche plus Hyperaktivität plus zwei Symptome aus den Bereichen: Affektlabilität, Desorganisiertheit, Affektkontrolle, Impulsivität und emotionale Instabilität vorliegen (Wender, 2000).

1.3.3 Epidemiologie

Aufgrund der Studienlage geht man davon aus, dass 3- 5% der Kinder und Jugendlichen unter 18 Jahren eine ADHD haben (Schachter *et al.*, 2001). Andere Autoren sprechen von 3- 10% der Kinder im Schulalter, welche die Kriterien einer ADHD erfüllen (Corkum *et al.*, 1999). Bei 30- 80% persistieren die Symptome bis ins junge Erwachsenenalter (Mannuzza *et al.*, 1998; Elliot, 2002). Man muss allerdings davon ausgehen, dass die Persistenz der ADHD eher unterschätzt wird und bei Befragung der Eltern deutlich höher liegt (Barkley *et al.*, 2002). Bei etwa 80% bleiben diskrete Restsymptome weiterhin bestehen (Overmeyer u. Ebert, 1999; Wender, 2000). Insgesamt haben 0,1- 8% der Erwachsenen eine persistierende ADHD. Die Störung tritt bei Jungen deutlich häufiger auf als bei Mädchen. Das Verhältnis der Geschlechter wird je nach Quelle mit 4:1 bis 9:1 angegeben (Saß *et al.*, 1998).

Geografische Unterschiede bezüglich der Prävalenz existieren. So erreichten nahezu dreimal so viele chinesische Schuljungen den Cut-off-Wert des Conners und Rutter Scales als ihre englische Vergleichsgruppe (Taylor, 1994).

1.3.4 Differenzialdiagnose und Komorbidität

Prinzipiell muss im Kindesalter differenzialdiagnostisch ein frühkindlicher Hirnschaden, Epilepsie, hyperaktive Verhaltensstörung als Normvariante, oppositionelles Verhalten, Otitis media, Chorea, Allergien oder Tics berücksichtigt werden. Bei Erwachsenen kommen differenzialdiagnostisch affektive Störungen, Angststörungen, Persönlichkeitsstörungen sowie Störungen des Sozialverhaltens in Betracht. Außerdem muss eine Schizophrenie sowie das Restless-Legs-Syndrom, eine Hyperthyreose und Vigilanzstörungen abgegrenzt werden. Insgesamt weisen 77 % der ADHD-Patienten mindestens eine komorbide psychiatrische Störung auf (Biedermann *et al.*, 1993).

1.3.5 Ätiologie und Pathogenese

Eine bedeutende Rolle kommt genetischen Faktoren zu. Es wird von einer Heredität von 70- 80 % ausgegangen (Ebert u. Loew, 2001). Zwillingsstudien zeigten eine höhere Konkordanz bei eineiigen im Vergleich zu zweieiigen Zwillingen. Die genetische Hypothese konnte außerdem in Adoptionsstudien unterstrichen werden. Biologische Eltern von ADHD-Patienten hatten häufiger Verhaltensauffälligkeiten als Adoptiveltern von ADHD-Patienten (Taylor, 1994). Das Erkrankungsrisiko für Erstgradangehörige ist 5-8 fach höher (Ebert u. Loew, 2001).

Erziehungs- und Umwelteinflüsse als primäre Ursache der ADHD können eher ausgeschlossen werden (Ebert u. Loew, 2001). Sie wirken vielmehr beeinflussend auf den Verlauf der Krankheit. So wird die Rolle von Nahrungallergien diskutiert. Da man sie mit Diät und Desensibilisierung sehr gut in den Griff bekommt, ist ihnen allerdings keine besondere Rolle zuzuschreiben (Egger *et al.*, 1992).

Komplikationen während der Schwangerschaft und Geburt werden ebenfalls als pathogenetische Faktoren für eine ADHD diskutiert (Zappitelli *et al.*, 2001). Wender sprach 1971 erstmals von einer minimalen Hirnfunktionsstörung (*minimal brain dysfunction*, MBD) (Wender *et al.*, 1971). So können ein niedriges Geburtsgewicht, Eklampsie, allgemeine Schwäche, hohes Alter der Mutter sowie fetaler Stress als Risikofaktoren angesehen werden. Ford *et al.* (2000) berichten von körperlichem und

sexuellem Missbrauch in der Anamnese von ADHD-Patienten. Hierbei zeigt sich jedoch, dass sich die Symptome der ADHD und PTSD zum Teil überschneiden und man die Differenzialdiagnose sehr genau einschätzen muss (Weinstein *et al.*, 2000).

Der antagonistische Effekt von Amphetaminen und die deutliche Symptombesserung sprechen neurochemisch für eine Störung des dopaminergen bzw. noradrenergen Systems. Gestützt wird die Dopaminhypothese zudem durch molekulargenetische Studien, bei denen eine deutliche Zunahme der Allelhäufigkeit des D₄ 7-repeat VNTR bei ADHD- Patienten nachgewiesen wurde (Swanson *et al.*, 1998). Rogeness und Mitarbeiter (1992) gehen von der Involvierung mehrerer Neurotransmitter aus.

1.3.6 Voruntersuchungen

Zwei SPECT-Studien zeigten bei ADHD-Patienten eine Hypoperfusion in frontalen Bereichen des Gehirns und dem Striatum (Lou *et al.*, 1984, 1989). In einer weiteren Studie konnte Hesslinger *et al.* (2001) eine niedrigere Konzentration von N-Acetylaspartat (NAA) im Bereich des linken dorsolateralen Präfrontalkortex bei ADHD-Patienten im Erwachsenenalter nachweisen.

In einer MRT-volumetrischen Studie, bei der 57 Jungen mit ADHD und 55 gesunde Kontrollen untersucht wurden, zeigte sich, dass die ADHD-Patienten ein um 4,7% reduziertes Gehirnvolumen haben. Desweiteren ergab diese Studie einen kleineren Globus pallidus rechtsseitig, ein reduziertes Volumen der rechten Frontalregion sowie ein kleineres Cerebellum (Castellanos *et al.*, 1996).

Filipek und Kollegen fanden in einer morphometrischen MRT-Studie bei ADHD-Patienten ein niedrigeres Volumen des linken Nucleus caudatus, der anterior-superioren Frontalregion und der anterior-inferioren Region beidseitig. Außerdem zeigte sich eine Abnahme der Weißen Substanz im retrocallosalen Bereich. Diese Ergebnisse waren konsistent mit der Theorie einer gestörten Funktion frontostriataler- und parietaler Neuronenkreise (Filipek *et al.*, 1997).

Kates *et al.* (2002) untersuchten in ihrer MRT-Studie die Volumina des Präfrontalkortex, des prämotorischen Kortex, motorischen Kortex und des anterioren Cingulum bei Jungen mit ADHD. Es zeigte sich eine Volumenabnahme von Grauer und Weißer Substanz im Bereich des präfrontalen Kortex.

In einer großen prospektiven Fall-Kontrollstudie mit 152 Kindern und jugendlichen ADHD- Patienten untersuchten Castellanos und Mitarbeiter das Gehirnvolumen, das Kleinhirnvolumen sowie jeweils das Volumen von Grauer und Weißer Substanz im

Bereich der vier Hauptlappen und des Nucleus caudatus. Bei den initialen MRT-Bildern zeigten sich in der Gruppe der ADHD-Patienten signifikant kleinere Volumina in allen gemessenen Bereichen. Die Volumenunterschiede persistierten bis ins Jugendalter, außer die des Nucleus caudatus, welche im Jugendalter verschwanden (Castellanos *et al.*, 2002).

1.4 Neuropsychologische Modelle

In einer Übersichtsarbeit liefern Mega *et al.* (1997) anhand anatomischer, phylogenetischer und klinischer Daten ein Modell zur Funktion des limbischen Systems. Dabei kann das limbische System in einen orbitofrontalen/amygdalären und einen hippocampalen/cingulären Abschnitt unterteilt werden. Ersterer unterstützt in erster Linie emotionale Assoziationen und Triebe, wohingegen der zweite für sensorische Prozesse und die Steuerung der Aufmerksamkeit verantwortlich ist (Mega *et al.*, 1997).

Tabelle 1 Abschnitte des limbischen Systems [nach: (Mega *et al.*, 1997)]

	Amygdala / orbitofrontal	Hippocampal / cingulär
Strukturen	Paleokortex Amygdala Parahippocampus ant. Insula temporaler Pol Cingulum infracallosum	Archikortex Hippocampus Parahippocampus post. Retrosplenium Cingulum post. Cingulum supracallosum
Funktionen	Unausgesprochenes Verarbeiten Viscerale Integration Visuelle Analyse Triebe Soziales Bewußtsein Stimmung	Ausdrückliches Verarbeiten Erinnerungen verschlüsseln Visuelle räumliche Analyse Beeinflussen der Skelettmuskulatur Aufmerksamkeitssystem Motivation

Die Einteilung bzw. Unterscheidung dieser beiden Systeme hilft bei der Interpretation klinischer Syndrome, die im Zusammenhang mit lokalen Veränderungen des limbischen Systems stehen. Von Mega *et al.* (1997) wurden die wichtigsten Syndrome als hypolimbisch, hyperlimbisch und dysfunktionell limbisch bezeichnet:

Tabelle 2 *Klinische Syndrome bei Veränderungen des limbischen Systems* [nach: (Mega et al., 1997)]

Syndrome und klinische Symptome	regionale Lokalisation
hypolimbische Syndrome	
Depression	medialer orbitofrontaler Kreis
Apathie	anteriöer cingulärer Kreis
Amnesie	Strukturen des Archikortex
Klüver- Bucy	Amygdala/ temporaler Pol
hyperlimbische Syndrome	
Manie	mediales Diencephalon rechts
Zwangsstörung	orbitofrontaler Kreis
Epilepsie	Strukturen des Paleokortex
Wut	Hypothalamus / Amygdala
dysfunktionelle limbische Syndrome	
Utilization disorder	lateral orbitofrontaler Kortex
Soziale Phobie	lateral orbitofrontaler Kreis
Angst / Panik	medialer orbitofrontaler Kortex
Psychosen	Limbisches System

Versucht man psychische Störungen bestimmten Gehirnstrukturen topografisch zuzuordnen, so besteht das Problem darin, dass eine direkte Verbindung zwischen Läsionsort und Psychopathologie oft fehlt. Denn Läsionen an bestimmten Stellen des limbischen Systems haben gleichzeitig Auswirkungen auf das komplexe Netzwerk der limbischen Anatomie und können zu komplexen Verhaltensänderungen führen.

1.5 Das limbische System

1.5.1 Anatomie

Limbrique stammt von dem lateinischen *limbus*, "Kante" oder "Saum". Pierre Paul Broca fasste 1878 unter dem Begriff "*le grand lobe limbique*" mehrere Strukturen zusammen. Dies war ein Ring von Gewebe auf der medialen Seite der Großhirnhemisphären, welcher den Balken, das Zwischenhirn sowie die Basalganglien saumartig umrahmte (Duus, 1995). Es sind die phylogenetisch alten Gehirnareale, welche sich vom Paleokortex und Anteilen des Archikortex (Gyrus hippocampalis und Gyrus dentatus) ableiten (Drews, 1993). Hinzugerechnet wurden neben dem Cortex piriformis und dem Gyrus cinguli die Area enthorinalis und- septalis, das Indusium griseum sowie das Corpus amygdaloideum und die Corpora mamillaria (Duus, 1995).

1937 stellte James Papez starke Faserverbindungen zwischen den einzelnen Anteilen fest. Er ging davon aus, dass dieser Neuronenkreis entscheidend sei, bei Affektgestaltungen und dem Ausdruck von Emotionen. Dieser Leitungsbogen (Papez-

Circuit) besteht aus Hippocampus, Fornix, Corpus mamillare, Tractus mamillothalamicus, Nucleus anterior thalami, Gyrus cinguli und Cingulum. Viele der genannten Verbindungen projizieren reziprok (Duus, 1995). Paul D. MacLean betonte die Bedeutung der Amygdala, des Septum mit dem anliegenden basalen Vorderhirn, des Nucleus accumbens und des orbitofrontalen Kortex ergänzend zu dem traditionellen Papez-Kreis. 1952 schlug er vor, dem Saumlappen die Bezeichnung limbisches System zu geben (Kandel *et al.*, 1995).

1939 stellten Heinrich Klüver und Paul Bucy bei Rhesusaffen fest, dass eine beidseitige Entfernung des Temporallappens (Hippocampusformation und Amygdala) eine deutliche Verhaltensveränderung hervorruft (Kandel *et al.*, 1995). Es kam zu einem Syndrom, welches sich wie folgt zusammensetzte: Agnosie, ausgeprägte Oralität, starke Ablenkbarkeit, Hypersexualität sowie Zahmheit und Furchtlosigkeit. Diese Ergebnisse stützten die Theorie von Papez, der davon ausging, dass ein derartiger Faserring das anatomische Substrat für die Affektgestaltung und die den Trieb begleitenden Stimmungen sein könnte (Duus, 1995).

Resektionen beider Temporallappen wurden auch beim Menschen vorgenommen, um u.a. psychomotorische Anfälle zu unterbinden. Dabei zeigte sich, dass zwar der Krampffokus beseitigt wurde, man aber schwere Persönlichkeitsveränderungen induzierte. Es kam zu schwerem psychischem Verfall, Antriebslosigkeit, Triebenthemmung, pathologischer Fügsamkeit und leichter Beeinflussbarkeit (Duus, 1995).

Beidseitiger Ausfall der Hippocampi führte zu zeitlicher und örtlicher Desorientierung und Verlust der Merkfähigkeit (hippocampale Amnesie). D.h. die Fähigkeit, Neues zu erlernen, ist stark beeinträchtigt, das Langzeitgedächtnis von Ereignissen vor der Läsion bleibt jedoch erhalten (Nauta u. Feirtag, 1990). Einseitige Schädigungen bzw. Resektion des Temporallappens verursacht keine besonderen Ausfälle (Duus, 1995).

