

Christian Schmahl und Martin Bohus

- 12.1 Borderline-Persönlichkeitsstörung – 622
- 12.2 Emotionale Dysregulation – 622
- 12.3 Impulsivität – 625
- 12.4 Dissoziation, Schmerzdysregulation und selbstverletzendes Verhalten – 626
- Literatur – 629

12.1 Borderline-Persönlichkeitsstörung

Die Beschreibung der neurobiologischen Aspekte dieser Störungsbilder beginnt mit einer ausführlichen Darstellung der Borderline-Persönlichkeitsstörung, zu der die meisten Ergebnisse neurobiologischer Untersuchungen vorliegen. Daran anschließend wird die Datenlage bei den übrigen Persönlichkeitsstörungen in einer tabellarischen Übersicht dargestellt. Auf eine getrennte Abhandlung von Impulskontrollstörungen wurde in diesem Rahmen verzichtet; statt dessen werden Aspekte der Impulsivität im Bereich der Borderline-Persönlichkeitsstörung ausführlich erörtert.

Das Konstrukt »Borderline-Persönlichkeitsstörung« (BPS) weist eine wechselvolle Geschichte auf und war nicht immer unumstritten. Heute besteht jedoch weitgehend Konsens über die Existenz einer klinischen Entität BPS. Es erscheint allerdings unwahrscheinlich, dass es ein neurobiologisches Korrelat der BPS gibt. Vielmehr scheint das Gesamtbild BPS aus unterschiedlichen, neurobiologisch basierten Symptomen und Symptomgruppen zu bestehen. Der Anteil und die Bedeutung der verschiedenen Symptomgruppen im Gesamtbild der Erkrankung werden jedoch kontrovers beurteilt.

Dieses Kapitel beschreibt die BPS anhand eines Modells mit dem zentralen Symptomenkomplex der emotionalen Dysregulation, welches die übrigen Syndrome beeinflusst. Diese sind:

- Impulsivität,
- Dissoziation,
- Schmerzdisregulation und
- selbstverletzendes Verhalten.

Bei der Darstellung dieser Syndrome wird zunächst die operationalisierte Phänomenologie des jeweiligen Syndroms erarbeitet. Im nächsten Schritt werden hirnfunktionelle und – falls vorhanden – hirnmorphologische Korrelate diskutiert und anschließend Befunde auf zellulärer und Neurotransmitterebene beschrieben. Über daraus abgeleitete pharmakologische Behandlungsmöglichkeiten schließt sich der Kreis zur Klinik der jeweiligen Symptomgruppe.

12.2 Emotionale Dysregulation

Eine Fehlsteuerung emotionaler Reaktionen wird derzeit als zentrales Phänomen der Borderline-Störung angesehen. Autoren wie Linehan (1993) und Silk (2000) postulieren bei dieser Erkrankung

- eine erhöhte Sensitivität gegenüber emotionalen Reizen,
- eine verstärkte emotionale Auslenkung und

- eine Verzögerung der Emotionsadaptation auf das Ausgangsniveau.

Der Einfluss äußerer Faktoren auf die Affektlage – wobei anzumerken ist, dass diese nicht immer bedeutend sein müssen – unterscheidet die emotionale Dysregulation bei der BPS von Affektschwankungen bei affektiven Störungen, z. B. Tagesschwankungen bei Depressionen.

Mittels eines Instrumentes zur Erfassung von **aversiver innerer Spannung** sowie dissoziativen Symptomen (Dissoziations-Spannungs-Skala, DSS) konnte in einer Untersuchung durch die Arbeitsgruppe der Autoren festgestellt werden, dass sich Patientinnen mit BPS unter signifikant häufigeren, stärkeren und länger andauernden Zuständen aversiver innerer Spannung befinden als gesunde Kontrollprobandinnen (Stiglmayr et al. 2001). Das mittlere Ausmaß der Anspannung war bei den Patientinnen signifikant höher, und die Spannungsanstiege waren deutlich schneller. Bei den Patientinnen waren die drei Ereignisgruppen

- »Zurückweisung«,
- »Alleinsein« und
- »Fehler«

für 39% der Spannungsanstiege verantwortlich (Stiglmayr et al., unveröffentlichte Ergebnisse). Eine weitere Studie konnte mittels computerbasiertem ambulantem Monitoring zeigen, dass Patienten mit BPS negative Emotionen (Angst, Wut, Schuld und Scham) häufiger und positive Emotionen seltener erlebten als gesunde Kontrollprobandinnen (Ebner 2004). BPS-Patientinnen gaben außerdem intensive negative Affekterlebnisse an, wenn sie durch Hören einer Kurzgeschichte mit Themen wie Trennung und Verlassenwerden konfrontiert wurden (Herpertz et al. 1997).

In einer eigenen Studie zeigten Patienten mit BPS signifikant gesteigerte *additional heart rates* (nonmetabolische Herzfrequenzerhöhung) nach Konfrontation mit emotionalen Stimuli unter Alltagsbedingungen im Vergleich zu Gesunden (Ebner 2004). Im Gegensatz zu Untersuchungen, die eine Untererregbarkeit von BPS-Patienten nahe legen (Herpertz et al. 1999, 2001c), weisen die Daten von Ebner und Mitarbeitern auf eine affektive Übererregbarkeit hin. Eine mögliche Erklärung für diese Diskrepanz könnte darin bestehen, dass die von Herpertz (1999, 2001c) benutzte Methodik (emotionsinduzierende Bilder) zur Auslösung der emotionalen Dysregulation nicht ausreichend ist oder dass Laborartefakte oder dissoziative Symptomatik (Ebner 2004) während der Stimuluspräsentation die emotionale Sensitivität beeinflussen.

Auf neuroanatomischer Ebene werden **Störungen der reziproken Hemmung limbischer Areale** (z. B. Nucleus centralis der Amygdala) und des **medialen präfrontalen Kortex** diskutiert. Zur Identifizierung der an der Emotionsregulation beteiligten Hirnareale beim Menschen können Methoden der funktionellen Bildgebung wie Positronen-emissionstomographie (PET) oder funktionelle Magnet-

resonanztomographie (fMRI) herangezogen werden. In fMRI-Untersuchungen an Gesunden, die sich standardisierten visuellen Bildmaterials bedienten, zeigten sich Aktivierungen im Bereich der Amygdala und des anterioren Gyrus cinguli sowie insbesondere in ventromedialen Anteilen des präfrontalen Kortex (Mayberg et al. 1999; Morris et al. 1998; Teasdale et al. 1999). In PET-Untersuchungen an Gesunden wurden zerebrale Korrelate unterschiedlicher emotionaler Zustände wie Trauer, Schuld und Ärger mit Hilfe von emotionsspezifischen Manuskripten untersucht (George et al. 1995; Dougherty et al. 1999; Shin et al. 2000). Während der Imagination von Manuskripten, die sich auf Ärgersituationen bezogen, wiesen Gesunde Veränderungen des Blutflusses im präfrontalen Kortex mit einer Aktivitätszunahme im vorderen Gyrus cinguli auf (Dougherty et al. 1999; Kimbrell et al. 1999). In einer fMRI-Untersuchung von Herpertz und Mitarbeitern (2001a) fand sich im Vergleich zu Gesunden eine Hyperaktivität der Amygdala bei Patienten mit BPS während des Betrachtens von affektiv belastenden Bildern. Zur Untersuchung des Hirnmetabolismus bei BPS-Patienten wurde mit Hilfe der PET der regionale Blutfluss während der Imagination von neutralen sowie von personalisierten Manuskripten, die autobiographische Situationen des Verlassenwerdens bei BPS-Patientinnen und Kontrollen verglichen, gemessen (Schmahl et al. 2003a). Dabei zeigte sich während der Imagination der autobiographischen Manuskripte im Vergleich zu neutralen Manuskripten eine signifikante Steigerung des Blutflusses im dorsolateralen präfrontalen Kortex und eine signifikante Abnahme im Hippocampus-Amygdala-Bereich bei BPS-Patientinnen. Signifikante Unterschiede im Blutfluss in den genannten Hirnregionen ergaben sich zwischen Patientinnen und gesunden Kontrollen mit sexuellem oder körperlichem Missbrauch.

Unter Ruhebedingungen fand sich in der eigenen Untersuchung mittels FDG-PET (Fluordesoxyglukose-Positronenemissionstomographie) bei 12 nicht medikamentös behandelten Patientinnen mit BPS und niedrigen Impulsivitäts- und Aggressionswerten ein gesteigerter Metabolismus im vorderen Cingulum, im Gyrus frontalis superior beidseits, im rechten Gyrus frontalis inferior sowie im rechten Gyrus präcentralis pars opercularis. Verminderter Metabolismus zeigte sich im linken Cuneus sowie im linken Hippocampus (Jüngling et al. 2003). Diese Befunde stehen im Gegensatz zu dem von Soloff et al. (2003a) gefundenen Hypometabolismus im medialen orbitofrontalen Kortex (BA 9, 10, 11) bei impulsiven BPS-Patientinnen (Abb. 12.1). Eine mögliche Erklärung für die widersprüchlichen Befunde könnte darin bestehen, dass jeweils verschiedene Subgruppen (ängstlich vs. impulsiv) untersucht wurden.