Jahrelang wurden die emotionalen Komponenten des Klüver-Bucy-Syndroms dem limbischen System als Ganzes zugeschrieben. Kürzlich hat man erkannt, dass die visuelle Komponente des Syndroms auf Schädigungen der visuellen Assoziationsfelder des temporalen Kortex zurückzuführen ist. Für die emotionalen Komponenten des Klüver- Bucy- Syndroms ist die wichtigste Struktur die Amygdala (Kandel *et at.*, 1995). Elektrische Reizung des Corpus amygdaloideum z.B. während eines neurochirurgischen Eingriffes induziert Gefühle von Furcht oder Ärger. Bei Tieren löst die elektrische Reizung der Amygdala Erregung aus. Die im Experiment durchgeführte beidseitige

Entfernung der Amygdala bei Grünen Meerkatzen, einer afrikanischen Affenart, lieferte weitere Ergebnisse. Die Affen wirkten ständig ängstlich und bedrückt. Sie waren offenbar nicht mehr in der Lage, zwischen freundlichen und bedrohlichen Gebärden ihrer Artgenossen zu unterscheiden (Nauta u. Feirtag, 1990).

1.5.2 Der Hippocampus

Der Hippocampus (Ammonshorn) ist eine paarig angelegte Struktur, die im medialen Temporallappen gelegen ist. Seine Ausdehnung beträgt in der Länge 4-4,5 cm und macht in der Breite, je nach Abschnitt, zwischen 1 und 2 cm aus. Der Hippocampus besteht aus drei Anteilen, dem Cornu ammonis (CA) oder Ammonshorn und dem Gyrus dentatus (sie bilden zwei U-förmig ineinander greifende Strukturen) sowie dem Subiculum (Duvernoy, 1988). Gemeinsam mit dem enthorinalen Kortex bilden sie die hippocampale Formation. Im Temporallappen ist er medial vom Unterhorn des Seitenventrikels sowie vom Gyrus parahippocampalis, lateral des Mesenzephalons und des Crus cerebri sowie postero-caudal von der Amygdala gelegen.

Der Hippocampus beschreibt etwa die Form eines Kommas und kann in drei Anteile unterteilt werden: in den anterioren Anteil oder Kopf ("head"), den mittleren Anteil oder Körper ("body") und den posterioren Anteil oder Schwanz ("tail") (Duvernoy, 1988).

Der anteriore Anteil des Hippocampus zeigt die *Digitationes hippocampi*, 3 bis 4 fingerförmige Fortsätze, welche sich auf einem koronaren Schnittbild als horizontale Wellenlinie darstellen (Watson *et al.*, 1997). Der Kopf des Hippocampus ist vom Alveus (eine Schicht myelinisierter Nervenfasern) überzogen, welcher sich posterior in den Fornix fortsetzt. Beim Fornix handelt es sich um ein Bündel an Fasern, welche hauptsächlich Efferenzen der hippocampalen Formation führt. Anterior hat der Hippocampus Verbindung mit dem *Uncus hippocampi*, einer Verdickung am vorderen Ende des Gyrus parahippocampalis. Der Kopf des Hippocampus liegt kaudal der Amygdala, getrennt durch den *Recessus uncalis* des Unterhorns des Seitenventrikels (Watson *et al.*, 1997).

Der am weitesten rostral gelegene Anteil des Hippocampus hat keinen Kontakt zum Seitenventrikel und ist in diesem Bereich schwer von der Amygdala zu unterscheiden.

Veränderungen im Bereich des Hippocampus (kleine Tumore, entzündliche Herde, Nekrosen usw.) haben überdurchschnittlich oft anfallsartige Zustände zur Folge.

1.5.3 Die Amygdala

Die Amygdala (*Corpus amygdaloideum*) ist eine Masse grauer Substanz, welche im oberen Teil des Temporallappens, medial des Unterhorns des Seitenventrikels, gelegen ist (Nauta u. Feirtag, 1990). Es handelt sich hierbei um eine Gruppe zusammenhängender subkortikaler Kerne. Die recht komplexe Struktur kann funktionell in zwei Hauptabschnitte gegliedert werden. Zum einen in den kortikalen Assoziationsabschnitt, der aus Nucleus basalis und lateralis besteht, sowie in den viszeral-subkortikalen Abschnitt, zu dem die Nuclei centralis und medialis sowie die erweiterte Amygdala gehören (Mega *et al.*, 1997).

Im Querschnitt weist die Amygdala Tränenform auf und hat einen abgerundeten ventralen Bereich, der dorsal in einen engeren Hals übergeht (Nauta u. Feirtag, 1990). Die superomediale Oberfläche der Amygdala bildet der Gyrus semilunaris (Watson *et al.*, 1997). Die mediale Grenze der Amygdala wird vom enthorinalen Kortex bedeckt. Die laterale- und kaudale Grenze bilden das Unterhorn des Seitenventrikels sowie weiße Substanz. Die Amygdala setzt sich, wie schon erwähnt, aus mehreren Anteilen zusammen: den basolateralen Kernen, der zentralen Kerngruppe, der medialen Kerngruppe und der olfaktorischen Gruppe. Der basolaterale Komplex besteht u.a. aus den Nuclei basalis und lateralis. Diese erhalten afferente Informationen über die verschiedenen Sinnesmodalitäten. Der Nucleus centralis ist Ursprungsort des kompakten Faserbündels der Stria terminalis und der direkt zum Hypothalamus verlaufenden ventralen amygdalofugalen Bahn.

Der basolaterale Komplex stellt die Eingangszone der Amygdala dar. Von hier aus fließt die Information zum Nucleus centralis, dem Ausgang der Amygdala. Der Nucleus centralis ist mit zahlreichen Strukturen verschaltet.

Die Verbindungen der Amygdala sind vielfältig. Sie steht einerseits über die Area enthorinalis mit der Hippocampusformation, andererseits über die Stria terminalis mit den medialen und vorderen Hypothalamuskernen in Verbindung. Außerdem hat sie über das mediale Vorderhirnbündel mit der Retikularisformation und über das Striatum mit dem Frontalhirn reziproke Verbindung (Rohen, 2001).

1.6 Methodische Aspekte zur quantitativen Bildgebung

1.6.1 Magnetresonanztomographie

Die Methode der Magnetresonanztomographie (Magnetic Resonance Imaging, MRI) ist sowohl auf Versuche von Stern und Gerlach (1924) zur Richtungsquantelung des Elektrospins als auch auf den Nachweis magnetischer Kernresonanz an freien Atomen durch Rabi im Jahre 1939 zurückzuführen.

Das Prinzip der Magnetresonanztomographie beruht auf der magnetischen Kernresonanz von Atomkernen. Wird ein elektromagnetischer Impuls mit einer bestimmten Frequenz, der sog. Resonanzfrequenz, zusätzlich zu einem bestehenden Magnetfeld senkrecht appliziert, ändern die Atomkerne (Protonen) ihre Ausrichtung. Fällt dieser Radioimpuls (HF-Impuls) weg, kehren die Protonen wieder in ihre ursprüngliche Ausrichtung zurück. Dieser Vorgang, bei dem elektromagnetische Wellen emittiert werden, wird als "Zerfall" oder Relaxation bezeichnet. Hoch empfindliche Empfangsspulen können die emittierten Magnetwellen messen und mittels eines Rechners ein Bild rekonstruieren (Stoppe *et al.*, 2000). Der Zerfall hängt, neben der Dichte des Materials, von den so genannten Relaxationszeiten, T1 und T2, ab. T1-Relaxation bedeutet, dass die Magnetisierungsvektoren der Protonen in den ursprünglichen Gleichgewichtszustand zurückkehren. Da bei diesem Vorgang Energie an das umgebende Atom-Gitter abgegeben wird, bezeichnet man die T1-Relaxation auch Spin-Gitter-Relaxation. Eine weitere Energieübertragung findet zwischen den einzelnen Protonen statt, so dass es zu einem Phasenverlust der Protonen kommt. Die Zeit, in der dies geschieht, wird auch als Querrelaxationszeit-T2 oder Spin-Spin-Relaxation bezeichnet (Stoppe *et al.*, 2000).

T1- und T2-Relaxation laufen in gewebetypischen, voneinander unabhängigen, Zeiten ab. Unterschiedliche Pulswiederholungs- bzw. Repetitionszeit (TR) und Echozeiten (TE) sowie Inversionszeiten (TI) beeinflussen die Signale und modifizieren so den Kontrast. Ob ein Bild T1-, T2- oder protonengewichtet ist, hängt von den Parametern TR und TE ab.

T1-gewichtete Bilder zeigen eine gute Wiedergabe anatomischer Strukturen bei kurzer Messzeit und dadurch geringerer Artefaktanfälligkeit. Bei pathologischen Veränderungen hingegen zeigt sich ein weniger guter Kontrast und schlechtes Signal-Rausch-Verhältnis. T2-gewichtete Bilder bieten die Möglichkeit einer kontrastreichen

Darstellung von pathologischen Veränderungen bei langer Messzeit und höherer Artefaktanfälligkeit (Stoppe *et al.*, 2000).

1.6.2 Volumetrie

Die Volumetrie ist seit einigen Jahren fester Bestandteil klinischer Forschung in Neurologie und Psychiatrie. Ihr Prinzip beruht auf dem Erkennen und Markieren anatomischer Grenzen von zu messenden Regionen (Region of Interest, ROI) auf MRI-Bildern. Innerhalb der festgelegten Grenzen geschieht die Berechnung von Flächen sowie die Ermittlung von Volumina durch Multiplikation mit der Schichtdicke. Die Grenzen zerebraler Strukturen werden dabei manuell festgelegt, das Berechnen der Volumina erfolgt mit Hilfe des Computers.

Um eine möglichst hohe Aussagekraft der so ermittelten Daten zu erzielen, müssen nach Watson *et al.* (1992) folgende Dinge berücksichtigt werden:

Die Auflösung der MRI-Bilder hängt von der Schichtdicke ab. Je kleiner die einzelnen Einheiten (volume element, Voxel) der Volumenanalyse, desto präziser gelingt die Darstellung, insbesondere die von pathologischen Strukturen des Gehirns. Die Erfassung der Volumina sollte kontinuierlich erfolgen.

Um Bewegungsartefakte zu vermeiden, sollte die Akquisitionszeit nicht mehr als 10 Minuten betragen. Damit die anatomischen Grenzen verlässlich ermittelt werden können, ist bei der Darstellung von Konturen entlang einer Grau-Weiß-Grenze auf ein hohes Signal-Rausch-Verhältnis (contrast-to-noise) zu achten.

Da die Grenzen der ROI in der Regel manuell festgelegt werden, muss die Reproduzierbarkeit der Messungen durch wiederholtes Messen und mit Hilfe geeigneter statistischer Tests belegt werden.

Insbesondere bei der volumetrischen Untersuchung von Hippocampus und Amygdala kommt es sehr genau darauf an, welche Substrukturen bei der Messung berücksichtigt werden und welche nicht. Daher sollten in Studien Messalgorithmen verwendet werden, die transparent, valide und präzise sind (Watson *et al.*, 1992, 1997).

1.7 Fragestellung der Arbeit

Die BPD ist gekennzeichnet durch Impulsivität, aggressives und autoaggressives Verhalten, emotionale Instabilität sowie Instabilität in zwischenmenschlichen Beziehungen, dem Selbstbild und den Affekten. Ähnliches gilt auch für die ADHD,

deren Hauptsymptome neben Mangel an Aufmerksamkeit und Überaktivität die emotionale Instabilität und Impulsivität sind. Neben den gemeinsamen Symptomen der beiden Krankheitsbilder sehen Fossati *et al.* (2002) sogar einen Zusammenhang zwischen einer anamnestischen ADHD und der Diagnose BPD. Aufgrund der aktuellen Forschung kann davon ausgegangen werden, dass eine BPD aufgrund von Fehlfunktion des Gehirns, die möglicherweise im Gefolge kindlicher Traumata erworben wurden, entsteht. So haben verschiedenste funktionelle und strukturelle bildgebende Studien in der letzten Zeit Abweichung im Bereich des limbischen Systems gezeigt.

Auch bei der ADHD geht man von zerebralen Anomalien und Fehlfunktionen aus. Bildgebende Studien der letzten Jahre zeigten Veränderungen insbesondere in frontostriatalen Abschnitten aber auch im Bereich des Temporallappens.

Mega und Mitarbeiter (Mega *et al.*, 1997) wiesen darauf hin, dass man eher nach dem neuroanatomischen Korrelat bestimmter psychiatrischer Symptome suchen sollte als nach dem Korrelat psychiatrischer Diagnosen.

Im Sinne dieses Grundgedankens soll mit dieser Arbeit untersucht werden, ob bei Patienten mit den Symptomen der emotionalen Instabilität und Impulsivität (BPD- und ADHD-Patienten) eine Veränderung von medialen Temporallappenstrukturen vorliegt. Es soll mit Hilfe der MR-Volumetrie das Volumen von Hippocampus und Amygdala bestimmt werden. Aufgrund der Ergebnisse von Driessen *et al.* (2000) und dem Ansatz von Mega *et al.* (1997) wird hier die Hypothese aufgestellt, dass BPD- und ADHD-Patienten reduzierte Volumina von Hippocampus und Amygdala aufweisen.

1.7.1 Nullhypothesen

- 1.) Es besteht kein Unterschied zwischen den Volumina von Hippocampus und Amygdala von BPD-Patienten und Kontrollpersonen.

- 2.) Es besteht kein Unterschied zwischen den Volumina von Hippocampus und Amygdala von ADHD-Patienten und Kontrollpersonen.

- 3.) Die Volumina von Hippocampus und Amygdala unterscheiden sich bei den Patienten mit BPD und ADHD.

2 PATIENTEN UND METHODEN

2.1 Patienten und Kontrollen

Die Genehmigung zu dieser Studie wurde von der Ethik-Kommission der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg erteilt. Es nahmen ausschließlich volljährige Personen an dieser Studie teil, die ihr Einverständnis schriftlich abgegeben hatten.

Wir untersuchten zehn Patientinnen mit einer Borderline Persönlichkeitsstörung, zehn Patienten mit einem ADHD und 15 bezüglich Alter und Geschlecht passende, gesunde Kontrollen.

Bei den BPD-Patientinnen, die in die vorliegende Studie mit aufgenommen wurden, handelt es sich um Patientinnen, deren Erkrankung in der Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsklinik Freiburg diagnostiziert wurde. Sie erfüllten alle die diagnostischen Kriterien des DSM-IV sowie die DIB-R-Kriterien für BPD (Score ≥ 8) (Zanarini *et al.*, 1991). Die Diagnose wurde anhand des Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-II) (First *et al.*, 1997) von einem Psychiater gestellt. Mit Hilfe des Structured Clinical Interview (SCID-I) wurden Achse-I-Störungen diagnostiziert. Eine aktuelle medikamentöse Behandlung lag nicht vor. Ausschlusskriterien waren weitere Diagnosen wie Schizophrenie, Bipolare Störung, Alkohol oder Drogenmissbrauch in den letzten sechs Monaten sowie Anorexia nervosa oder Major Depression. Nur Patienten, die einen Schulabschluss hatten, wurden in die Studie mit eingeschlossen. Alle Diagnosen wurden von mehreren klinisch erfahrenen Untersuchern unabhängig voneinander gestellt. Dabei ergab sich eine Interrater-Reliabilität zwischen 0,85 und 0,92.

Die Patienten mit der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung wurden ebenfalls von einem Arzt der Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsklinik Freiburg diagnostiziert. Zum Einsatz kamen dabei die modifizierten DSM-IV-Kriterien, die Wender-Utah Rating Skala und die Wender-Kriterien. Die Patienten mussten in allen drei Systemen die Kriterien einer ADHD des Kindes- und Erwachsenenalters erfüllen. Ausschlusskriterien waren eine Komorbidität der Achse I, eine aktuelle Diagnose der Achse II oder eine aktuelle medikamentöse Therapie. Bei den Kontrollen handelt es sich um Mitarbeiter der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Freiburg.

2.2 Bildgebung

2.2.1 Volumetrie

Die hoch aufgelösten volumetrischen 3D-Datensätze der Patienten und Probanden wurden alle in der Radiologischen Abteilung der Universitätsklinik Freiburg zwischen August 1998 und Oktober 2000 akquiriert. Zum Einsatz kam ein 2T Bruker Megnetresonanztomograph Medspec S200 (Bruker Medical GmbH, Ettlingen, Germany) mit der MDEFT (Modified Driven Equilibrium Fourier Transfer), die hinsichtlich des Kontrastes von grauem und weißem Parenchym optimiert wurde (TR:17 ms, TE:5,5 ms, Matrix 256 x 192 x 92, FOV 24 x 23 x 18 cm). Daraus resultierten 128 angrenzende 1,8 mm dicke koronare Schichten mit einer Pixelgröße von 0,9 mm x 1,2 mm x 1,8 mm.

Die T1-gewichteten 3D-Datensätze wurden via Datenträger (Compactdisc, CD) auf eine O₂-Workstation (Sun Microsystems, Mountainview, California, USA) transferiert. Zunächst wurden die Daten in das Analyse-Format überführt und dann reformatiert auf eine Voxelgröße von 0,98 mm x 0,98 mm x 0,98 mm. So entstanden 256 koronare Schichten, die anschließend mit Hilfe einer eigens am Institute of Neurology in London für MRI basierte Volumetrie entwickelten Software MRreg© (MRreg; Release 1.5.1; <http://www.erg.ion.ucl.ac.uk/Mreg.html>) (Lemieux *et al.*, 2000) volumetrisch bearbeitet wurden.

Die Messungen wurden an dem SGI-Terminal über das lokale Netzwerk auf der Sun Workstation vorgenommen. Das Windowing wurde belassen, wobei die Messung von Hippocampus und Amygdala bei einer vierfachen Vergrößerung stattfand. Mit Hilfe eines von einer Maus gesteuerten Cursors wurden die entsprechenden anatomischen Strukturen umfahren. Die Voxel innerhalb der so erhaltenen Grenzen wurden von dem Softwareprogramm automatisch addiert und als Volumenparameter in cm³ wiedergegeben.

Für die Messung der ROI wurden reproduzierbare Grenzen, wie sie Watson *et al.* (1992) in einem Messalgorithmus beschrieb, verwendet. Traten bei dem Umranden der anatomischen Grenzen Schwierigkeiten auf, so diente ein neuroanatomischer Bildatlas (Duvernoy, 1999) als Orientierungshilfe.

2.2.2 Amygdalavolumetrie

Die Volumetrie der Amygdala geschah von anterior nach posterior. Zunächst wurde in einem ersten Schritt auf allen koronaren Schichten mittels einer Hilfslinie die superiore Grenze der Amygdala festgelegt. Die Grenze wurde von Sulcus insularis superior zum Sulcus enthorhinalis gezogen. Im posterioren Bereich der Amygdala, wo der Sulcus enthorhinalis oft nicht mehr deutlich dargestellt ist, diente die laterale Portion des Tractus opticus als Endpunkt der Hilfslinie.

Der vorderste Aspekt der Amygdala lässt sich auf MRT-Bildern oft nicht klar definieren, da man ihn von benachbarten Strukturen (Clastrum und Nucleus endopyriformis) nur schlecht abgrenzen kann. Aus diesem Grund wurde die Schicht, auf der sich der Sulcus lateralis schließt und der Temporallappen eine Verbindung zum Parietallappen bekommt, als der am weitesten anterior gelegene Teil der Amygdala definiert. Die superiore Grenze war durch die zuvor gezogene Hilfslinie gegeben. Laterale und inferiore Grenzen wurden entlang der Grau-Weiß-Grenze gezogen und nach medial auf die Kortexoberfläche hin verlängert. Dabei wurde darauf geachtet, dass der Cortex enthorhinalis ausgeschlossen wurde. Im weiteren Verlauf nach posterior diente dann das Unterhorn des Seitenventrikels als laterale und inferiore Grenze der Amygdala. Es wurde darauf geachtet, dass in diesem Bereich keine Teile des Hippocampus in die Messung der Amygdala mit einbezogen wurden. Das posteriore Ende der Amygdala liegt auf dem Dach des Unterhorns des Seitenventrikels. Hier muss man Sorgfalt tragen, dass man den Schwanz des Nucleus caudatus, den darüber liegenden Globus pallidus und das Putamen sowie die lateralen Anteile des Corpus geniculatum nicht in die Messung mit einbezieht. Konnten die Grenzen nur unklar bestimmt werden, so wurde nur die mediale Hälfte der grauen Substanz in die Volumenmessung einbezogen. Die Amygdala wurde so auf durchschnittlich 20 Schichten dargestellt.

2.2.3 Hippocampusvolumetrie

Die Messung des Hippocampus fand ebenfalls nach dem Protokoll von Watson *et al.* (1992) statt. Das Volumen des Hippocampus wurde von posterior nach anterior gemessen. Die Messung begann auf der Schicht, auf der das Crus fornicis, deutlich vom Hippocampus abgehoben, sich in seiner längsten Ausdehnung darstellt. Mit eingeschlossen in die Messung des Hippocampus wurden Gyrus dentatus, Alveus und das Subiculum. Gyrus parahippocampalis, Crus fornicis und Isthmus cinguli wurden

von der Volumenmessung ausgeschlossen, ebenso der Gyrus fasciolaris und die Fasciola cinerea. Der anteriore Anteil des Hippocampus wird durch den Alveus, eine dünne weiße Linie, von der darüber liegenden Amygdala getrennt. Durchschnittlich auf 40 Schichten wurde der Hippocampus gemessen.

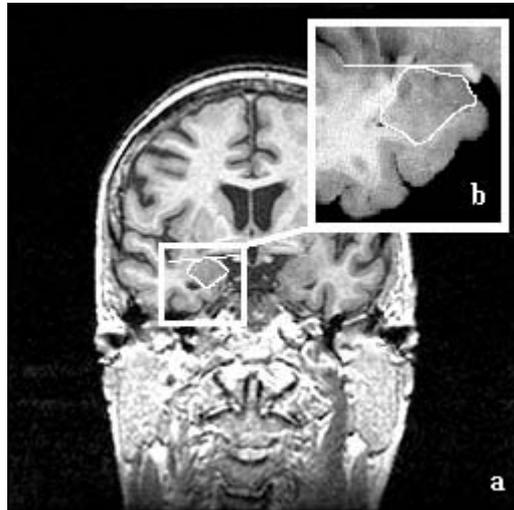


Abbildung 1 Beispiel Amygdalavolumetrie rechts (a) Ausschnittsvergrößerung (b)



Abbildung 2 Beispiel Hippocampusvolumetrie links (a) Ausschnittsvergrößerung (b)

2.2.4 Gesamthirnvolumen

Das intrazerebrale Volumen (ICV) wurde mit der Funktion "region growing" gemessen. Es wurde jede zehnte Schicht vermessen, indem ein Messpunkt, beginnend auf Schicht zehn, in eine der Großhirnhemisphären gesetzt wurde und der Computer dann entlang

eines zuvor definierten Grau-Weiß-Kontrastes eine Linie zog. Der Grenzwert (threshold) musste bei jedem Datensatz individuell bestimmt werden, so dass das Computerprogramm jeweils das gesamte Gehirn einkreiste und das Volumen innerhalb dieser Grenze für die entsprechende Schicht berechnete. Das vom Computer umrandete Gebiet (ROI) musste anschließend teilweise korrigiert werden, da das Programm bei gleicher Signalintensität auch Halsmuskulatur in die Volumetrie mit einbezog. In die Messung mit aufgenommen wurden Cerebrum und Cerebellum. Die kaudal der Pons gelegene Portion des Hirnstammes wurde von der Messung ausgeschlossen.

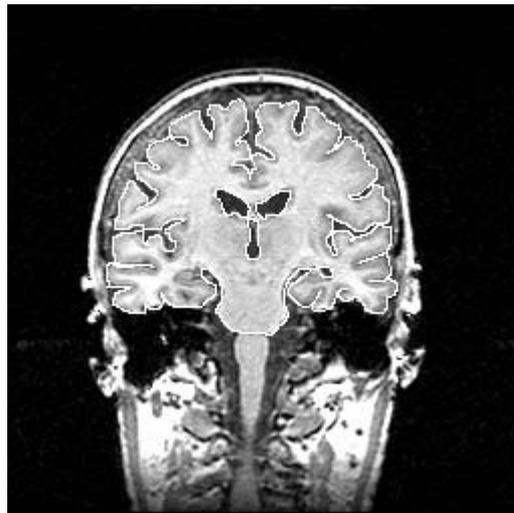


Abbildung 3 Beispiel Gesamthirnvolumetrie

2.2.5 Normalisierung der Volumina

Um auftretende Unterschiede, welche sich zwischen den einzelnen Patienten und Probanden ergaben, zu korrigieren, wurde folgende Methode angewandt: der Mittelwert aller Gehirnvolumen der gesunden Kontrollgruppe wurde mit dem Volumen der jeweiligen ROI multipliziert und durch das Gehirnvolumen des entsprechenden Probanden geteilt (Cendes *et al*, 1993):

$$CV = MBV \times ROI / IBV$$

- CV = korrigiertes Volumen
- MBV = Mittelwert aller Gehirnvolumen der gesunden Kontrollen
- ROI = region of interest
- IBV = individuelles Gehirnvolumen

2.3 Statistik

2.3.1 Vergleich klinischer Daten

Die Altersverteilung der Gruppen wurde mit einer einfaktoriellen Varianzanalyse (analysis of variance, ANOVA) und anschließend mit einem Post-Hoc-Test, Tukey's-HSD (Tukey's Honestly Significant Difference) verglichen.

Die Verteilung der Geschlechter zwischen den Gruppen wurde mit einer Kreuztabelle untersucht. Um der Geschlechtsverteilung Rechnung zu tragen, wurden in einem zweiten Analyseschritt die BPD-Patientinnen mit den weiblichen Kontrollen und die ADHD-Patienten mit den männlichen Kontrollen mit Hilfe des t-Tests für unabhängige Stichproben verglichen.

2.3.2 Reliabilitätsbestimmung

Eine der Grundvoraussetzungen für das Arbeiten mit volumetrischen Daten ist eine ausreichende Reproduzierbarkeit der Messungen. Als Maß für die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse wurde der Intraclass Correlation Coefficient genommen.

Der ICC beruht auf einer Varianzanalyse und untersucht, wie viel der Gesamtvarianz aus Unterschieden zwischen zwei Beobachtungen stammt und setzt es ins Verhältnis zu der Varianz aus Unterschieden zwischen Einzelwerten innerhalb einer Gruppe.

$$ICC = (S_{between} - S_{within}) / (S_{between} + S_{within})$$

2.3.3 Vergleich der MRT-Daten

Die Ergebnisse der volumetrischen Messungen wurden für jeden Parameter einzeln verglichen:

- Gehirnvolumen
- Volumen der rechten Amygdala
- Volumen der linken Amygdala
- Volumen des rechten Hippocampus
- Volumen des linken Hippocampus
- korrigiertes Volumen der rechten Amygdala
- korrigiertes Volumen der linken Amygdala

- korrigiertes Volumen des rechten Hippocampus
- korrigiertes Volumen des linken Hippocampus

Die MRT-Daten wurden zunächst, da es sich um verhältnisskalierte Variablen handelte, auf ihre Verteilungsform hin überprüft. Dies geschah mit Hilfe des Kolmororov-Smirnov-Anpassungstestes. Bei einem $p < 0,05$ besteht eine signifikante Abweichung von der Normalverteilung (Bühl u. Zöfel, 1995).

Da die Daten normal verteilt waren, wurden sie anschließend mit einer Varianzanalyse (ANOVA, Analysis of Variance) verglichen. War eine ANOVA signifikant, kam als Post-Hoc-Test Tukey's Honestly Significant Difference (Tukey's-HSD) zur Anwendung.

Außerdem wurde die Varianzgleichheit mit dem Levene-Test geprüft und anschließend die Mittelwerte mit einem t-Test für unabhängige Stichproben getestet (Harms, 1998).