Auf morphologischer Ebene verdichten sich die Befunde, dass bei der BPS eine **Volumenminderung im Bereich von Hippocampus und Amygdala** auftritt (Tab. 12.1). Die erste volumetrische Untersuchung bei BPS-Patienten ergab eine Verminderung des hippocampalen Volumens von 16% sowie eine Volumenminderung in der Amygdala von

Tab. 12.1. Befunde struktureller and funktioneller Bildgebung in frontalen und limbischen Hirnregionen

Autoren	Befunde
Driessen et al. 2000	Reduziertes Hippocampus- und Amygdalavolumen
Tebartz van Elst et al. 2003	Reduziertes Volumen von Hippocampus, Amygdala, linkem orbitofrontalem Kortex und rechtem vorderem Cingulum
Schmahl et al. 2003b	Reduziertes Hippocampus- und Amygdalavolumen
Ruesch et al. 2003	Volumenminderung der grauen Substanz in der linken Amygdala
Soloff et al. 2003a	Reduzierter Metabolismus im medialen präfrontalen Kortex beidseits bei impulsiven BPS-Patienten
Juengling et al. 2003	Gesteigerter Metabolismus in vorderem Cingulum und dorsolateralem präfrontalem Kortex
Soloff et al. 2000	Reduzierte Antwort auf Fenfluramin im rechten medialen und orbitalen präfrontalen Kortex
New et al. 2003	Reduzierte Aktivität nach <i>m</i> -CPP-Gabe bei Männern, aber nicht bei Frauen mit BPS
Herpertz et al. 2001a	Gesteigerte Amygdalaaktivität beim Betrachten affektiv belastender Bilder
Schmahl et al. 2003a	Gesteigerter Blutfluss im dorsolateralen präfrontalen Kortex und reduzierter Blutfluss im rechten vorderen Cingulum beim Erinnern an Situationen des Verlassenwerdens
Schmahl u. Seifritz 2003	Gesteigerte Aktivität im dorsolateralen präfrontalen Kortex und reduzierte Aktivität im vorderen Cingulum während Hitzeschmerzstimulation

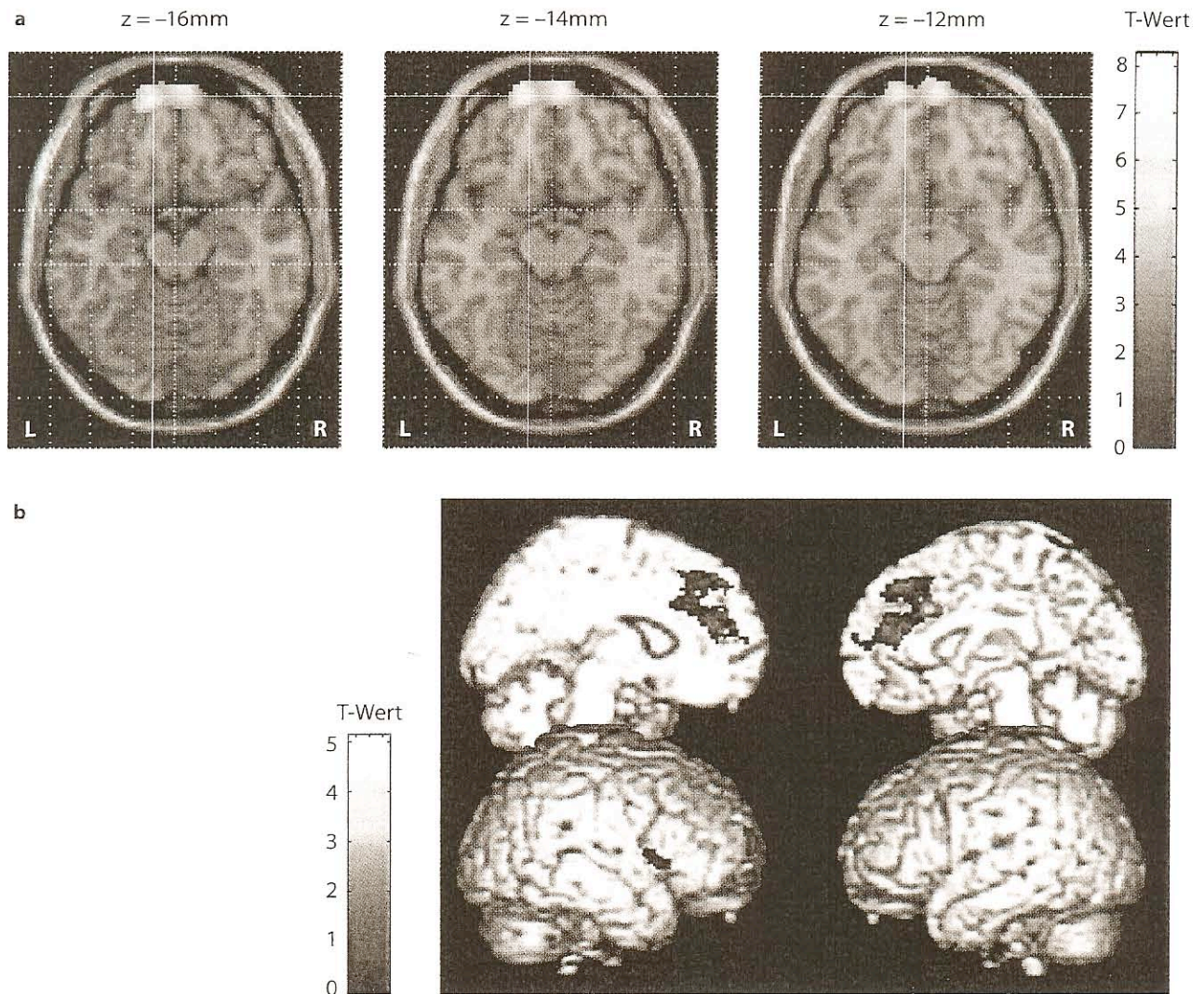


Abb. 12.1. a Präfrontale Hypoaktivität bei impulsiven BPS-Patienten (Soloff et al. 2003a), b präfrontale Hyperaktivität bei ängstlichen BPS-Patienten vs. Kontrollen, $p < 0,0005$. (Jüngling et al. 2003)

8% gegenüber gesunden Kontrollprobandinnen (Driesen et al. 2000). Tebartz van Elst und Mitarbeiter (2003) fanden eine noch deutlichere Volumendifferenz zwischen BPS-Patientinnen und Kontrollen von 20,5% für den Hippocampus und von 24% für die Amygdala. Zusätzlich fand sich eine signifikante Volumenminderung im Bereich des linken orbitofrontalen Kortex sowie im rechten vorderen Cingulum. In der Untersuchung von Schmahl und Mitarbeitern (2003b) zeigten sich Volumenminderungen von 13% für den Hippocampus und von 21% für die Amygdala. Dies steht im Gegensatz zu Befunden bei der posttraumatischen Belastungsstörung, bei der lediglich der Hippocampus verkleinert zu sein scheint.

❗ Diese Befunde zeigen, dass bei Patienten mit BPS sowohl Hippocampus als auch Amygdala verkleinert zu sein scheinen. In einer voxelbasierten morphometrischen Untersuchung fand sich ein Verlust von grauer Substanz in der linken Amygdala bei BPS-Patienten ohne weitere Vo-

lumen- oder Dichteunterschiede in der grauen und weißen Substanz (Rüsch et al. 2003).

Unter der Annahme einer Assoziation der BPS mit traumatischem Stress wurde die **Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden(HPA)-Achse** eingehend untersucht. Allerdings wird die Interpretation dieser Daten durch die hohen Komorbiditätsraten bezüglich depressiver Störungen, PTBS (posttraumatische Belastungsstörung) und anderer Angststörungen empfindlich gestört. Mittels des 1-mg-Dexamethason-Suppressionstests (DST) wurden in früheren Studien unterschiedliche Ergebnisse erhoben; so wurden Nonsuppressionsraten zwischen 9,5% und 62% gefunden (Carroll et al. 1981; Lahmeyer et al. 1988). De la Fuente und Mendlewicz (1996) schlossen Patienten mit komorbider depressiver Störung aus und ermittelten eine Nonsuppressionsrate von 25%. Grossman et al. (1997) fanden in einer kleinen Gruppe von BPS-Patienten niedrige basale Kortisolplasmaspiegel sowie eine »Super-Sup-

pression« mittels des Low-dose-Dexamethason-Suppressionstests (0,5 mg-DST). Eine jüngere Arbeit von Grossman und Mitarbeitern (2003) über eine Untersuchung von 52 Patienten mit Persönlichkeitsstörungen (davon 21 mit BPS) mittels 0,5 mg-DST ergab bei persönlichkeitsgestörten Patienten mit komorbider PTBS eine signifikant stärkere Kortisol-Suppression als bei solchen ohne PTBS. Es zeigte sich kein Einfluss einer komorbiden BPS auf die Kortisolsuppression von Patienten mit PTBS, wobei letzterer Befund durch die niedrige statistische Power bedingt sein könnte. Die Autoren geben jedoch weder an, wie viele der 16 Untersuchten mit komorbider PTBS eine BPS-Diagnose aufwiesen, noch werden die Daten für die BPS-Patienten gesondert aufgeführt.