Für die Analyse wurden die einzelnen Fälle folgenden vier Gruppen zugeteilt:

- Patientinnen mit Borderline Persönlichkeitsstörung
- Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
- Weibliche Kontrollen
- Männliche Kontrollen

Alle statistischen Berechnungen wurden mit SPSS 9.0.1 für Windows durchgeführt.

3 ERGEBNISSE

3.1 Gruppenvergleich

3.1.1 Alter und Geschlecht

In die Studie mit aufgenommen wurden 12 gesunde Kontrollpersonen, 8 Borderline-Patientinnen und 6 Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung.

Die Gruppe der gesunden Kontrollpersonen bestand aus 7 Männern (58,33 %) und 5 Frauen (41,67 %). Das Alter betrug im Mittel 30,25 Jahre, die Standardabweichung (SD) 4,67; 95%-Konfidenzintervall 27,28; 33,22 Jahre. Das Durchschnittsalter der weiblichen Kontrollen lag bei 29,4 Jahren (SD 4,93; 95%-Konfidenzintervall 23,28; 35,52) und das der männlichen Kontrollen bei 30,86 Jahren (SD 4,78; 95%-KI 26,44; 35,27).

Die Gruppe der BPD-Patienten bestand aus 8 Frauen (100 %). Ihr Alter betrug im Durchschnitt 33,5 Jahre, SD 6,50; 95%-KI 20,5; 46,5 Jahre.

Die Gruppe der ADHD-Patienten bestand aus 6 Männern (100 %). Das Durchschnittsalter war 34,67 Jahre, SD 6,68; SE 2,73; 95%-KI 21,31. 48,03 Jahre (siehe auch Tab. 3, Abb. 4 und Abb. 5).

Die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in Bezug auf die Altersverteilung ($p=0,256$). Die Verteilung der Geschlechter unterschied sich hingegen signifikant, da die Gruppe der BPD-Patienten nur aus Frauen bestand und die Gruppe der ADHD-Patienten nur aus Männern.

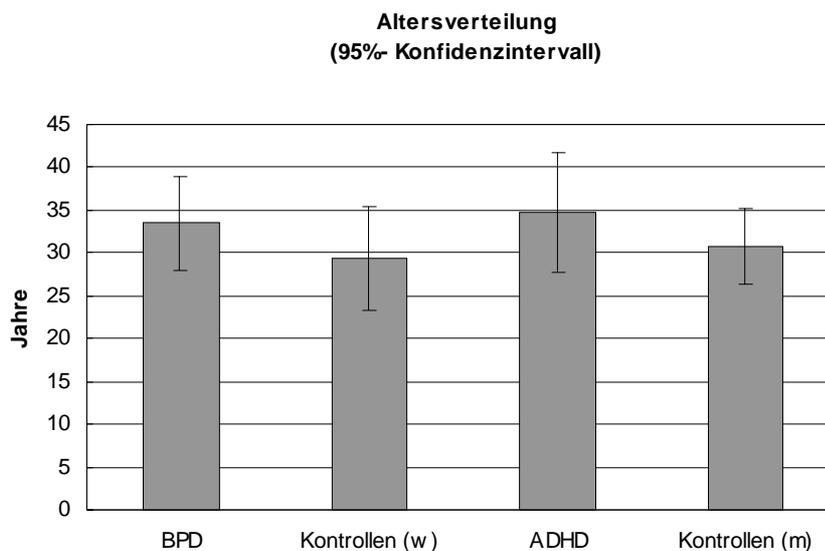


Abbildung 4 Altersverteilung

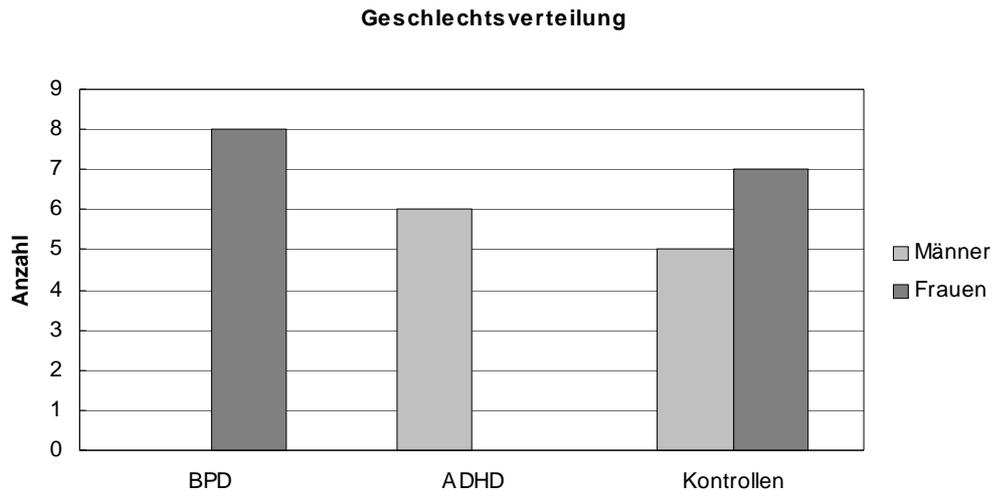


Abbildung 5 Geschlechtsverteilung

Tabelle 3 Gruppendaten

	BPD	ADHD	Kontrollen (w)	Kontrollen (m)
Geschlecht (m/w)	0/8	6/0	0/5	7/0
Alter (Jahre) \pm SD	33,5 \pm 6,5	34,67 \pm 6,68	29,4 \pm 1,93	30,86 \pm 4,78

BPD= Borderline Persönlichkeitsstörung; ADHD= Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung; SD= Standardabweichung

3.1.2 Reliabilität

Zunächst wurden die Datensätze von 21 zufällig ausgewählten Kontrollpersonen, welche in die Studie nicht mit aufgenommen wurden, zweimal gemessen und die Intra-Rater- Reliabilität bestimmt. Zwischen den beiden Messungen eines Datensatzes lag etwa ein Monat.

Gehirnvolumen

Der Intraclass Correlation Coefficient (ICC) der Gehirnvolumina, die mit der Funktion "region growing" gemessen wurden, betrug 0,9793.

Amygdalavolumen

Der ICC für die linke Amygdala betrug 0,8975 und für die rechte Amygdala 0,8716.

Hippocampusvolumen

Der ICC für den linken Hippocampus betrug 0,9519, für den rechten Hippocampus betrug er 0,9704.

3.1.3 Gehirnvolumen

Die Gehirnvolumina der gesunden Kontrollen hatten einen Mittelwert von 1490,6290 cm³ (SD 149,0101cm³; 95%-Konfidenzintervall 1395,9525; 1585,3056). Für die weiblichen Kontrollen ergab sich dabei ein mittleres Gehirnvolumen von 1472,9787 cm³ (SD 210,6927; 95%-KI 1211,3691; 1734,5883). Bei den männlichen Kontrollen betrug das durchschnittliche Gehirnvolumen 1503,2364 cm³ (SD 103,2862; 95%-KI 1407,7126; 1598,7602). Eine durchgeführte ANOVA der Kontrollen, ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Geschlechtern ($p = 0,746$).

Die Messungen bei der Gruppe der BPD-Patienten ergab einen Mittelwert von 1302,7781 cm³ (SD 171,4709; 95%-KI 1159,4249; 1446,1314). Bei den ADHD-Patienten fand sich ein mittleres Gehirnvolumen von 1444,3249 cm³ (SD 101,8550; 95%-KI 1337,4346; 1551,2152) (siehe Abb. 6 und Tab. 6).

Die ANOVA mit den vier Gruppen (BPD, weibliche Kontrollen, ADHD, männliche Kontrollen) war nicht signifikant ($p = 0,079$).

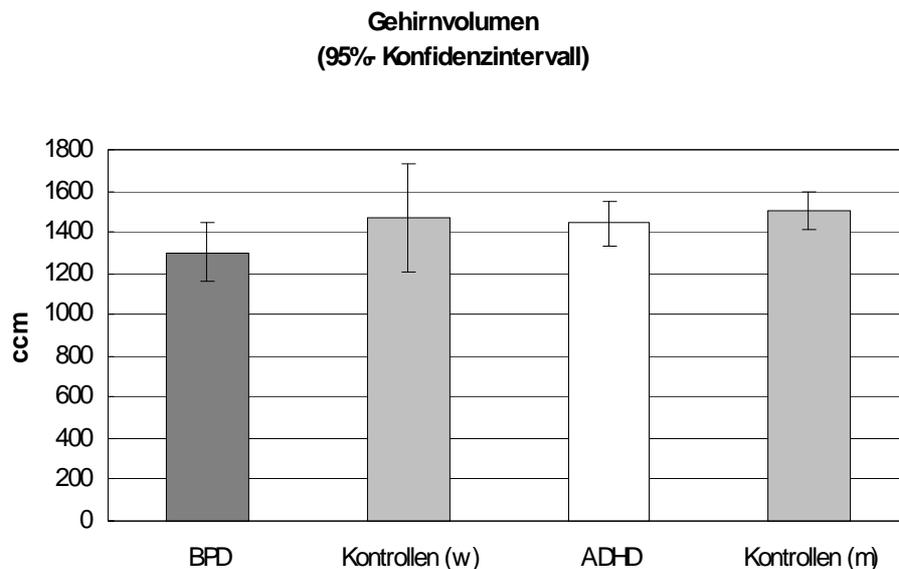


Abbildung 6 Gehirnvolumen

3.1.4 Amygdalavolumen

Die Volumina der Amygdala betragen bei den Kontrollpersonen rechts 2,2059 cm³ (SD 0,3539; 95%-KI 1,9811; 2,4308) und links 2,0381 cm³ (SD 0,3323; 95%-KI 1,8269; 2,2491). Die weiblichen Kontrollen hatten ein durchschnittliches Amygdalavolumen von rechts 2,1935 cm³ (SD 0,4481; 95%-KI 1,6370; 2,7499) und links 2,0951 cm³ (SD 0,3562; 95%-KI 1,6527; 2,5374). Bei den männlichen Kontrollen betrug das mittlere

Volumen der Amygdala rechts 2,2148 cm³ (SD 0,3091; 95%-KI 1,9290; 2,5006) und links 1,9973 cm³ (SD 0,3364; 95%-KI 1,9059; 2,4313). Bei den BPD-Patientinnen betragen die Volumina der Amygdala rechts 1,6986 cm³ (SD 0,2356; 95%-KI 1,5016; 1,8956) und links 1,6596 cm³ (SD 0,2553; 95%-KI 1,4461; 1,8731). Die Amygdalavolumen in der Gruppe der ADHD-Patienten betragen auf der rechten Seite 2,0460 cm³ (SD 0,1814; 95%-KI 1,8556; 2,2364) und auf der linken Seite 1,9423 cm³ (SD 0,2525; 95%-KI 1,6773; 2,2072).

Korrigierte man die Werte für das Gehirnvolumen, ergab sich rechts bei den gesunden Kontrollen ein mittleres Amygdalavolumen von 2,1819 cm³ (SD 0,3350; 95%-KI 1,9690; 2,3947) und links von 2,0153 cm³ (SD 0,3006; 95%-KI 1,8242; 2,2063). Bei den weiblichen Kontrollen betrug es auf der rechten Seite 2,2005 cm³ (SD 0,4322; 95%-KI 1,6638; 2,7372) und links 2,0968 cm³ (SD 0,2769; 95%-KI 1,7530; 2,4406). Die männlichen Kontrollen hatten rechts ein korrigiertes Amygdalavolumen von 2,1686 cm³ (SD 0,2841; 95%-KI 1,9059; 2,4313) und links 1,9570 cm³ (SD 0,3242; 95%-KI 1,6572; 2,2568). Der Mittelwert bei den BPD-Patienten betrug rechts 1,9604 cm³ (SD 0,4673; 95%-KI 1,5697; 2,3511) und links 1,9212 cm³ (SD 0,5032; 95%-KI 1,5005; 2,3420). Und bei den ADHD-Patienten ergab sich ein mittleres Volumen rechts von 2,0873 cm³ (SD 0,1819; 95%-KI 1,8964; 2,2782) und links von 1,9801 cm³ (SD 0,2434; 95%-KI 1,7247; 2,2355) (siehe Tab. 4/6 und Abb. 7/8).

Rechte und linke Amygdala unterschieden sich bei den BPD-Patientinnen und den weiblichen Kontrollen signifikant, t-Test rechts $p = 0,023$ und links $p = 0,026$. Korrigierte man die Werte für das Gehirnvolumen, war der Unterschied nicht mehr signifikant, rechts $p = 0,374$ und links $p = 0,493$.

Zwischen ADHD-Patienten und männlichen Kontrollen gab es keinen signifikanten Volumenunterschied der Amygdala. Weder auf der rechten (t-Test für unabhängige Stichproben) $p = 0,266$ noch auf der linken Seite $p = 0,749$. Auch durch das Korrigieren der Werte für das Gehirnvolumen änderte sich nichts an dieser Tatsache. Der Vergleich zwischen den Gruppen BPD-Patientinnen und ADHD-Patienten mit dem t-Test, ergab signifikante Unterschiede bei der rechten Amygdala $p = 0,011$.

Die ANOVA mit vier Gruppen war für die rechte Amygdala signifikant ($p = 0,011$). Tukey's-HSD zeigte dabei signifikante Unterschiede zwischen den BPD-Patienten und den männlichen Kontrollen ($p = 0,014$) sowie den weiblichen Kontrollen ($p = 0,036$). Für die linke Amygdala war die ANOVA mit vier Gruppen nicht signifikant ($p = 0,069$).

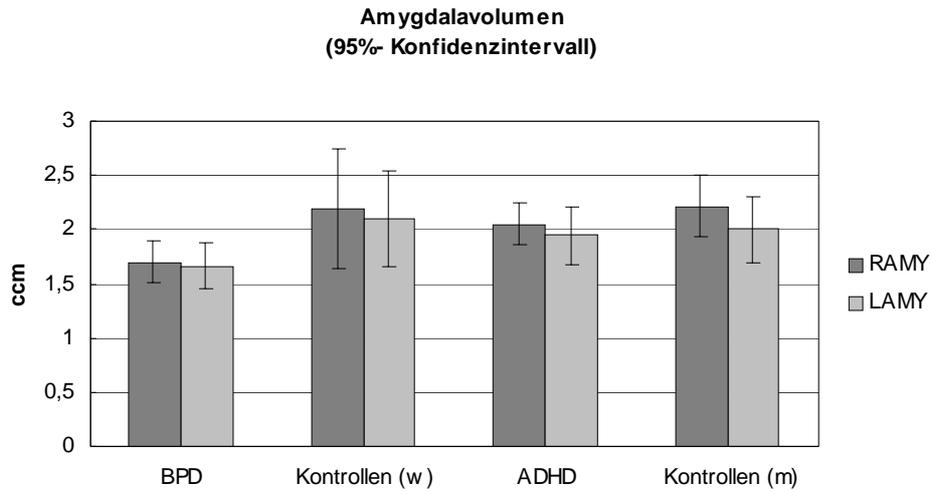


Abbildung 7 Amygdalavolumen

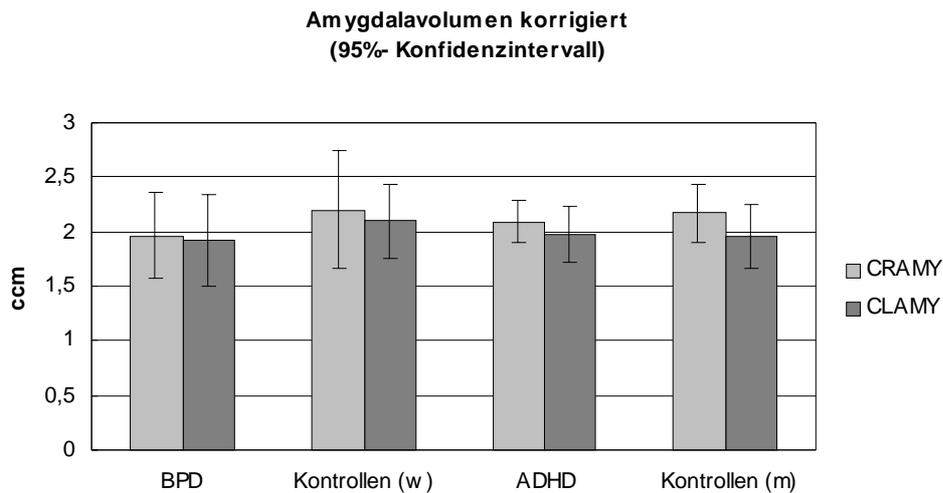


Abbildung 8 Amygdalavolumen korrigiert

Tabelle 4 Amygdalavolumina [Mittelwert in cm^3 und Standardabweichung (SD)]

cm^3 (SD)	BPD	ADHD	Kontrollen (w)	Kontrollen (m)
RAMY	1,6986 (0,2356)	2,0460 (0,1814)	2,1935 (0,4481)	2,2148 (0,3091)
LAMY	1,6596 (0,2553)	1,9423 (0,2525)	2,0951 (0,3562)	1,9973 (0,3364)
CRAMY	1,9604 (0,4673)	2,0873 (0,1819)	2,2005(0,4322)	2,1686 (0,2841)
CLAMY	1,9212 (0,5032)	1,9801 (0,2434)	2,0968 (0,2769)	1,9570 (0,3242)

RAMY= Amygdalavolumen rechts; LAMY= Amygdalavol. links; CRAMY= korrigiertes Amygdalavol. re; CLAMY= korr. Amygdalavol. li.; BPD= Borderline Persönlichkeitsstörung; ADHD= Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung

3.1.5 Hippocampusvolumen

Die Volumina der Hippocampi betragen bei den gesunden Kontrollen rechts 3,7798 cm³ (SD 0,4310; 95%-KI 3,5059; 4,0536) und links 3,349 cm³ (SD 0,3573; 95%-KI 3,1220; 3,5760). Dabei betragen die Volumina der Hippocampi bei den Frauen rechts 3,6961 cm³ (SD 0,5104; 95%-KI 3,0623; 4,3300) und links 3,3299 cm³ (SD 0,2576; 95%-KI 3,0101; 3,6498), die der männlichen Kontrollen betragen rechts 3,83956 cm³ (SD 0,3961; 95%-KI 3,4732; 4,2059) und links 3,3626 cm³ (SD 0,4351; 95%-KI 2,9602; 3,7649). In der Gruppe der Borderline Patienten betragen die Hippocampusvolumina rechts 3,3078 cm³ (SD 0,3391; 95%-KI 3,0242; 3,5913) und links 3,0392 cm³ (SD 0,3514; 95%-KI 2,7454; 3,3329). Bei den ADHD-Patienten betrug das mittlere Hippocampusvolumen auf der rechten Seite 3,7407 cm³ (SD 0,3914; 95%-KI 3,3299; 4,1515) und auf der linken Seite 3,6089 cm³ (SD 0,269; 95%-KI 3,3265; 3,8911).

Korrigierte man die Werte für das Gehirnvolumen, ergab sich rechts bei den gesunden Kontrollen ein mittleres Hippocampusvolumen von 3,7798 cm³ (SD 0,3498; 95%-KI 3,5149; 3,9594) und links 3,3262 cm³ (SD 0,4398; 95%-KI 3,0468; 3,6057). Bei den weiblichen Kontrollen betrug es auf der rechten Seite 3,6922 cm³ (SD 0,004; 95%-KI 3,6422; 3,7422) und links 3,3602 cm³ (SD 0,3958; 95%-KI 2,8688; 3,8517). Die männlichen Kontrollen hatten rechts ein korrigiertes Hippocampusvolumen von 3,7692 cm³ (SD 0,4694; 95%-KI 3,3351; 4,2033) und links 3,3020 cm³ (SD 0,4985; 95%-KI 2,8410; 3,7630). Der Mittelwert bei den BPD-Patienten betrug rechts 3,7819 cm³ (SD 0,5578; 95%-KI 3,3156; 4,2483) und links 3,4615 cm³ (SD 0,4312; 95%-KI 3,1010; 3,8220). Bei den ADHD-Patienten ergab sich ein mittleres Volumen rechts von 3,8155 cm³ (SD 0,3709; 95%-KI 3,4262; 4,2048) und links von 3,6854 cm³ (SD 0,3086; 95%-KI 3,3615; 4,0093). (siehe Tab. 5/6 und Abb. 9/10)

Die Volumina des rechten und linken Hippocampus unterschieden sich signifikant zwischen der Gruppe der BPD-Patientinnen und den ADHD-Patienten. t-Test für unabhängige Stichproben, rechts $p = 0,047$, links $p = 0,006$.

Die ANOVA mit vier Gruppen war für den linken Hippocampus ($p = 0,044$) signifikant, nicht jedoch für den Rechten ($p = 0,082$).

Tukey's-HSD zeigte beim linken Hippocampus signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe der BPD-Patienten und ADHD-Patienten ($p = 0,028$).

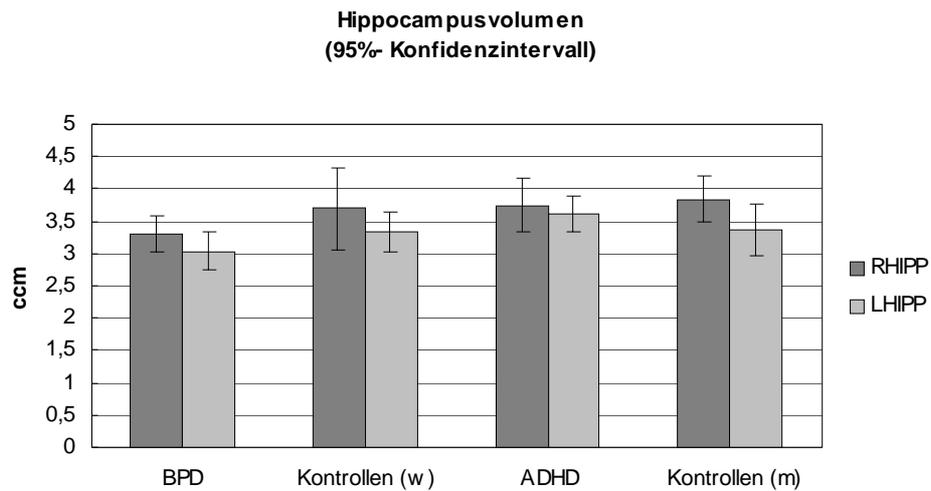


Abbildung 9 Hippocampusvolumen

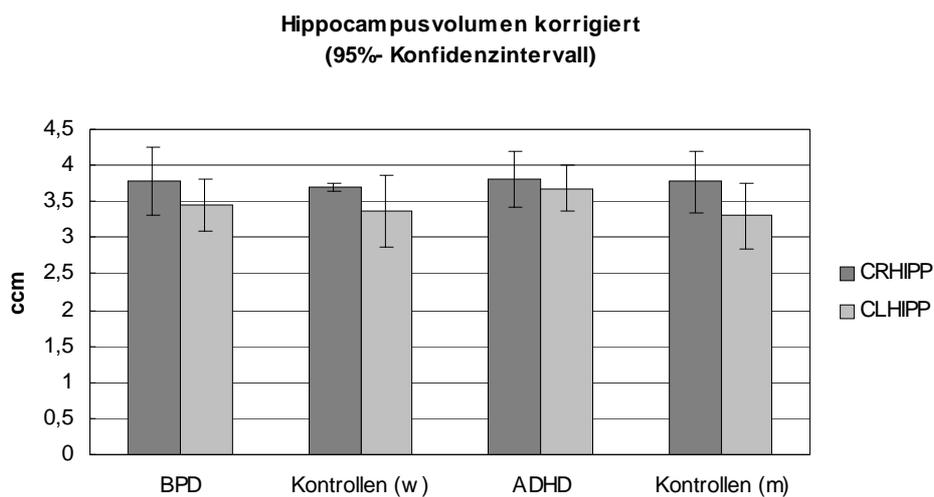


Abbildung 10 Hippocampusvolumen korrigiert

Tabelle 5 Hippocampusvolumina [Mittelwert in cm^3 und Standardabweichung (SD)]

cm^3 (SD)	BPD	Kontrollen (w)	ADHD	Kontrollen (m)
RHIPP	3,3078 (0,3391)	3,6961 (0,5104)	3,7407 (0,3914)	3,8396 (0,3961)
LHIPP	3,0392 (0,3514)	3,3299 (0,2576)	3,6089 (0,2690)	3,3626 (0,4351)
CRHIPP	3,7819 (0,5578)	3,6922 (0,004)	3,8155 (0,3709)	3,7692 (0,4694)
CLHIPP	3,4615 (0,4312)	3,3602 (0,3958)	3,6854 (0,3086)	3,3020 (0,4984)

RHIPP= Hippocampusvolumen rechts; LHIPP= Hippocampusvol. links; CRHIPP= korr. Hippocampusvol. re; CLHIPP= korr. Hippocampusvol. li.; BPD= Borderline Persönlichkeitsstörung; ADHD= Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung

3.2 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Studiengruppen unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich des Alters und demographischer Daten. Eine Ausnahme war das Geschlecht, da die Gruppe der BPD-Patienten nur aus Frauen bestand und der Gruppe der ADHD-Patienten nur Männer angehörten. Der Hauptbefund der Studie liegt in den volumetrischen Ergebnissen der Amygdala und Hippocampi:

Die Volumina der rechten und linken Amygdala der BPD-Patienten waren kleiner als die der weiblichen Kontrollen.

Das Volumen der rechten Amygdala ist bei BPD-Patienten kleiner als bei ADHD-Patienten. Außerdem ist das Volumen der rechten Amygdala von BPD-Patienten kleiner als das der Kontrollen.

Die Volumina des rechten und linken Hippocampus waren bei den BPD-Patienten kleiner gegenüber denen der ADHD-Patienten.

Die Gehirnvolumina unterschieden sich nicht signifikant.

Tabelle 6 Zusammenfassung der Volumetrie Ergebnisse [Mittelwert in cm^3 und Standardabweichung (SD)]

cm^3 (SD)	BPD	Kontrollen (w)	ADHD	Kontrollen (m)
TBV	1302,7781(171,470)	1472,9787 (210,6927)	1444,3249 (101,8550)	1503,2364 (103,2862)
RAMY	1,6986 (0,2356)	2,1935 (0,4481)	2,0460 (0,1814)	2,2148 (0,3090)
LAMY	1,6596 (0,2553)	2,0951 (0,3562)	1,9423 (0,2525)	1,9973 (0,3364)
CRAMY	1,9604 (80,4673)	2,0873 (0,1819)	2,0873 (0,1819)	2,1819 (0,3350)
CLAMY	1,9212 (0,5032)	1,9801 (0,2434)	1,98018 (0,2434)	2,0153 (0,3006)
RHIPP	3,3078 (0,3391)	3,6961 (0,5104)	3,7407 (0,3914)	3,7798 (0,431)
LHIPP	3,0392 (0,3514)	3,3299 (0,2576)	3,6089 (0,269)	3,349 (0,3573)
CRHIPP	3,7819 (0,5578)	3,6922 (0,004)	3,8155 (0,3709)	3,7371 (0,3498)
CLHIPP	3,4615 (0,4312)	3,3602 (0,3958)	3,6854 (80,3086)	3,3262 (0,4398)

TBV= Gesamtgehirnvolumen; RAMY= Amygdalavolumen rechts; LAMY= Amygdalavol. links; CRAMY= korrigiertes Amygdalavol. re; CLAMY= korr. Amygdalavol. li.; RHIPP= Hippocampusvolumen rechts; LHIPP= Hippocampusvol. links; CRHIPP= korr. Hippocampusvol. re; CLHIPP= korr. Hippocampusvol. li.; BPD= Borderline Persönlichkeitsstörung; ADHD= Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung;

4 DISKUSSION

In der vorliegenden Studie wurden Strukturen des medialen Temporallappens bei BPD-Patientinnen, ADHD-Patienten und gesunden Kontrollen untersucht. Es handelt sich um die erste Studie, die das Volumen von Hippocampus und Amygdala von BPD-Patienten und ADHD-Patienten miteinander vergleicht.