Die eigenen Befunde im Bereich der HPA-Achse stehen im Gegensatz zu den von Grossman und Mitarbeitern erhobenen Daten: Bei BPS-Patientinnen ohne aktuelle depressive Episode wurde Speichelkortisol unter Alltagsbedingungen untersucht und ein 0,5-mg-DST durchgeführt. Die Patientinnen zeigten im Vergleich zu Kontrollen signifikant höhere Speichelkortisolwerte (erhöhte Aufwachwerte und erhöhte 24-Stunden-Werte). Weiterhin fanden sich signifikant mehr Low-dose-DST-Nonsuppressoren in der BPS-Gruppe (Lieb *et al.* 2004). Rinne und Mitarbeiter (2002a) fanden eine Hyperreagibilität der HPA-Achse bei Patienten mit BPS und Missbrauch in der Vorgeschichte; dies unterstützt die Hypothese einer Verbindung zwischen früher Traumatisierung und einer Überfunktion der HPA-Achse im Erwachsenenalter. Im Einklang damit stehen eigene Befunde (Elzinga *et al.*, unveröffentlichte Daten), die eine erhöhte Kortisolantwort auf autobiografische Erinnerungen an traumatische Kindheitserlebnisse bei Patienten mit BPS im Vergleich zu Kontrollprobandinnen mit Traumaanamnese zeigen.

Auf Transmitterebene werden Veränderungen im cholinergen und im noradrenergen System diskutiert. Eine **cholinerge Dysfunktion** scheint den bei Patienten mit BPS gefundenen Veränderungen von REM-Schlaf-Parametern zugrunde zu liegen (Lahmeyer *et al.* 1988; Bell *et al.* 1983; McNamara 1984; Akiskal *et al.* 1985; Reynolds *et al.* 1985; King *et al.* 1987; Benson *et al.* 1990; Battaglia *et al.* 1999) und könnte Überlappungen mit affektiven Störungen erklären, bei denen ähnliche Auffälligkeiten gefunden wurden.

Das **noradrenerge System** spielt neben der HPA-Achse eine entscheidende Rolle in der Stressreaktion. Bei Individuen mit einem hohen Maß an Beeinflussbarkeit durch Außenreize – wie bei gesteigertem *sensation seeking* oder bei Kindern mit Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom – findet sich ein hyperreagibles noradrenerges System (Hunt *et al.* 1984; Roy *et al.* 1988). Die Wachstumshormonantwort auf die Gabe von Clonidin bei BPS-Patienten korreliert stark mit Parametern der Irritabilität (Steinberg *et al.* 1994), und männliche BPS-Patienten wiesen erhöhte Spiegel des Noradrenalinmetaboliten MHPG (3-Methoxy-4-Hydroph-

nylglycol) im Liquor auf sowie gesteigerte Wachstumshormonantworten nach Clonidingabe (Trestman *et al.* 1992). Die meisten Studien stellen jedoch im Vergleich zu Kontrollen keine veränderten MHPG-Spiegel im Liquor von BPS-Patienten fest (Brown *et al.* 1982; Gardner *et al.* 1990; Chotai *et al.* 1998). Gegen grundsätzliche Veränderungen im noradrenergen System bei BPS-Patienten spricht auch die weitgehende Wirkungslosigkeit von trizyklischen Antidepressiva, die die noradrenerge Neurotransmission steigern (Soloff *et al.* 1989; Parsons *et al.* 1989; Links *et al.* 1990). Im Gegensatz dazu konnten Mood-Stabilizer wie Lithium (Rifkin *et al.* 1972), Carbamazepin (De la Fuente u. Lotstra 1994), Valproinsäure (Stein *et al.* 1995; Wilcox 1995; Frankenburg u. Zanarini 2002; Hollander *et al.* 2001) und Lamotrigin (Pinto u. Akiskal 1998) erfolgreich in der medikamentösen Therapie der BPS eingesetzt werden.

12.3 Impulsivität

Ein wesentlicher Bestandteil der BPS, welcher mit dem Symptomenkomplex der affektiven Instabilität in Zusammenhang steht, ist die Impulsivität. Die Bedeutung der Impulsivität wird jedoch von verschiedenen Autoren unterschiedlich gewertet. Impulsivität kann angesehen werden als Fähigkeit, Gefahren zu vermeiden, in Kombination mit der Fähigkeit, aktiv eine neue Umgebung zu explorieren. Ein weiterer wesentlicher Bestandteil impulsiver Verhaltensmuster sind Defizite in der Hemmung von Reaktionen. Impulsive Verhaltensmuster – wie zu schnelles Fahren, Kaufräusche, verbale und nonverbale Aggression – gehören zu den zentralen Elementen der BPS.

Auf neuroanatomischer Ebene kommt dem **präfrontalen Kortex** eine entscheidende Bedeutung im Bereich der Impulsivität zu. In einer SPECT-Untersuchung (Einzelphotonenemtomographie) fanden Amen *et al.* (1996) eine Aktivitätsabnahme im präfrontalen Kortex einer Gruppe von 40 Jugendlichen und Erwachsenen mit einer Störung der Kontrolle aggressiven Verhaltens im Vergleich zu 40 nichtaggressiven psychiatrischen Patienten. Eine FDG-PET-Studie ergab während eines Fenfluramin-Challenge eine Reduktion des Metabolismus im anterolateralen präfrontalen Kortex von Patienten mit BPS (Soloff *et al.* 2000).

Auf zellulärer Ebene kann der Zusammenhang zwischen impulsiven Verhaltensmustern und reduzierter serotonerger Neurotransmission als gesichert angesehen werden. Das **serotonerge System** wurde bei Patienten mit BPS eingehend untersucht. In den meisten Studien konnte keine allgemeine Veränderung im Liquorspiegel des Serotoninmetaboliten 5-HIAA (5-Hydroxyindol-essigsäure) festgestellt werden (Gardner *et al.* 1990; Chotai *et al.* 1998; Simeon *et al.* 1992). Suizidales und aggressives Verhalten bei männlichen BPS-Patienten korrelierte jedoch mit niedrigeren 5-HIAA-Spiegeln (Brown *et*

al. 1982). Mehrere Studien fanden erniedrigte thrombozytäre Monoaminoxidase(MAO)-Aktivität, einem Marker für impulsives Verhalten (Lahmeyer et al. 1988; Yehuda et al. 1989; Reist et al. 1990; Soloff et al. 1991). Weiterhin korrelierten bestimmte Persönlichkeitscharakteristika (*sensation seeking*, Impulsivität) mit der Zahl thrombozytärer Serotonin(5-HT)-Rezeptoren (Coccaro et al. 1996; Verkes et al. 1998). Eine Veränderung des Serotoninrezeptorprofils mit gesteigerter 5-HT₂-Rezeptoraktivität und veränderter 5-HT_{1A}-Rezeptoraktivität wird diskutiert (Martini et al. 1997).

Soloff et al. (2003b) untersuchten Geschlechtsunterschiede bezüglich der zentralen serotonergen Funktion bei Patienten mit BPS. Bei 20 Männern und 44 Frauen mit BPS wurde ein Fenfluramin-Challengetest durchgeführt. Bei den Männern waren verringerte Prolaktinantworten hoch mit Impulsivität korreliert, bei den Frauen war dies nicht der Fall; die häufig beobachteten Geschlechtsunterschiede bei Aggressivität und Impulsivität könnten daher auf Unterschieden in der zentralen serotonergen Funktion beruhen. Eine weitere Untersuchung zur Subtypisierung von impulsiver Aggression stammt von New et al. (2003). Diese fanden unter Ruhebedingungen bei körperlich aggressiven Männern mit BPS weniger frontale Aktivität einschließlich des vorderen Cingulum im Vergleich zu verbal aggressiven Männern mit BPS und Kontrollen. Nach *m*-CPP-Challenge fand sich bei Männern, nicht jedoch bei Frauen mit BPS eine im Vergleich zu Kontrollen reduzierte Aktivität in diesen Regionen.

In einer elektrophysiologischen Untersuchung an 15 Frauen mit BPS wurden akustisch evozierte Potenziale untersucht, insbesondere die N₁-P₂-Komponente, die einen Marker für die serotonerge Neurotransmission darstellt (Norra et al. 2003). Bei Patienten mit BPS war die Größenzunahme der N₁-P₂-Amplitude signifikant stärker als bei Kontrollen. Die Größenzunahme war von einer Reduktion der N₁- und P₂-Latenzen begleitet. Diese Ergebnisse könnten auf eine reduzierte inhibitorische Kontrolle über kortikale sensorische Prozesse hindeuten. Im Hinblick auf die Verbindung zwischen serotonerem System und HPA-Hyperreagibilität untersuchten Rinne und Mitarbeiter (2003) den Einfluss einer sechs- bzw. zwölfwöchigen Fluvoxaminbehandlung auf den Dex-CRH-Test bei 30 BPS-Patientinnen mit und ohne Traumavorgeschichte. Es fand sich eine signifikante Reduktion der Adrenokortikotropin(ACTH)- und Kortisolantworten, wobei die Patientinnen mit Traumavorgeschichte die deutlichsten Reduktionen zeigten.