Mit dieser Studie konnte die zuvor schon von Driessen *et al.* (2000) beschriebene Volumenreduktion von Amygdala und Hippocampus bei BPD-Patienten bestätigt werden. Ergänzend zeigte sich eine kleinere rechte Amygdala bei BPD-Patienten im Vergleich zu ADHD-Patienten. Ein weiterer Befund sind die deutlich kleineren Hippocampi von BPD-Patienten gegenüber denen der ADHD-Patienten.

Bevor die Befunde diskutiert werden, zunächst noch einige Anmerkungen zu methodischen Aspekten und Einschränkungen dieser Studie.

4.1 Methoden

4.1.1 Auswahl von Patienten und Kontrollen

Die vorliegende Studie ist eine retrospektive Studie und umfasst Patienten, die seit August 1998 in der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Freiburg aufgenommen wurden. Alle BPD-Patienten wurden von einem erfahrenen Team von Psychiatern mit Hilfe des Structured Interview for DSM-IV Personality Disorders (SCID-II) diagnostiziert. Keine der BPD-Patientinnen wurde aktuell medikamentös behandelt und alle erfüllten sowohl die DSM-IV als auch die DIB-R-Kriterien für Borderline Persönlichkeitsstörung (Zanarini *et al.*, 1991). Patienten mit der Diagnose Schizophrenie, Bipolare Störung, Lernbehinderung, Substanzmissbrauch innerhalb der letzten sechs Monate oder aktueller Anorexia nervosa sowie Major Depression wurden ausgeschlossen. Die ADHD-Patienten wurden ebenfalls von einem Psychiater diagnostiziert und erfüllten alle die DSM-IV- und die Wender-Kriterien. Auch in dieser Gruppe galt eine aktuelle medikamentöse Therapie, weitere Achse-I-Diagnosen und/oder eine aktuelle positive Diagnose der Achse II als Ausschlusskriterium.

Aufgrund der strengen Ein- und Ausschlusskriterien wurde nur eine kleine Anzahl von Patienten in der Studie zugelassen. Die Tatsache, dass nur nichtmedizierte Patienten in die Studie aufgenommen wurden, machte das Einbeziehen entsprechender Fallzahlen schwierig. Es wurden jeweils zehn Patienten und 15 Kontrollen untersucht. Aufgrund

von Problemen bei der Datenakquisition (Klaustrophobie = 2, mangelnde Datenqualität aufgrund eines hohen Hintergrundrauschens = 4, Bewegungsartefakte = 2, Datensatz lag als 32-MBits Version vor und konnte nicht reformatiert werden = 1) konnten letztendlich nur 14 Patienten und 12 Kontrollen in die endgültige Analyse mit eingeschlossen werden. Dass hier weibliche BPD-Patienten und männliche ADHD-Patienten untersucht und verglichen wurden, spiegelt im Wesentlichen das Geschlechtsverhältnis der beiden Krankheitsbilder wieder. Gesunde Kontrollen und die Gruppen der BPD- sowie ADHD-Patienten unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich Alter und Geschlecht.

4.1.2 MRT- Datenakquisition

Die zentrale Fragestellung der Studie war, ob bei den beiden Patientengruppen eine Volumenveränderung gegenüber der gesunden Kontrollgruppe vorliegt. Und inwieweit sich die Volumina von Hippocampus und Amygdala der beiden Patientengruppen untereinander unterscheiden. Für die Messungen war das Vorliegen geeigneter 3D-MR-Datensätze notwendig. Die Akquisition der Datensätze folgte jeweils dem gleichen standardisierten MRT-Protokoll, so dass die MRT-Daten verglichen werden konnten. Die dreidimensionalen Daten wurden so rekonstruiert, dass die koronaren Schichtbilder rechtwinklig zur Längsachse des Hippocampus ausgerichtet waren. Dadurch konnten Teil-Volumeneffekte im medialen Temporallappen minimiert werden (Watson *et al.*, 1997). Um eine größtmögliche Reliabilität zu ermöglichen, wurden die Daten auf eine Voxelgröße von 0,96 x 0,96 x 0,96 mm reformatiert. Außerdem wurden sie bezüglich des Kontrastes optimiert.

4.1.3 Validität und Reliabilität der Volumetrie

Die volumetrische Auswertung der Datensätze erfolgte nach dem etablierten Messalgorithmus von Watson *et al.* (1992). Die beteiligten Personen waren geblendet in Hinblick auf die Gruppenzugehörigkeit der Patienten. Die MR- Volumetrie kommt seit mehr als zehn Jahren zum Einsatz. Sie dient der Routineabklärung visuell nicht eindeutig beurteilbarer Hippocampussklerosen (Jack *et al.*, 1989) und wurde u.a. von Lee *et al.* (1995) validiert. Die Volumetrie der Amygdala zählt noch nicht zur klinischen Routinediagnostik, kann aber die Sensitivität der Hippocampusvolumetrie bei der Detektion eines epileptogenen Fokus erhöhen (Watson *et al.*, 1997).

Bezüglich der Reliabilität verschiedener Messungen gibt es in der Literatur unterschiedliche Angaben. Neben dem in dieser Studie verwendeten ICC wird die

durchschnittliche Abweichung zweier Messungen in Prozent vom Mittelwert, der Variationskoeffizient, ausgedrückt als Prozent Standardabweichung des mittleren Volumens und Pearson's Korrelationskoeffizient verwendet.

Der ICC ist ein konservatives Maß, er kann nur dann einen Wert von 1,0 erhalten, wenn die beiden Messungen identisch sind. Pearsons's Korrelationskoeffizient hingegen kann schon 1,0 betragen, wenn die zweite Messung eine Gerade ist, auch wenn z.B. alle Werte größer oder kleiner sind als in der ersten Messreihe. Die Meinungen, wie hoch der ICC sein muss, damit die Messung reliabel ist, differieren.

Bezüglich der Hippocampusvolumetrie werden meist hohe Reliabilitäten angegeben, bei der Amygdalavolumetrie hingegen variieren die Angaben. Zum einen hängt dies damit zusammen, dass von den technischen Parametern wie Datenakquisition oder Schichtdicke die Abgrenzbarkeit der einzelnen Strukturen abhängt. Zum anderen gibt es unterschiedliche Methoden den ICC zu berechnen (Streiner u. Norman 1995; Bühl u. Zöfel, 1995). Außerdem wird in der Literatur kein einheitliches Messprotokoll verwendet, was sich besonders bei der Messung der Amygdala bemerkbar macht. Die anatomischen Grenzen der Amygdala sind nicht so klar wie die des Hippocampus und hängen sehr stark vom definierten Messbereich ab.

Ein weiterer Faktor ist die Streuung innerhalb der zu untersuchenden Gruppe. Wiederholte Messungen einer Studiengruppe mit einer großen Varianz führen zu höheren ICC- Werten als Messungen einer Gruppe mit sehr ähnlichen Volumina (Streiner u. Norman, 1995). Watson *et al.* (1992) geben einen ICC von 0,88 bis 0,99 an. Diese Werte stimmen mit denen in dieser Studie erhobenen (0,87 bis 0,97) gut überein.

4.2 MRT-Befunde

4.2.1 Gehirnvolumen

Die Unterschiede der Gehirnvolumina in den einzelnen Gruppen waren nicht signifikant. Insbesondere männliche und weibliche Kontrollen wiesen keine Unterschiede ihres Gehirnvolumens auf. Es zeigte sich, dass das Gehirnvolumen der BPD-Patienten 11 % kleiner ist als das der weiblichen Kontrollen ($p = 0,225$) und 13 % kleiner als das der männlichen Kontrollen ($p = 0,076$). Gegenüber den ADHD-Patienten ergab sich bei den BPD-Patienten eine Volumenreduktion von 10 % ($p = 0,328$).

Da die in dieser Studie gemessenen kleineren Gehirnvolumina der BPD-Patientinnen im Vergleich zu den anderen Gruppen allesamt kein Signifikanzniveau erreichten, sind die Ergebnisse dieser Studie mit denen von Driessen *et al.* (2000) konkordant.

Kritisch anzumerken ist an dieser Stelle die unterschiedliche Art und Weise, mit der das Gesamthirnvolumen gemessen wurde. In der vorliegenden Studie wurde das Hirnvolumen halb automatisch mit der "region growing"-Funktion gemessen, d.h. die Grenzlinie wurde direkt auf der Kortexoberfläche, bis in die einzelnen Sulci hinein, gezogen. Driessen *et al.* (2000) hingegen zogen die Grenzlinie manuell an der Grenze zwischen Gehirn und Liquor. Allerdings unterstützen unsere Ergebnisse die von Lyoo *et al.* (1998), die bei BPD-Patienten einen kleineren Frontallappen feststellten.

Weiter zu untersuchen wäre, inwieweit die hier gemessene Tendenz zur Volumenreduktion einer globalen Gehirnatrophie entspricht, oder ob sich diese Volumenreduktion aufgrund einer isolierten Lappenatrophie, wie sie von Lyoo *et al.* (1998) festgestellt wurde, ergibt. Ferner müsste man differenzierter untersuchen, ob die Volumenreduktion eher auf einer Abnahme der Grauen oder Weißen Substanz beruht.

Anhand eines größeren Patientenkollektivs wäre nochmals zu untersuchen, ob sich der Trend hin zu einem kleineren Gehirnvolumen bei BPD-Patientinnen tatsächlich bestätigt, denn Untersuchungen mit kleinen Fallzahlen bergen die Gefahr eines Fehlers 2. Art (β -Fehler) und einer zu geringen Power ($1 - \text{Irrtumswahrscheinlichkeit } \beta$). D.h. der beobachtete Effekt existiert tatsächlich, obwohl das Ergebnis der Stichprobe als "nicht signifikant" bezeichnet wird (Harms, 1998).

Die Gruppe der ADHD-Patienten zeigte im Vergleich zu den männlichen Kontrollen eine Volumenreduktion von 4 %. Dies war jedoch ebenfalls nur ein Trend und erreichte kein Signifikanzniveau ($p = 0,895$). Es steht aber in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Castellanos *et al.* (1996). In einer Studie mit 57 ADHD-Patienten, allerdings im Alter von 8-15 Jahren, fanden Castellanos und Mitarbeiter eine Reduktion des Gehirnvolumens von 4,7 %.

4.2.2 Hippocampusvolumen

In der vorliegenden Studie wurde das Hauptaugenmerk auf die volumetrische Analyse von Hippocampus und Amygdala gelegt, da den beiden zentralen Strukturen des medialen Temporallappens eine wichtige Stellung zukommt.

Sowohl die Borderline Patientinnen verglichen mit den weiblichen Kontrollen als auch die ADHD-Patienten verglichen mit den männlichen Kontrollen unterschieden sich

nicht in Bezug auf das Hippocampusvolumen. Außerdem gab es bei den gesunden Kontrollen keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern. Diese Tatsache zusammen mit den gleichen Gehirnvolumina der beiden Geschlechter innerhalb der Kontrollgruppe rechtfertigt hier den Vergleich von BPD-Patientinnen und ADHD-Patienten.

Die Ergebnisse der BPD-Patienten zeigen im Gegensatz zu der Volumenreduktion von 16 % bei Driessen *et al.* (2000) keine Volumenveränderung des Hippocampus.

Vergleicht man die Hippocampusvolumina der BPD- und ADHD-Patienten ergibt sich Folgendes: das Volumen des rechten Hippocampus ist bei den BPD-Patienten kleiner als bei den ADHD-Patienten (- 11,5 %; $p = 0,047$). Die Volumenminderung des linken Hippocampus bei BPD-Patienten verglichen mit den ADHD-Patienten beträgt 15,8 % ($p = 0,006$).

Wie ist dieses Ergebnis zu werten? Mega *et al.* (1997) schlugen in ihrer Übersichtsarbeit vor, mehr symptom- als diagnoseorientiert nach morphologischen Substraten bestimmter psychiatrischer Symptome zu suchen. D.h., dass BPD- und ADHD-Patienten mit ihren zum Teil gemeinsamen Symptomen entsprechend konsistente morphometrische Befunde aufweisen müssten. Die in dieser Studie gefundenen Resultate der Hippocampusvolumetrie widersprechen dieser These und zeigen, dass eine Volumenreduktion des Hippocampus kein Substrat von Symptomen wie emotionale Instabilität, Impulsivität usw. ist.

Die kleineren Hippocampi der BPD- Patienten sind also eher auf die kindlichen Traumata und den damit einhergegangenen Stress zurückzuführen. Zumal verkleinerte Hippocampi bei verschiedenen psychiatrischen Krankheitsbildern beobachtet wurden.

Vergleicht man die Ergebnisse mit Studien, die mit PTSD-Patienten durchgeführt wurden, so werden unsere Ergebnisse von Bremner *et al.* (1995) gestützt. Allerdings handelt es sich hierbei um Untersuchungen an männlichen Kriegsveteranen. Gurvits *et al.* (1996) untersuchten ebenfalls männliche Kriegsveteranen und stellten, wie Driessen *et al.*, eine beidseitige Volumenreduktion fest. Stein *et al.* (1997) sowie Bremner *et al.* (1997) kamen zu ganz anderen Ergebnissen. Die Gruppe um Stein untersuchte Frauen, welche anamnestisch einen sexuellen Missbrauch in der Kindheit angaben. Hier wurde eine linksseitige Volumenreduktion konstatiert. Einschränkungen bei der Beurteilung dieser Ergebnisse müssen allerdings gemacht werden, da bei einigen Mitgliedern dieser Studie Alkoholabusus vorlag und dies zu einer globalen Volumenabnahme des Gehirns führen kann.

Bremner *et al.* (1997) haben bei einer gemischt geschlechtlichen Gruppe von Patienten mit PTSD ebenfalls eine linksseitige Volumenabnahme (12 %) festgestellt.