❗ Im Einklang mit den geschilderten Befunden erniedrigter serotonerger Neurotransmission stehen die Ergebnisse der pharmakologischen Behandlung mit Serotoninwiederaufnahmehemmern (SSRI). Mehrere offene klinische Studien mit Fluoxetin (Norden 1989; Cornelius et al. 1990; Silva et al. 1997) erbrachten globale Verbesserungen bei

Patienten mit BPS. Eine offene Studie mit Sertralin (Kavoussi et al. 1994) sowie zwei plazebokontrollierte Studien mit Fluoxetin (Salzman et al. 1995; Coccaro et al. 1997) konnten eine signifikante Wirkung von SSRI auf den Symptomenkomplex Impulsivität und Aggression nachweisen. Die neuere Studie von Rinne und Mitarbeitern (2002b) fand eine Überlegenheit von Fluvoxamin gegenüber Plazebo bei schnellen Stimmungsschwankungen, nicht jedoch bei impulsiver Aggression.

12.4 Dissoziation, Schmerz dysregulation und selbstverletzendes Verhalten

Dissoziative Phänomene finden sich gehäuft bei Patienten mit BPS (Shearer 1994) und das DSM IV stellt im neu eingeführten Kriterium 9 der BPS explizit die Verbindung zwischen Stress und dissoziativen Symptomen her. Zum **dissoziativen Symptomenkomplex** gehören neben Derealisation und Depersonalisation auch die Phänomene tonische Immobilität und Hypo- bzw. Analgesie. Weiterhin sind dissoziative Symptome bei Patienten mit BPS eng mit der Wahrnehmung innerer Spannung korreliert (Stiglmayr et al. 2001). Diese innere Spannung scheint nach den Ergebnissen der Studie von Stiglmayr und Mitarbeitern eine Zustands(*state*)-Variable und keine überdauernde Eigenschaft (*trait*) der Patientinnen mit BPS darzustellen. Weiterhin ist diese innere Spannung nicht mit der Wahrnehmung einer bestimmten definierten Emotion (Angst, Wut) verbunden, sondern wird häufig als undifferenziert wahrgenommen bzw. ist oft mit der Aktivierung komplexer kognitiv-emotionaler Schemata verbunden (Bohus u. Schmahl 2001).

Untersuchungen mit der etablierten *Dissociation Experience Scale* (DES, Bernstein u. Putnam 1986; deutsch: Freyberger-Dissoziations-Skala, FDS, Freyberger et al. 1999) oder der *Clinician-Administered Dissociative Symptoms Scale* (CADSS, Bremner et al. 1998a) konnten eine enge Korrelation zwischen traumatischen Lebensereignissen und dissoziativen Symptomen bei Patienten mit PTBS nachweisen (Chu u. Dill 1990; Strick u. Wilcoxon 1991; Bremner et al. 1992). Auch bei Patienten mit BPS scheinen dissoziative Phänomene mit Missbrauch im Kindesalter assoziiert zu sein (Figueroa u. Silk 1997; Zweig-Frank u. Paris 1998; Zlotnick et al. 2003). Befunde von zwei Zwillingsstudien ergaben einen genetischen Einfluss auf dissoziative Phänomene bei BPS-Patienten von ca. 50% (Jang et al. 1998; Waller u. Ross 1998).

Auf neuroanatomischer Ebene scheint dem Thalamus, dem Hippocampus sowie dem zentralen Höhlengrau besondere Bedeutung bei dissoziativen Prozessen zuzukommen (Abb. 12.2). Der Thalamus hat eine wichtige Funktion als sensorische Relaisstation, welche direkt oder indirekt die Weiterleitung sensorischer Informationen zum

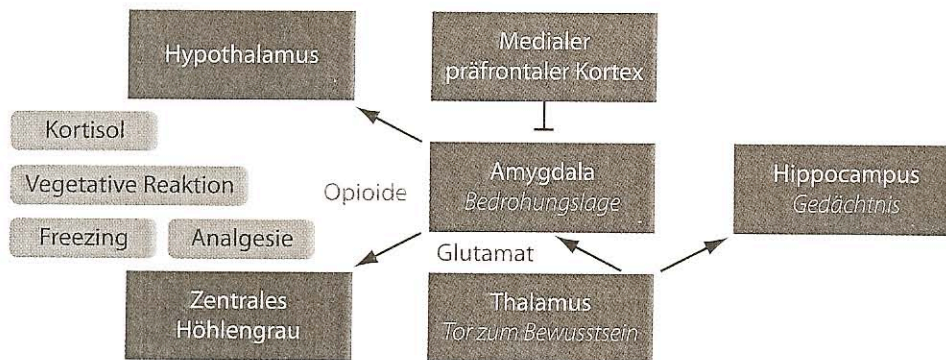


Abb. 12.2. Neuroanatomisches Modell der Dissoziation

Kortex, zur Amygdala und zum Hippocampus modulieren kann (Amaral u. Cowan 1980; McCormick 1992; Steriade u. Llinás 1988; Turner u. Herkenham 1991). Mehrere Relaisstationen somatosensorischer Bahnen, einschließlich der Trigeminuskern und der somatosensorischen Thalamuskern, weisen eine hohe Dichte an Opioidrezeptoren auf (Peckys u. Landwehrmeyer 1999), was auf eine mögliche Rolle des **endogenen Opioidsystems** (EOS) bei der Modulation sensorischer Informationen und der Entstehung von Depersonalisations- und Derealisationsphänomenen hinweisen könnte. Dem Hippocampus wird ebenfalls eine wichtige Rolle bei dissoziativen Prozessen zugesprochen (Bremner 1998; Bremner et al. 1998b), und Studien bei PTSD-Patienten fanden eine Korrelation zwischen hippocampaler Atrophie und dem Ausmaß dissoziativer Symptome (Stein et al. 1997; Bremner, unveröffentlichte Daten). Die Entstehung des Symptoms der tonischen Immobilität (*freezing* im Tierexperiment) scheint neuroanatomisch im Bereich des zentralen Höhlengraus lokalisiert zu sein, welches über die Amygdala Informationen über die Bedrohungslage des Organismus erhält (Le Doux 1992). Über opioiderge Bahnen wird das Freezing-Phänomen vermittelt (Fanselow 1994).

Aufschluss über die Beteiligung chemischer Substanzklassen an der Entstehung dissoziativer Symptome lässt sich aus Untersuchungen an gesunden Individuen gewinnen, bei denen bestimmte Substanzen dissoziative Symptome produzierten:

1. Nichtkompetitive NMDA-Antagonisten wie Phencyclidin und Ketamin bewirken in subanästhetischen Dosen einen Zustand der Derealisation und Depersonalisation, welcher durch Wahrnehmungsveränderungen und psychotische Symptome gekennzeichnet ist (Domino et al. 1965; Krystal et al. 1994).
2. Serotonerge Halluzinogene wie LSD und Meskalin sind ebenfalls in der Lage, neben optischen Halluzinationen und Illusionen dissoziative Symptome hervorzurufen (Klee 1963; Freedman 1968), wahrscheinlich durch Stimulation von 5-HT₂-Rezeptoren (Rasmussen et al. 1986; Titeler et al. 1988). Der Serotonin-Agonist *m*-CPP induziert signifikant mehr Depersonalisationserleben als Placebo (Simeon et al. 1995).
3. Das EOS scheint eine wichtige Rolle bei der Entstehung dissoziativer Symptome zu spielen. Es vermittelt das Phänomen der stressinduzierten Analgesie (Madden et al. 1977). Unter Stressbedingungen kommt es zu einer vermehrten Ausschüttung endogener Opiate. Bei Patienten mit PTBS und BPS existieren mehrere, z. T. widersprüchliche Untersuchungen zu Plasma- und Liquorspiegeln von Opioiden. Die κ -Opioidrezeptoragonisten Ketocyclazocine, MR-2033 und Enadoline können zur Entstehung dissoziativer Symptome wie Wahrnehmungsveränderungen, Depersonalisation und Derealisation führen (Pfeiffer et al. 1986; Kumor et al. 1986; Walsh et al. 2001).

Die Behandlung dissoziativer Symptome bei BPS sowie dissoziativer Störungen leitet sich aus diesen pharmakologischen Untersuchungen ab. Der Opiatantagonist Naltrexon führte zu einer deutlichen Reduktion dissoziativer Symptome einschließlich tonischer Immobilität bei Patientinnen mit BPS (Schmahl et al. 1999; Bohus et al. 1999). Das gleichzeitige Auftreten von Dysphorie und dissoziativen Symptomen könnte durch eine Aktivierung von κ -Opioidrezeptoren hervorgerufen sein. Substanzen, die das Serotoninsystem beeinflussen, wurden erfolgreich zur Behandlung von Depersonalisationserleben sowie Depersonalisationsstörungen eingesetzt (Hollander et al. 1990; Fichtner et al. 1992). Eine neuere plazebokontrollierte Studie bei Patienten mit Depersonalisationsstörung fand jedoch keine signifikante Überlegenheit von Fluoxetin (Simeon et al. 2001). Zur Behandlung der inneren Anspannung bei Patienten mit BPS können Substanzen, die einen hemmenden Einfluss auf das noradrenerge System ausüben, wie der α_2 -Agonist Clonidin, erfolgreich eingesetzt werden (Philipsen et al. 2004).

Selbstverletzendes Verhalten (SV) gehört zu den charakteristischen Elementen der BPS mit einer Häufigkeit von 70–80% (Clarkin et al. 1983). Dieses Verhalten ist häufig mit einer Reduktion innerer Spannung verbunden (Coid 1993; Favazza 1989; Herpertz 1995; Leibenluft et al. 1987). Wie bereits erwähnt, ist diese innere Spannung bei Patienten mit BPS häufig mit dissoziativen Symptomen assoziiert (Stiglmayr et al. 2001). Brodsky und Mitarbei-

ter (1995) untersuchten Korrelationen zwischen Dissoziation, SV und Missbrauch bei Patienten mit BPS und fanden die stärkste Korrelation zwischen Dissoziation und SV, gefolgt von der Korrelation zwischen Dissoziation und Missbrauch.

Wegen dieser Zusammenhänge kommt der Untersuchung des **nozizeptiven Systems** bei Patienten mit BPS besondere Bedeutung zu. Russ und Mitarbeiter (1992) benutzten tonischen Kälteschmerz im Cold-Pressor-Test zur Untersuchung der Schmerzwahrnehmung unter experimentellen Bedingungen. Sie verglichen BPS-Patienten, die während SV keinen Schmerz wahrnahmen, solche, die dabei Schmerz wahrnahmen, und gesunde Kontrollen und fanden eine signifikante Reduktion der Schmerzwahrnehmung sowie eine Verbesserung der Dysphorie in der während SV analgetischen BPS-Gruppe. In einer weiteren Studie (Russ et al. 1994) untersuchte diese Arbeitsgruppe die Wirkung des Opiatantagonisten Naloxon auf die Schmerzwahrnehmung bei BPS-Patienten. Entgegen den Erwartungen ergab sich keine Abschwächung der mit dem Cold-Pressor-Test verbundenen Stimmungsaufhellung, jedoch in der Tendenz eine verstärkte Schmerzwahrnehmung in der Gruppe der Patienten, die während SV eine Analgesie berichteten. In einer Untersuchung zum Einfluss subjektiver aversiver Spannung auf die Schmerzwahrnehmung fanden Bohus und Mitarbeiter (2000) bereits unter Ruhebedingungen eine signifikant reduzierte Schmerzwahrnehmung, die unter Stress weiter signifikant reduziert wurde. Die Ergebnisse einer Untersuchung mittels laserevozierter Schmerzpotenziale (Schmahl et al. 2004) deuten darauf hin, dass bei Patienten mit BPS die sensorisch-diskriminative Schmerzkomponente intakt ist. Die reduzierte subjektive Schmerzwahrnehmung scheint vielmehr auf einer Veränderung der affektiven oder kognitiven Schmerzkomponente zu beruhen. Weiterhin konnte in dieser Studie nachgewiesen werden, dass die Stärke des subjektiv empfundenen sowie des mittels laserevozierter Potenziale objektiv gemessenen Schmerzes mit der Abnahme der subjektiv empfundenen Spannung korreliert.

Zwei neuroanatomische Systeme der zentralen Schmerzverarbeitung können unterschieden werden:

- ein laterales System (laterale Thalamuskern, somatosensorischer Kortex), welches hauptsächlich mit der sensorisch-diskriminativen Schmerzkomponente assoziiert ist, sowie
- das mediale System (mediale Thalamuskern, Insel, vorderes Cingulum), welches für die Verarbeitung der affektiven Schmerzkomponente zuständig ist.

Funktionell-neuroanatomische Untersuchungen bei Gesunden konnten eine Beteiligung beider Systeme in der Schmerzverarbeitung nachweisen (Bornhoevd et al. 2002; Davis 2000). Darüber hinaus scheint dem dorsolateralen präfrontalen Kortex eine entscheidende Rolle bei

der Schmerzkontrolle zuzukommen (Lorenz et al. 2003). Die Autoren untersuchten die zentrale Verarbeitung von Hitzeschmerzreizen mittels fMRI und fanden bei subjektiv gleich schmerzhaften Reizen bei Patienten mit BPS im Gegensatz zu gesunden Kontrollprobanden ein Muster gesteigerter Aktivität im dorsolateralen präfrontalen Kortex sowie reduzierter Aktivierung im somatosensorischen Kortex und im vorderen Cingulum (Schmahl u. Seifritz 2003). Dieses Aktivierungsmuster könnte ein neurofunktionelles Korrelat der gestörten Schmerzwahrnehmung bei Borderline-Patienten darstellen.

Bei der medikamentösen Therapie selbstverletzenden Verhaltens wurden – wie bei dissoziativen Symptomen – SSRI sowie Opiatantagonisten eingesetzt. Roth et al. (1996) setzten Naltrexon erfolgreich zur Behandlung von Selbstverletzungen ein und beobachteten eine Abnahme der mit SV verbundenen Analgesie und Stimmungsverbesserung. Die SSRI Fluoxetin und Sertralin führten ebenfalls zu einer Reduktion von Selbstverletzungen (Markovitz et al. 1991; Markovitz 1995).

❗ Der Symptomenkomplex Dissoziation, gestörte Schmerzregulation und selbstverletzendes Verhalten kann als ein zentrales Element der BPS angesehen werden. Dem endogenen Opioidsystem könnte eine wichtige Bedeutung bei der Vermittlung dieser Symptomatik zukommen.

Antisoziale Persönlichkeitsstörung (APS)

■ Operationalisierte Phänomenologie

- Höherer Anteil an Slow-wave-Schlaf (Lindberg et al. 2003)
- Akathisieähnliche motorische Hyperaktivität bei antisozialen Straftätern (Tuisku et al. 2003)
- Jungen mit ADHD und Störung des Sozialverhaltens zeigen ähnliches psychophysiologisches Muster wie bei APS mit reduzierter autonomer Reaktion und rascher Habituation (Herpertz et al. 2001b, Blair et al. 1997)
- Aufhebung der Go-/No-Go-Unterschiede bei der frontalen N275-Komponente und Umkehrung bei der P375-Komponente (Kiehl et al. 2000); Reduktion der frontalen P300 bei ASP-Patienten unter 30 Jahren im visuellen Oddball-Paradigma (Costa et al. 2000)
- Niedrigere mittlere Herzfrequenz und Reduktion vagaler Einflüsse auf die Herzfrequenzvariabilität bei antisozialen Jugendlichen (Mezzacappa et al. 1997)
- Reduzierte Konditionierbarkeit von *startle response* und EKP mit aufgehobener Differenzierung konditionierter Stimuli (CS⁺/CS⁻) (Flor et al. 2002)

- **Neurofunktionelle Merkmale**
 - Frontolimbische Hypoaktivität mit rascher Amygdalahabituation bei aversiver Konditionierung im fMRI (Veit et al. 2002)
 - Zunahme der fMRI-Signalintensitäten in Amygdala und dorsolateralem präfrontalem Kortex während der Akquisitionsphase aversiver Konditionierung bei ASP im Gegensatz zu Reduktion der Signalintensitäten bei Gesunden (Schneider et al. 2000)
 - Reduzierte Aktivität in Hippocampus, Amygdala sowie vorderem und hinterem Cingulum (Kiehl et al. 2001)
 - Reduzierte frontotemporale Perfusion in der SPECT (Soderstrom et al. 2002; Kuruoglu et al. 1996)
 - Reduzierte linksfrontale EEG-Aktivität (Deckel et al. 1996)
- **Neurochemische Charakteristika**
 - Serotonin: Keine Korrelation zwischen 5-HT-Funktion und Psychopathie (Dolan u. Anderson 2003); starke Korrelation zwischen HVA(Homovanillinsäure)-/5-HIAA-Quotient und Psychopathie (Soderstrom et al. 2003); keine Assoziation von 5-HT1B-Rezeptorgen und antisozialem Alkoholismus (Kranzler et al. 2002); reduzierte 5-HIAA-Liquorspiegel bei Neugeborenen mit positiver ASP-Familienanamnese (Constantino et al. 1997)
 - Androgene: Positive Korrelation zwischen 5 α -Dihydrotestosteron und antisozialem Verhalten bei Jugendlichen (Maras et al. 2003); erhöhtes Speicheltestosteron bei antisozialen Sexualstraftätern (Aromaki et al. 2002); erhöhtes Serumtestosteron bei ASP (Stalenheim et al. 1998a)
 - Kortisol: Erniedrigtes Serum-CRH (Kortikotropin-Releasing-Hormon) bei schwangeren Jugendlichen mit Störung des Sozialverhaltens (Susman et al. 1999)
 - Schilddrüsenhormone: Erhöhtes T3 und erniedrigtes T4 (Stalenheim et al. 1998b); Assoziation von T3 und Thyreotropin(TSH)-Spiegeln mit Kriminalität, nicht jedoch mit Psychopathie, bei früheren jugendlichen Straftätern (Alm et al. 1996)