Alle genannten Studien kamen zu dem Ergebnis einer Volumenabnahme des Hippocampus. Dies legt nahe, dass Stress aufgrund von Missbrauch oder anderen psychologischen Traumata zu einer Atrophie des Hippocampus führt. Eine weitere denkbare Erklärung wäre, dass kleinere Hippokampi einen prädisponierenden Faktor darstellen, nach gewissen Traumata entsprechende psychische Störungen zu entwickeln. Inwieweit genetische Aspekte bei der Entwicklung kleinerer Hippokampi eine Rolle spielen, sollte in Zukunft Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

4.2.3 Amygdalavolumen

Der Hauptbefund der vorliegenden Studie besteht in einer signifikanten Volumenreduktion der Amygdala von BPD-Patienten gegenüber den weiblichen Kontrollen. Rechts fand sich eine Abnahme des mittleren Amygdalavolumens von 22,6 % ($p = 0,023$), auf der linken Seite betrug die mittlere Volumenreduktion 20,8 % ($p = 0,026$).

Driessen *et al.* (2000) fanden, in der bisher einzigen Studie mit BPD-Patienten, ähnliche Ergebnisse. Bei ihnen waren die Befunde allerdings weniger stark ausgeprägt. Sie beschrieben eine Volumenreduktion der Amygdala von 7,6 %.

Wie sind die Ergebnisse der vorliegenden Studie nun zu werten? Zunächst einmal muss man die Möglichkeit eines falsch positiven Ergebnisses in Betracht ziehen. Auch hier wäre die Untersuchung anhand einer größeren Fallzahl zu wiederholen, um die Power zu erhöhen.

Trotzdem konnten die Ergebnisse von Driessen und Kollegen (2000) bestätigt werden, was tatsächlich die Hypothese der stressinduzierten Volumenreduktion nahe legt.

Da ein reduziertes Amygdalavolumen nicht nur bei BPD-Patienten, sondern auch bei Patienten mit Temporallappenepilepsie und affektiv-aggressiven Episoden gefunden (Tebartz van Elst *et al.*, 2000) wurde, ist das reduzierte Amygdalavolumen *prima vista* nicht BPD-spezifisch. In weiteren Studien sollten verschiedene Substrukturen, auch des Orbitofrontal-, Dorsolateral- und Präfrontalkortex, gleichzeitig gemessen werden. Hier ließen sich dann eventuelle BPD-typische Konstellationen der Einzelvolumina aufdecken.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die Borderline Persönlichkeitsstörung ist gekennzeichnet durch Impulsivität, aggressives und autoaggressives Verhalten sowie emotionale Instabilität. Ähnliches gilt auch für die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung des Erwachsenenalters, deren Hauptsymptome neben Mangel an Aufmerksamkeit und Überaktivität die emotionale Instabilität und Impulsivität sind. Nach dem derzeitigen Kenntnisstand ist die Ätiologie beider Erkrankungen nicht vollständig geklärt.

Der Temporallappen und das Limbische System spielen eine zentrale Rolle beim Verarbeiten emotionaler Stimuli sowie dem Generieren von Emotionen. Ergebnisse verschiedener Studien deuten darauf hin, dass morphologische Veränderungen des Limbischen System, insbesondere der Amygdala und des Hippocampus, ein mögliches Korrelat der emotionalen Instabilität und Impulsivität darstellen.

In der vorliegenden Studie wurden zunächst mit Hilfe eines 2T Magnetresonanztomographen 3D-Datensätze von 8 BPD-Patientinnen, 7 ADHD-Patienten und 12 passenden Kontrollen akquiriert. Dann wurden die Hippocampus-, Amygdala- und Gehirnvolumina gemessen und verglichen.

Als Hauptbefund zeigte sich dabei eine signifikante Volumenreduktion (- 22 %) der Amygdala von BPD-Patientinnen gegenüber den weiblichen Kontrollen. Außerdem waren die Hippocampi der BPD-Patientinnen 16 % ($p = 0,006$) kleiner als die der ADHD-Patienten.

Die Ergebnisse zeigen, dass die kleineren Hippocampus- und Amygdalavolumina kein anatomisches Korrelat emotionaler Instabilität und Impulsivität sind. Dies legt nahe, dass die Volumenreduktion einzelner Gehirnstrukturen einen recht unspezifischen Befund im Rahmen neuropsychiatrischer Erkrankungen darstellt. In weiteren Studien sollten verschiedene Substrukturen, auch des Orbitofrontal-, Dorsolateral- und Präfrontalkortex, gleichzeitig gemessen werden. Hier ließen sich dann eventuell symptom-spezifische Konstellationen der Einzelvolumina aufdecken.

6 LITERATUR

Barkley R.A., Fischer M., Smallish L., Fletcher K. (2002) The persistence of attention-deficit/hyperactivity disorder into young adulthood as a function of reporting source and definition of disorder. *J Abnorm Psychol* 111(2): 279- 289

Berger M. (Hrsg). (2000) *Psychiatrie und Psychotherapie*. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore.

Biederman J., Newcorn J., Spencer T., Wilens T., Normal D., Lapey K.A., Mick E., Lehmann B.K., Doyle A. (1993) Patterns of psychiatric comorbidity, cognition, and psychosocial functioning in adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Am J Psychiatry* 150: 1792- 1798

Bremner J.D., Randall P., Scott T.M., Bronen R.A., Seibyl J.P., Southwick S.M., Delaney R.C., McCarthy G., Charney D.S., Innis R.B. (1995) MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 152(7): 973- 981

Bremner J.D., Randall P., Vermetten E., Staib L., Bronen R.A., Mazure C., Capelli S., McCarthy G., Innis R.B., Charney D.S. (1997) Magnetic resonance imaging-based measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse- a preliminary report. *Biol Psychiatry* 41(1): 23- 32

Bühl A., Zöfel P. (1995) *SPSS für Windows Version 6.1 Praxisorientierte Einführung in die moderne Datenanalyse. 2., überarb. und erweiterte Auflage*. Addison-Wesley, Bonn, Paris, Reading, Mass. u.a.

Castellanos F.X., Giedd J.N., Marsh W.L., Hamburger S.D., Vaituzis A.C., Dickstein D.P., Sarfatti S.E., Vauss Y.C., Snell J.W., Lange N., Daysen D., Krain A.L., Ritchie G.F., Rajapakse J.C., Rapoport J.L. (1996) Quantitative Brain Magnetic Resonance Imaging in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Arch Gen Psychiatry* 53: 607- 616

Castellanos F.X., Lee P.P., Sharp W., Jeffries N.O., Greenstein D.K., Clasen L.S., Blumenthal J.D., James R.S., Ebens C.L., Walter J.M., Zijdenbos A., Evans A.C., Giedd J.N., Rapoport J.L. (2002) Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA* 288(14): 1740- 8

Cendes F., Leproux F., Melanson D., Ethier R., Evans A., Peters T., Andermann F. (1993) MRI of amygdala and hippocampus in temporal lobe epilepsy. *J Comp Ass Tomography* 17: 206- 210.

Castaneda R., Franco H. (1985) Sex and ethnic distribution of borderline personality disorder in an inpatient sample. *Am J Psychiatry* 142(10): 1202- 3

Cloninger T.R., Svrakic D.M., Przybeck T.R. (1993) A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry* 50: 975- 990

Corkum P., Rimer P., Schachar R. (1999) Parental Knowledge of Attention- Deficit Hyperactivity Disorder and Opinions of Treatment Options: Impact on Enrolment and Adherence to a 12-Month Treatment Trial. *Can J Psychiatry* 44: 1043- 1048.

Corrigan F.M., Davidson A., Heard H. (2000) The role of dysregulated amygdalic emotion in borderline personality disorder. *Medical Hypotheses*. 54(4):574- 579

De la Fuente J.M., Goldman S., Stanus E., Vizuete C., Morlan I., Bobes J., Mendlewicz J. (1997) Brain glucose metabolism in borderline personality disorder. *J Psychiat Res* 31(5): 531- 541

De la Fuente J.M., Tugendhaft P., Mavroudakis N. (1998) Electroencephalographic abnormalities in borderline personality disorder. *J Psychiat Res* 77: 131- 138

Driessen M., Herrmann J., Stahl K., Zwaan M., Meier S., Hill A., Osterheider M., Petersen D. (2000) Magnetic Resonance Imaging Volumes of the Hippocampus and the Amygdala in Women With Borderline Personality Disorder and Early Traumatization. *Arch Gen Psychiatry* 57:1115- 1122.

- Drews U. (1993) Taschenatlas der Embryologie. Thieme Verlag, Stuttgart, New York.
- Duus P. (1995) Neurologisch-topische Diagnostik: Anatomie, Physiologie, Klinik. 6. überarb. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart, New York.
- Duvernoy H.M. (1988) The Human Hippocampus. An Atlas of Applied Anatomy. J. F. Bergmann Verlag, München
- Duvernoy H.M. (1999) The Human Brain-Surface, Blood Supply, and Three Dimensional Sectional Anatomie. 2. Auflage, Springer-Verlag, Wien, New York.
- Ebert D., Hesslinger B. (2000) Forensische Beurteilung der ADS/ADHS des Erwachsenenalters. *Psycho* 26: 225- 228.
- Ebert D., Loew T. (2001) Psychiatrie systematisch. 4. Auflage, UNI- MED Verlag AG, Bremen.
- Egger J., Stoller A., McEwen L.M. (1992) Controlled trial of hyposensitisation in children with food-induced hyperkinetic syndrome. *Lancet* 339: 1150- 1153
- Elliot H. (2002) Attention deficit hyperactivity disorder in adults: a guide for the primary care physician. *South Med J* 95(7): 736- 742
- Figuroa E., Silk K.R. (1997) Biological implications of childhood sexual abuse in borderline personality disorder. *J Person Dis* 11(1): 71- 92
- Filipek P.A., Semrid-Clikeman M., Steingard R.H., Renschaw P.F., Kennedy D.N., Biederman J. (1997) Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention-deficit hyperactivity disorder with normal control. *Neurology* 48(3). 589- 601
- First M.B., Spitzer R.L., Gibbon M., Williams J.B. (1997) The Structured Clinical Interview for DSM-III-R Personality Disorders (SCID-II): I. Description. *J Person Dis* 9.

Ford J.D., Racusin R., Ellis C.G., Daviss W.B., Reiser J., Fleischer A., Thomas J. (2000) Child maltreatment, other trauma exposure, and posttraumatic symptomatology among children with oppositional defiant and attention deficit hyperactivity disorders. *Child Maltreat* 5(3): 205- 217

Fossati A., Novella L., Donati D., Donini M., Jaffei C. (2002) History of childhood attention deficit/hyperactivity disorder symptoms and borderline personality disorder: a controlled study. *Compr Psychiatry* 43(5): 369- 77

Free S.L., Bergin P.S., Fish D.R., Cook M.J., Shorvon S.D., Stevens J.M. (1995) Methods for Normalization of Hippocampal Volumes Measured with MR. *Am J Neuroradiol* 16: 637- 643.

Freyberger H.J., Dilling H. (Hrsg.) (1993) Fallbuch Psychiatrie. 1. Auflage, Verlag Hans Huber Bern, Göttingen, Toronto, Seattle.

Goldman S.J., D'Angelo E.J., DeMaso D.R., Mezzacappa E. (1992) Physical and sexual abuse histories among children with borderline personality. *Am J Psychiatry* 149(12): 1723- 1726

Gurvits T.V., Shenton M.E., Hokama H., Ohta H., Lasko N.B., Gilbertson M.W., Orr S.P., Kikinis R., Jolesz F.A., McCarley R.W., Pitman R.K. (1996) Magnetic resonance imaging study of hippocampal volume in chronic, combat- related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 40(11): 1091- 1099

Harms V. (1998) Biomathematik, Statistik und Dokumentation. 7. überarb. Auflage Harms Verlag

Herman J.L., Perry J.C., van der Kolk B.A. (1989) Childhood trauma in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 146(4): 490- 495

Herpertz S.C., Dietrich T.M., Wenning B., Krings T., Erberich S.G., Willmes K., Thron A., Sass H. (2001) Evidence of abnormal amygdala functioning in borderline personality disorder: a functional MRI study. *Biol Psychiatry* 50(4): 292- 298

Hesslinger B., Tebartz van Elst L., Henning J., Ebert D. (2001) Attention-deficit disorder in adults with or without hyperactivity: Where is the difference? A study in humans using short echo (1)H-magnetic resonance spectroscopy. *Neurosci Lett* 304(1-2): 117- 9

Jack C.R.J., Twomey C.K., Zinsmeister A.R., Sharbrough F.W., Petersen R.C., Cascino G.D. (1989) Anterior Temporal Lobes and Hippocampal Formations: Normative Volumetric Measurements from MR Images in Young Adults. *Radiology* 172: 549- 554

Kandel E.R., Schwartz J.H., Jessell T.M. (Hrsg). (1995) Neurowissenschaften. Eine Einführung. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, Oxford.

Kates W.R., Frederise M., Mostofsky S.H., Folley B.S., Cooper K., Mazur- Hopkins P., Kofman O., Singer H.S., Denckla M.B., Pearlson G.D., Kaufmann W.E. (2002) MRI parcellation of the frontal lobe in boys with attention deficit hyperactivity disorder or Tourette syndrome. *Psychiatry Res* 116(1- 2): 63- 81

Kernberg O.F. (1983) Borderline-Störungen und pathologischer Narzißmus. 1. Auflage, Suhrkamp Verlag Frankfurt.