Weitere Persönlichkeitsstörungen

- **Histrionische Persönlichkeitsstörung**
Positive Korrelation zwischen Nüchternglukosewerten und histrionischer Persönlichkeit im Selbstrating bei Frauen (Svanborg et al. 2000)
- **Schizoide Persönlichkeitsstörung**
Erniedrigtes Körpergewicht bei männlichen Kindern und Jugendlichen mit schizoider Persönlichkeit (Hedebrand et al. 1997)
Assoziation von Dopamin D2-Rezeptorpolymorphismen mit schizoidem Verhalten (Blum et al. 1997)
- **Zwanghafte Persönlichkeitsstörung**
Serotonerge Dysfunktion (gebluntete Prolaktinantwort) bei männlichen Patienten mit zwanghafter Persönlichkeit (Stein et al. 1996)

Literatur

- Akiskal HS, Yerevanian BI, Davis GC, King D, Lemmi H (1985) The nosologic status of borderline personality: Clinical and polysomnographic study. *Am J Psychiatry* 142: 192–198
- Alm PO, af Klinteberg B, Humble K et al (1996) Criminality and psychopathy as related to thyroid activity in former juvenile delinquents. *Acta Psychiatr Scand* 94: 112–117
- Amaral DG, Cowan WM (1980) Subcortical afferents to the hippocampal formation in the monkey. *J Comp Neurol* 189: 573–591
- Amen DG, Stubblefield M, Carmichael B, Thisted R (1996) Brain SPECT findings and aggressiveness. *Ann Clin Psychiatry* 8: 129–137
- Aromaki AS, Lindman RE, Eriksson CJ (2002) Testosterone, sexuality and antisocial personality in rapists and child molesters: a pilot study. *Psychiatry Res* 110: 239–247
- Battaglia M, Ferini-Strambi L, Bertella S, Bajo S, Bellodi L (1999) First-cycle REM density in never-depressed subjects with borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 45: 1056–1058
- Bell J, Lycaki H, Jones D, Kelwala S, Sitaram N (1983) Effect of preexisting borderline personality disorder on clinical and EEG sleep correlates of depression. *Psychiatry Res* 9: 115–123
- Benson KL, King R, Gordon D, Silva JA, Zarcone Jr VP (1990) Sleep patterns in borderline personality disorder. *J Affect Disord* 18: 267–273
- Bernstein EM, Putnam FW (1986) Development, reliability and validity of a dissociation scale. *J Nerv Ment Dis* 174: 727–735
- Blair RJ, Jones L, Clark F, Smith M (1997) The psychopathic individual: a lack of responsiveness to distress cues? *Psychophysiology* 34: 192–198
- Blum K, Braverman ER, Wu S et al (1997) Association of polymorphisms of dopamine D2 receptor (DRD2), and dopamine transporter (DAT1) genes with schizoid/avoidant behaviors (SAB). *Mol Psychiatry* 2: 239–246
- Bohus M, Schmahl C (2001) Therapeutische Prinzipien der Dialektisch Behavioralen Therapie für Borderline-Störungen. *Persönlichkeitsstörungen* 5: S91–S102
- Bohus MJ, Landwehrmeyer GB, Stiglmayr CE, Limberger MF, Böhme R, Schmahl CG (1999) Naltrexone in the treatment of dissociative symptoms in patients with borderline personality disorder: An open-label trial. *J Clin Psychiatry* 60: 598–603
- Bohus M, Limberger M, Ebner U, Glocker F, Wernz M, Lieb K (2000) Pain perception during self-reported distress and calmness in patients with borderline personality disorder and self-mutilating behavior. *Psychiatry Res* 95: 251–260

- Bornhoeved K, Quante M, Glauche V, Bromm B, Weiler C, Buechel C (2002) Painful stimuli evoke different stimulus-response functions in the amygdala, prefrontal, insula and somatosensory cortex: a single-trial fMRI study. *Brain* 125: 1326–1336
- Bremner JD (1998) Traumatic memories lost and found: Can lost memories of abuse be found in the brain? In: Williams LM, Banyard VL (eds) *Trauma and memory*. Sage Publications, New Delhi
- Bremner JD, Southwick S, Brett E, Fontana A, Rosenheck R, Charney DS (1992) Dissociation and posttraumatic stress disorder in Vietnam combat veterans. *Am J Psychiatry* 149: 328–332
- Bremner JD, Krystal JH, Putnam F et al (1998a) Measurement of dissociative states with the Clinician Administered Dissociative States Scale (CADSS). *J Trauma Stress* 11: 125–136
- Bremner JD, Vermetten E, Southwick SM, Krystal JH, Charney DS (1998b) Trauma, memory, and dissociation: An integrative formulation. In: Bremner JD, Marmar C (eds) *Trauma, memory and dissociation*. APA Press, Washington, DC
- Brodsky BS, Cloitre M, Dulit RA (1995) Relationship of dissociation to self-mutilation and childhood abuse in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 152: 1788–1792
- Brown GL, Ebert MH, Goyer PF, Jimerson DC, Klein WJ, Bunney WE, Goodwin FK (1982) Aggression, suicide, and serotonin: Relationships to CSF amine metabolites. *Am J Psychiatry* 139: 741–746
- Carroll BJ, Greden JF, Feinberg M et al (1981) Neuroendocrine evaluation of depression in borderline patients. *Psychiatr Clin N Am* 4: 89–99
- Chotai J, Kullgren G, Asberg M (1998) CSF monoamine metabolites in relation to the Diagnostic Interview for Borderline Patients (DIB). *Neuropsychobiology* 38: 207–212
- Chu JA, Dill DL (1990) Dissociative symptoms in relation to childhood physical and sexual abuse. *Am J Psychiatry* 147: 887–892
- Clarkin J, Widiger T, Frances A, Hurt W, Gilmore M (1983) Prototypic typology and the borderline personality disorder. *J Abnorm Psychol* 92: 263–275
- Coccaro EF, Kavoussi RJ (1997) Fluoxetine and impulsive aggressive behavior in personality-disordered subjects. *Arch Gen Psychiatry* 54: 1081–1088
- Coccaro EF, Kavoussi RJ, Sheline YI, Lish JD, Csernansky JG (1996) Impulsive aggression in personality disorder correlates with tritiated paroxetine binding in the platelet. *Arch Gen Psychiatry* 53: 531–536
- Coid JW (1993) An affective syndrome in psychopaths with borderline personality disorder? *Br J Psychiatry* 162: 641–650
- Constantino JN, Morris JA, Murphy DL (1997) CSF 5-HIAA and family history of antisocial personality disorder in newborns. *Am J Psychiatry* 154: 1771–1773
- Cornelius JR, Soloff PH, Perel JM, Ulrich RF (1990) Fluoxetine trial in borderline personality disorder. *Psychopharmacol Bull* 26: 151–154
- Costa L, Bauer L, Kuperman S, Porjesz B, O'Connor S, Hesselbrock V, Rohrbaugh J, Begleiter H (2000) Frontal P300 decrements, alcohol dependence, and antisocial personality disorder. *Biol Psychiatry* 47: 1064–1071
- Davis KD (2000) The neural circuitry of pain as explored with functional MRI. *Neurol Res* 22: 313–317
- De la Fuente JM, Lotstra F (1994) A trial of carbamazepine in borderline personality disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 4: 479–486
- De la Fuente JM, Mendlewicz J (1996) TRH stimulation and dexamethasone suppression in borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 40: 412–418
- Deckel AW, Hesselbrock V, Bauer L (1996) Antisocial personality disorder, childhood delinquency, and frontal brain functioning: EEG and neuropsychological findings. *J Clin Psychol* 52: 639–650
- Dolan MC, Anderson IM (2003) The relationship between serotonergic function and the Psychopathy Checklist: Screening Version. *J Psychopharmacol* 17: 216–222
- Domino EF, Chodoff P, Corssen G (1965) Pharmacologic effects of CI-581, a new dissociative anesthetic, in man. *Clin Pharmacol Ther* 6: 279–291
- Dougherty DD, Shin LM, Alpert NM et al (1999) Anger in healthy men: a PET study using script-driven imagery. *Biol Psychiatry* 46: 466–472
- Diessen M, Herrmann J, Stahl K et al (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
- Ebner UW (2004) *Ambulantes psychophysiologisches Monitoring in der psychiatrischen Forschung*. Peter Lang, Frankfurt
- Fanselow MS (1994) Neural organization of the defensive behavior system responsible for fear. *Psychol Bull* 116: 429–438
- Favazza (1989) Why patients mutilate themselves. *Hosp Commun Psychiatry* 40: 137–145
- Fichtner CG, Horevitz RP, Braun BG (1992) Fluoxetine in depersonalization disorder. *Am J Psychiatry* 149: 1750–1751
- Figueroa E, Silk KR (1997) Biological implications of childhood sexual abuse in borderline personality disorder. *J Personal Disord* 11: 71–92
- Flor H, Birbaumer N, Hermann C, Ziegler S, Patrick CJ (2002) Aversive Pavlovian conditioning in psychopaths: peripheral and central correlates. *Psychophysiology* 39: 505–518
- Frankenburg FR, Zanarini MC (2002) Divalproex sodium treatment of women with borderline personality disorder and bipolar II disorder: a double-blind placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychiatry* 63: 442–446
- Freedman DX (1968) On the use and abuse of LSD. *Arch Gen Psychiatry* 18: 330–347
- Freyberger H-J, Spitzer C, Stieglitz R-D (1999) Fragebogen zu Dissoziativen Symptomen (FDS). Hans Huber, Bern
- Gardner DL, Lucas PB, Cowdry RW (1990) CSF metabolites in borderline personality disorder compared with normal controls. *Biol Psychiatry* 28: 247–254
- George MS, Ketter TA, Parekh PI, Horwitz B, Herscovitch P, Post RM (1995) Brain activity during transient sadness and happiness in healthy women. *Am J Psychiatry* 152: 341–351
- Grossman R, Yehuda R, Siever L (1997) The dexamethasone suppression test and glucocorticoid receptors in borderline personality disorder. *Ann NY Acad Sci* 82: 459–464
- Grossman R, Yehuda R, New A et al (2003) Dexamethasone suppression test findings in subjects with personality disorders: associations with posttraumatic stress disorder and major depression. *Am J Psychiatry* 160: 1291–1298
- Hedebrand J, Hennighausen K, Nau S, Himmelmann GW, Schulz E, Schafer H, Remschmidt H (1997) Low body weight in male children and adolescents with schizoid personality disorder or Asperger's disorder. *Acta Psychiatr Scand* 96: 64–67
- Herpertz S (1995) Self-injurious behaviour. Psychopathological and nosological characteristics in subtypes of self-injurers. *Acta Psychiatr Scand* 91: 57–68
- Herpertz S, Gretzer A, Steinmeyer EM, Muehlbauer V, Schuerkens A, Sass H (1997) Affective instability and impulsivity in personality disorder. Results of an experimental study. *J Affect Disord* 44: 31–37
- Herpertz SC, Kunert HJ, Schwenger UB, Sass H (1999) Affective responsiveness in borderline personality disorder: A psychophysiological approach. *Am J Psychiatry* 156: 1550–1556
- Herpertz SC, Dietrich TM, Wenning B et al (2001a) Evidence of abnormal amygdala functioning in borderline personality disorder: a functional MRI study. *Biol Psychiatry* 50: 292–298
- Herpertz SC, Enning WB, Mueller B, Qunaibi M, Sass H, Herpertz-Dahlmann B (2001b) Psychophysiological responses in ADHD boys with and without conduct disorder: implications for adult antisocial behavior. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40: 1222–1230

- Herpertz SC, Werth U, Lukas G et al (2001c) Emotion in criminal offenders with psychopathy and borderline personality disorder. *Arch Gen Psychiatry* 58: 737–745
- Hollander E, Liebowitz MR, DeCaria CM, Fairbanks J, Fallon B, Klein DF (1990) Treatment of depersonalization with serotonin reuptake blockers. *J Clin Psychopharmacol* 10: 200–203
- Hollander E, Allen A, Lopez RP et al (2001) A preliminary double-blind, placebo-controlled trial of divalproex sodium in borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 62: 199–203
- Hunt RD, Cohen DJ, Anderson G, Clark L (1984) Possible change in noradrenergic receptor sensitivity following methylphenidate treatment: Growth hormone and MHPG response to clonidine challenge in children with attention deficit disorder and hyperactivity. *Life Sci* 35: 885–897
- Jang KL, Paris J, Zweig-Frank H et al (1998) Twin study of dissociative experience. *J Nerv Ment Dis* 186: 345–351
- Jüngling FD, Schmahl CG, Heßlinger B et al (2003) Positron emission tomography in female patients with borderline personality disorder, stress-induced analgesia and self-mutilating behavior. *J Psychiatry Res* 37: 109–115
- Kavoussi JR, Liu J, Coccaro EF (1994) An open trial of sertraline in personality disordered patients with impulsive aggression. *J Clin Psychiatry* 55: 137–141
- Kiehl KA, Smith AM, Hare RD, Liddle PF (2000) An event-related potential investigation of response inhibition in schizophrenia and psychopathy. *Biol Psychiatry* 48: 210–221
- Kiehl KA, Smith AM, Hare RD, Mendrek A, Forster BB, Brink J, Liddle PF (2001) Limbic abnormalities in affective processing by criminal psychopaths as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry* 50: 677–684
- Kimbrell TA, George MS, Parekh PI et al (1999) Regional brain activity during transient self-induced anxiety and anger in healthy adults. *Biol Psychiatry* 46: 454–465
- King R, Benson KL, Zarcone Jr VP (1987) REM latency in borderlines and depressed. *Sleep Res* 16: 280
- Klee GD (1963) Lysergic acid diethylamide (LSD-25) and ego functions. *Arch Gen Psychiatry* 8: 57–70
- Kranzler HR, Hernandez-Avilla CA, Gelernter J (2002) Polymorphism of the 5-HT_{1B} receptor gene (HTR1B): strong within-locus linkage disequilibrium without association to antisocial substance dependence. *Neuropsychopharmacology* 26: 115–122
- Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP et al (1994) Subanesthetic effects of the NMDA antagonist, ketamine, in humans: Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine effects. *Arch Gen Psychiatry* 51: 199–214
- Kumor KM, Haertzen CA, Johnson RE, Kocher T, Jasinski D (1986) Human psychopharmacology of ketocyclazocine as compared with cyclazocine, morphine and placebo. *J Pharmacol Exp Ther* 238: 960–968
- Kuruoglu AC, Arikan Z, Vural G, Karatas M, Arac M, Isik E (1996) Single photon emission computerized tomography in chronic alcoholism. Antisocial personality disorder may be associated with decreased frontal perfusion. *Br J Psychiatry* 169: 348–354
- Lahmeyer HW, Val E, Gaviria FM et al (1988) EEG sleep, lithium transport, dexamethasone suppression, and monoamine oxidase activity in borderline personality disorder. *Psychiatry Res* 25: 19–30
- LeDoux JE (1992) Emotion and the amygdala. In: Aggleton JP (ed) *The amygdala: Neurobiological aspects of emotion, memory, and mental dysfunction*. Wiley-Liss, New York, pp 339–351
- Leibenluft E, Gardner DL, Cowdry RW (1987) The inner experience of the borderline self-mutilator. *J Personal Dis* 1: 317–324
- Lieb K, Rexhausen JE, Kahl KG, Schweiger U, Philipsen A, Hellhammer DH, Bohus M (2004) Increased diurnal cortisol in women with borderline personality disorder. *J Psychiatry Res* 38: 559–565
- Linehan MM (1993) *Cognitive behavioral treatment of borderline personality disorder*. Guilford Press, New York
- Lindberg N, Tani P, Appelberg B et al (2003) Sleep among habitually violent offenders with antisocial personality disorder. *Neuropsychobiology* 47: 198–205
- Links PS, Steiner M, Boiago I, Irwin D (1990) Lithium therapy for borderline patients: Preliminary findings. *J Personal Dis* 4: 173–181
- Lorenz K, Minoshima S, Casey KL (2003) Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain* 126: 1079–1091
- Madden J, Akil H, Patrick RL et al (1977) Stress-induced parallel changes in central opioid levels and pain responsiveness in the rat. *Nature* 265: 358–360
- Maras A, Laucht M, Lewicka S, Haack D, Malisova L, Schmidt MH (2003) Bedeutung von Androgenen für externalisierte Verhaltensauffälligkeiten bei Jugendlichen. *Ztsch Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 31: 7–15
- Markovitz P (1995) Pharmacotherapy of impulsivity, aggression, and related disorders. In: Hollander D, Stein DJ (eds) *Impulsivity and aggression*. Wiley, Chichester
- Markovitz PJ, Calabrese JR, Schulz SC, Meltzer HY (1991) Fluoxetine in the treatment of borderline and schizotypal personality disorders. *Am J Psychiatry* 148: 1064–1067
- Martial J, Paris J, Leyton M et al (1997) Neuroendocrine study of serotonin function in female borderline personality disorder patients: A pilot study. *Biol Psychiatry* 42: 737–739
- Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK et al (1999) Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry* 156: 675–682
- McCormick DA (1992) Neurotransmitter actions in the thalamus and cerebral cortex and their role in the neuromodulation of thalamo-cortical activity. *Prog Neurobiol* 39: 337–388
- McNamara E, Reynolds III CF, Soloff PH et al (1984) EEG sleep evaluation of depression in borderline patients. *Am J Psychiatry* 141: 182–186
- Mezzacappa E, Tremblay RE, Kindlon D et al (1997) Anxiety, antisocial behavior, and heart rate regulation in adolescent males. *J Child Psychol Psychiatry* 38: 457–469
- Morris JS, Öhman A, Dolan RJ (1998) Conscious and unconscious emotional learning in the human amygdala. *Nature* 393: 467–470
- New AS, Hazlett EA, Buchsbaum MS et al (2003) M-CPP PET and impulsive aggression in borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 53: 1045
- Norden MJ (1989) Fluoxetine in borderline personality disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 13: 885–893
- Norra C, Mrazek M, Tuchtenhagen F et al (2003) Enhanced intensity dependence as a marker of low serotonergic neurotransmission in borderline personality disorder. *J Psychiatr Res* 37: 23–33
- Parsons B, Quitkin FM, McGrath PJ et al (1989) Phenelzine, imipramine, and placebo in borderline patients meeting criteria for atypical depression. *Psychopharmacol Bull* 25: 524–534
- Peckys D, Landwehrmeyer GB (1999) Expression of μ , κ , and δ opioid receptor mRNA in the human CNS: A comparative [³²P]-in situ hybridization study. *Neuroscience* 88: 1093–1135
- Pfeiffer A, Brantl V, Herz A, Emrich HE (1986) Psychotomimesis mediated by κ opiate receptors. *Science* 233: 774–776
- Philipsen A, Richter H, Schmahl C et al (2004) Clonidine in acute aversive inner tension and self-injurious behavior in female patients with borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 65: 1414–1419
- Pinto OC, Akiskal HS (1998) Lamotrigene as a promising approach to borderline personality: An open case series without concurrent DSM-IV major mood disorder. *J Affect Dis* 51: 333–343
- Rasmussen K, Glennon RA, Aghajanian GK (1986) Phenethylamine hallucinogens in the locus coeruleus: Potency of action correlates with rank order of 5-HT₂ binding affinity. *Eur J Pharmacol* 32: 79–82