Krause K.-H., Krause J., Trott G.-E. (1998) Das hyperkinetische Syndrom (Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung) des Erwachsenenalters. *Nervenarzt* 69: 543- 556

Lemieux L., Liu R.S.N., Duncan J.S. (2000) Hippocampal and cerebellar volumetry in serially acquires MRI volume scans. *Mag Reson Imag* 18: 1027- 1033

Lou H.C., Henriksen L., Bruhn P. (1984) Focal cerebral hypoperfusion in children with dysphasia and/or attention deficit disorder. *Arch Neurology* 41: 825- 829

Lou H.C., Henriksen L., Bruhn P., Borner H., Nielsen J.B. (1989) Striatal dysfunction in attention deficit and hyperkinetic disorder. *Arch Neurology* 46: 48- 52

- Lucas P.B., Gardner D.L., Cowdry R.W., Pickar D. (1989) Cerebral structure in borderline personality disorder. *Psych Res* 27(2): 111- 115
- Lyoo I.K., Han M.H., Cho D.Y. (1998) A brain MRI study in subjects with borderline personality disorder. *J Affect Disord* 50(2-3): 235- 243
- Mannuzza S., Klein R.G., Bessler A., Malloy P., LaPadula M. (1998) Adult Psychiatric Status of Hyperactive Boys Grown Up. *Am J Psychiatry* 155: 493- 498.
- Mega M.S., Cummings J.L., Salloway S., Malloy P. (1997) The Limbic System: An Anatomic, Phylogenetic, and Clinical Perspective. *J Neuropsych* 9(3): 315- 330.
- Nauta W.J.H., Feirtag M. (1990) Neuroanatomie: Eine Einführung. Spektrum-der-Wissenschaft-Verlagsgesellschaft, Heidelberg
- Ogata S.N., Silk K.R., Goodrich S., Lohr N.E., Westen D., Hill E.M. (1990) Childhood sexual and physical abuse in adult patients with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 147(8): 1008- 1013
- Overmeyer S., Ebert D. (1999) Die hyperkintische Störung im Jugend- und Erwachsenenalter. *Dt Ärztebl* 96: A 1275- 1278
- Paris J. (1996) Cultural factors in the emergence of borderline pathology Psychiatry. [see comments] *Psychiatry*. 59(2): 185-192
- Rinne T., Westenberg H.G., den Boer J.A., van den Brink W. (2000) Serotonergic blunting to meta-chlorophenylpiperazine (m-CPP) highly correlates with sustained childhood abuse in impulsiv and autoaggressive female borderline patients. *Biol Psychiatry*. 47(4): 548- 556
- Rogeness G.A., Jacors M.A., Pliska S.R. (1992) Neurochemistry and child and adolescent psychiatry. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 31: 765- 781

Rohen, J.W. (2001) Funktionelle Neuroanatomie. 6. Auflage, Schattauer Verlag, Stuttgart.

Rollnik J.D., Schneider U., Wedegaertner F., Huber T.J., Emrich H.M. (2001) Uncommon self-mutilation in a borderline personality disorder patient. *Aust N Z J Psychiatry* 35(1): 133- 4

Russ M.J., Campbell S.S., Kakuma T., Harrison K., Zanine E. (1999) EEG theta activity and pain insensitivity in self-injurious borderline patients. *Psych Res* 89(3): 201- 14

Sabo A.N. (1997) Etiological significance of associations between childhood trauma and borderline personality disorder: conceptual and clinical implications. *J Personal Disord* 11(1): 50- 70

Sapolsky R.M., Uno H., Rebert C.S., Finch C.E. (1990) Hippocampal damage associated with prolonged glucocorticoid exposure in primates. *J Neurosci* 10(9): 2897- 2902

Saß H., Wittchen H.-U., Zaudig M. (1998) Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen DSM-IV: übersetzt nach der vierten Auflage des Diagnostic and statistical manual of mental disorders der American Psychiatric Association. 2., verb. Auflage, Hogrefe-Verlag, Göttingen, Bern, Toronto, Seattle.

Schachter H.M., Pham B., King J., Langford S., Moher D. (2001) How efficacious and safe is short-acting methylphenidate for the treatment of attention-deficit disorder in children and adolescents? A meta-analysis. *CMAJ* 165(11): 1475- 1488

Shearer S.L., Peters C.P., Quaytman M.S., Ogden R.L. (1990) Frequency and correlates of childhood sexual and physical abuse histories in adult female borderline inpatients. *Am J Psychiatry* 147(2): 214- 216

Stein M.B., Koverola C., Hanna C., Torchia M.G., McClCarthy B. (1997) Hippocampal volume in women victimized by childhood sexual abuse. *Psychol Medicine*. 27:951- 959.

Stein-Behrens B.A., Lin W.J., Sapolsky R.M. (1994) Physiological elevations of glucocorticoids potentiate glutamate accumulation in the hippocampus. *J Neurochem* 63(2): 596- 602

Stone M.H. (1994) Characterologic subtypes of the borderline personality disorder. Within a note on prognostic factors. *Psychiatric Clinics of North America*. 17(4): 773-84

Stoppe G., Hentschel F., Munz D.L. (Hrsg) (2000) Bildgebende Verfahren in der Psychiatrie. 1. Auflage Thieme Verlag, Stuttgart, New York.

Streiner D.L., Norman G.R. (1995) From health measurements scales. A practical guide to their development and use. 2 ed. Oxford Medical Publications, London.

Swanson J.M., Sunohara G.A., Kennedy J.L., Regino R., Fineberg E., Wigal T., Lerner M., Williams L., La Hoste G.J., Wigal S. (1998) Association of the dopamine D4 (DRD4) gene with a refined phenotype of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a family-based approach. *Mol Psychiatry* 3: 38- 41

Taylor E. (1994) Syndromes of Attention Deficit and Overactivity. In: Rutter M., Taylor E., Hersov L. (Ed.) *Child and Adolescent Psychiatry-Modern Approaches*, 3rd ed. Blackwell Science Ltd. Oxford, London, Edinburgh, Cambridge, Victoria.

Tebartz van Elst L., Woermann F.G., Lemieux L., Trimble M.R. (1999) Amygdala Enlargement in Dysthymia -A Volumetric Study of Patients with Temporal Lobe Epilepsy. *Biol Psychiatry* 46:1614-1623

Tebartz van Elst L., Woermann F.G., Lemieux L., Thompson P.J., Trimble M.R. (2000) Affective aggression in patients with temporal lobe epilepsy. A quantitative MRI study of the amygdala. *Brain* 123: 234- 243

Timmermann I.G.H., Emmelkamp P.M.G. (2001) The relationship between traumatic experiences, dissociation and Borderline Personality Pathology among male forensic patients and prisoners. *J Personality Dis* 15(2): 136- 149

Uno H., Tarara R., Else J.G., Suleman M.A., Sapolsky R.M. (1989) Hippocampal damage associated with prolonged and fatal stress in primates. *J Neurosci* 149(3): 1705-1711

Verkes R.J., Van der Mast R.C., Kerkhof A.J., Fekkes D., Hengeveld M.W., Van Kempen G.M. (1998) Platelet serotonin, monoamine oxidase activity, and [³H]paroxetine binding related to impulsive suicide attempts and borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 43(10): 740- 6.

Ward M.F., Wender P.H., Reimherr F.W. (1993) The Wender Utah Rating Scale: an aid in the retrospective diagnosis of childhood attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 150: 885- 890

Watson C., Andermann F., Gloor P., Jones- Gotman M., Peters T., Evans A., Olivier A., Melanson D., Leroux G. (1992) Anatomic basis of amygdaloid and hippocampal volume measurement by magnetic resonance imaging. *Neurology* 42: 1743- 1750.

Watson C., Jack C.R., Cendes F. (1997) Volumetric Magnetic Resonance Imaging- Clinical Applications and Contributions to the Understanding of Temporal Lobe Epilepsy. *Arch Neurol* 54: 1521- 1531

Weinstein D., Staffelbach D., Biaggio M. (2000) Attention-deficit hyperactivity disorder and posttraumatic stress disorder: differential diagnosis in childhood sexual abuse. *Clin Psychol Rev* 20(3): 359- 378

Weiss M., Zelkowitz P., Feldman R.B., Vogel J., Heyman M., Paris J. (1996) Psychopathology in offspring of mothers with borderline personality disorder: a pilot study. *Can J Psychiatry* 41(5): 285- 90

Wender P.H. (1971) Minimal brain dysfunction in children. Wiley, New York

Wender P.H., Reimherr F.W., Wood D.R. (1981) Attention deficit disorder ("minimal brain dysfunction") in adults: a replication study of diagnosis and drug treatment. *Arch Gen Psychiatry* 38: 449- 456

Wender P.H. (2000) Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHD) im Erwachsenenalter. *Psycho* 26: 190- 198

Widinger T.A., Weissman M.M. (1991) Epidemiology of borderline personality disorder. *Hospital & Community Psychiatry* 42(10): 1015- 1021

Wiemann K. (Dt. Bearb.) MSD Sharp & Dohme GmbH (Hrsg.) (1988) MSD-Manual der Diagnostik und Therapie. 4. Auflage, Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore

Woermann F.G., Tebartz van Elst L., Koepp M.J., Free S.L., Thompson P.J., Trimble M.R., Duncan J.S. (2000) Reduction of frontal neocortical grey matter associated with affective aggression in patients with temporal lobe epilepsy: an objective voxel by voxel analysis of automatically segmented MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68:162- 169

Zanarini M.C., Frankenburg F.R., Dubo E.D., Sickel A.E., Trikha A., Levin A., Reynolds V. (1998a) Axis II comorbidity of borderline personality disorder. *Comp Psychiatry* 39(5): 296- 302

Zanarini M.C., Frankenburg F.R., Dubo E.D., Sickel A.E., Trikha A., Levin A., Reynolds V. (1998b) Axis I comorbidity of borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 155(12): 1733- 1739

Zanarini M.C., Gunderson J.G., Frankenburg F.R., Chauncey D.L., Glutting J.H. (1991) The face validity of the DSM-III and DSM-III-R criteria sets for borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 148: 870- 874

Zanarini M.C., Williams A.A., Lewis R.E., Reich R.B., Soledad C.V., Marino M.F., Levin A., Young L., Frankenburg F.R. (1997) Reported pathological childhood experience associated with the development of borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 154(8): 1101- 1106

Zappitelli M., Pinto T., Grizenko N. (2001) Pre-, peri-, and postnatal trauma in subjects with attention-deficit hyperactivity disorder. *Can J Psychiatry* 46(6): 542- 548

7 LEBENS LAUF

PERSÖNLICHE ANGABEN

Emanuel Valentin Geiger

Geburtsdatum: 29.05.1974
 Geburtsort: Heidelberg
 Familienstand: ledig
 Eltern: Matthias Ludwig Geiger, Schreinermeister
 Eva Maria Geiger, Krankenschwester
 Geschwister: Anna Lea Geiger, Krankenschwester
 Josepha Elisa Geiger, Kinderkrankenschwester

SCHULBILDUNG

1981-1985 Freie Waldorfschule Marburg
 1985-1994 Freie Waldorfschule Frankfurt/Main
 16.06.1994 Abitur

ZIVILDienst

08/1994- 10/1995 Friedrich-Husemann-Klinik, Fachklinik für Psychiatrie und Neurologie, Buchenbach

STUDIUM

10/1995 Beginn des Medizinstudiums an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
 19.03.99 Physikum
 22.03.01 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
 26.03.02 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
 08.05.03 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

FAMULATUREN

8/1999 Abteilung für Gastroenterologie, Klinikum Darmstadt, Leitung: Prof. Dr. med. Wietholtz
 3/2000 Praxis Dr. med. R. Gellert, Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapie, Freiburg

8/2001	Abteilung für Kinderorthopädie, Orthopädisches Spital Speising/Wien, Leitung: Prof. Dr. med. F. Grill
9/2001	Praxisklinik Rennbahn für Orthopädie und Sportmedizin MuttENZ/Basel, Leitung: Dres. med. Segesser und Jenoure

SONSTIGE TÄTIGKEITEN

1995- 1999	Nachwachen in der Friedrich-Husemann-Klinik, Buchenbach
1996- 2002	Aushilfstätigkeit in der Schwerpunktpraxis für Drogenabhängige, Freiburg
1996	Sitzwachen in der Chirurg. Universitätsklinik Freiburg
11/1999- 5/2000	Studentische Hilfskraft in der Abteilung für Allgemeine Pathologie der Universität Freiburg, Leitung: Prof. Dr. H.- E. Schäfer
2001	Teilnahme am Ultraschall-Seminar bei Fr. Prof. Dr. med. Volk-Zeiher

PRAKTISCHES JAHR

Innere Tertial:	Department of Nephrology, University Health Network, Toronto General Hospital, University of Toronto, Kanada Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik Freiburg, Leitung: Prof. Dr. med. C. Bode
Chirurgie Tertial:	Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Universitätsklinik Freiburg, Leitung: Prof. Dr. Dr. h.c. U. T. Hopt Abteilung für Unfallchirurgie, Universitätsklinik Freiburg, Leitung: Prof. Dr. med. N. P. Südkamp
Orthopädie Tertial:	Schulthess Klinik, Klinik der Wilhelm Schulthess- Stiftung, Zürich, Leitung: Proff. Dr. med. J. Dvorák und D. Grob.

ARZT IM PRAKTIKUM

seit 01.07.2003	Orthopädische Universitätsklinik Tübingen, Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. N. Wülker
-----------------	--

8 DANKSAGUNG

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. D. Ebert für das Überlassen dieses interessanten Themas und die doktorväterliche Betreuung.

Herrn PD Dr. rer. nat. H.-W. Clement danke ich für die Bereitschaft das Zweitgutachten zu übernehmen.

Ferner danke ich Herrn Dr. med. L. Tebartz van Elst für die engagierte Betreuung und endlose Geduld während dieser Arbeit. Außerdem danke ich ihm für die ausführliche und ergiebige wissenschaftliche Diskussion, die Hilfestellung bei der statistischen Auswertung meiner Ergebnisse sowie die kritische Durchsicht des Manuskriptes.

Herrn Dr. T. Thiel danke ich für das Scannen der Patienten und Kontrollen sowie das Bereitstellen der Datensätze.

Mein Dank gilt weiterhin Herrn Dr. med. D. Bäumer, der mich mit großer Geduld in das Arbeiten an der Workstation und die Volumetrie eingewiesen hat.

Herrn B. Barth danke ich für die kostenlose Logis in Zeiten der Wohnungslosigkeit.

Außerdem danke ich Frau B. Staeb, dass sie sich die Zeit genommen hat meine Arbeit auf Rechtschreib- und Tippfehler hin durchzulesen.

Frauke Schmidt danke ich für die aufmunternden Worte und ihren liebevollen Rückhalt.

Zu guter Letzt möchte ich meinen Eltern und Schwestern danken, dass sie mir während allen Phasen meines Studiums immer zur Seite standen.

Emanuel Valentin Geiger

Ursrainer Ring 3

72076 Tübingen

emanuel_geiger@gmx.de