- Reist C, Haier RJ, DeMet E, Chicz-DeMet A (1990) Platelet MAO activity in personality disorders and normal controls. *Psychiatry Res* 33: 221–227
- Reynolds III CF, Solloff PH, Kupfer DJ, Taska LS, Restifo K, Coble PA, McNamara ME (1985) Depression in borderline patients: A prospective EEG sleep study. *Psychiatry Res* 14: 1–15
- Rifkin A, Quitkin F, Carrillo C, Blumberg AG, Klein DF (1972) Lithium carbonate in emotionally unstable character disorder. *Arch Gen Psychiatry* 27: 519–523
- Rinne T, de Kloet ER, Wouters L *et al* (2002a) Hyperresponsiveness of hypothalamic-pituitary-adrenal axis to combined dexamethasone/corticotropin-releasing hormone challenge in female borderline personality disorder subjects with a history of sustained childhood abuse. *Biol Psychiatry* 52: 1102–1112
- Rinne T, van den Brink W, Wouters L *et al* (2002b) SSRI treatment of borderline personality disorder: a randomized, placebo-controlled clinical trial for female patients with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 159: 2048–2054
- Rinne T, de Kloet ER, Wouters L *et al* (2003) Fluvoxamine reduces responsiveness of HPA axis in adult female BPD patients with a history of sustained childhood abuse. *Neuropsychopharmacology* 28: 126–132
- Roth AS, Ostroff RB, Hoffman RE (1996) Naltrexone as a treatment for repetitive self-injurious behavior: An open-label trial. *J Clin Psychiatry* 57: 233–237
- Roy A, Adinoff B, Linnoila M (1998) Acting out hostility in normal volunteers: negative correlation with levels of 5-HIAA in cerebrospinal fluid. *Psychiatry Res* 24: 187–194
- Rüsch N, Tebartz van Elst L, Wilke M *et al* (2003) A voxel-based morphometric MRI study in female patients with borderline personality disorder. *NeuroImage* 20: 385–392
- Russ MJ, Roth SD, Lerman A *et al* (1992) Pain perception in self-injurious patients with borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 32: 501–511
- Russ MJ, Roth SD, Kakuma T, Harrison K, Hull JW (1994) Pain perception in self-injurious borderline patients: Naloxone effects. *Biol Psychiatry* 35: 207–209
- Salzman C, Wolfson AN, Schatzberg A *et al* (1995) Effect of fluoxetine on anger in symptomatic volunteers with borderline personality disorder. *J Clin Psychopharmacol* 15: 23–29
- Schmahl CG, Seifritz E (2003) Functional MRI in the assessment of pain in patients with borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 53: 104S
- Schmahl C, Stiglmayr CE, Böhme R, Bohus M (1999) Behandlung von dissoziativen Symptomen bei Borderline-Persönlichkeitsstörungen mit Naltrexon. *Nervenarzt* 70: 262–264
- Schmahl CG, Elzinga BM, Vermetten E, Sanislow C, McGlashan TH, Bremner JD (2003a) Neural correlates of memories of abandonment in women with and without borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 54: 142–151
- Schmahl CG, Vermetten E, Elzinga B, Bremner JD (2003b) Magnetic resonance imaging of hippocampal and amygdala volume in borderline personality disorder. *Psychiatry Res: Neuroimaging* 122: 109–115
- Schmahl CG, Greffrath W, Baumgärtner U *et al* (2004) Differential nociceptive deficit in patients with borderline personality disorder and self-injurious behavior: Laser-evoked potentials, spatial discrimination of noxious stimuli, and pain ratings. *Pain* 110: 470–479
- Schneider F, Habel U, Kessler C, Posse S, Grodd W, Mueller-Gartner HW (2000) Functional imaging of conditioned aversive emotional responses in antisocial personality disorder. *Neuropsychobiology* 42: 192–201
- Shearer SL (1994) Dissociative phenomena in women with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 151: 1324–1328
- Shin M, Dougherty DD, Orr SP *et al* (2000) Activation of anterior paralimbic structures during guilt-related script-driven imagery. *Biol Psychiatry* 48: 43–50
- Silk KR (2000) Borderline personality disorder: overview of biological factors. *Psychiatr Clin N Am* 23: 61–75
- Silva H, Jerez S, Paredes A, Salvo J, Renteria P, Ramirez A, Montes C (1997) Fluoxetine in the treatment of borderline personality disorder. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Ci Afines* 25: 391–395
- Simeon D, Stanley B, Frances A, Mann JJ, Winchel R, Stanley M (1992) Self-mutilation in personality disorders: Psychological and biological correlates. *Am J Psychiatry* 149: 221–226
- Simeon D, Hollander E, Stein DJ *et al* (1995) Induction of depersonalization by the serotonin agonist meta-chlorophenylpiperazine. *Psychiatry Res* 58: 161–164
- Simeon D, Guralnik O, Schmeidler J, Knutelska M (2001) A double-blind comparison of fluoxetine and placebo in the treatment of depersonalization disorder. Poster presented at the Annual Meeting of the Society of Biological Psychiatry
- Soderstrom H, Hultin L, Tullberg M, Wikkelso C, Ekholm S, Forsman A (2002) Reduced frontotemporal perfusion in psychopathic personality. *Psychiatry Res* 114: 81–94
- Soderstrom H, Blennow K, Sjödin AK, Forsman A (2003) New evidence for an association between the CSF HVA: 5-HIAA ratio and psychopathic traits. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74: 918–921
- Soloff PH, George A, Nathan RS, Schulz PM, Cornelius JR, Herring J, Perel JM (1989) Amitriptyline versus haloperidol in borderlines: Final outcomes and predictors of response. *J Clin Psychopharmacol* 9: 238–246
- Soloff PH, Cornelius J, Foglia J, George A, Perel JM (1991) Platelet MAO in borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 29: 499–502
- Soloff PH, Meltzer CC, Greer PJ, Constantine D, Kelly TM (2000) A fenfluramine-activated FDG-PET study of borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 47: 540–547
- Soloff PH, Meltzer CC, Becker C, Greer PJ, Kelly TM, Constantine D (2003a) Impulsivity and prefrontal hypometabolism in borderline personality disorder. *Psychiatry Res: Neuroimaging* 123: 153–163
- Soloff PH, Kelly TM, Strotmeyer SJ *et al* (2003b) Impulsivity, gender, and response to fenfluramine challenge in borderline personality disorder. *Psychiatry Res* 119: 11–24
- Stalenheim EG, Eriksson E, von Knorring L, Wide L (1998a) Testosterone as a biological marker in psychopathy and alcoholism. *Psychiatry Res* 77: 79–88
- Stalenheim EG, von Knorring L, Wide L (1998b) Serum levels of thyroid hormones as biological markers in a Swedish forensic psychiatric population. *Biol Psychiatry* 43: 755–761
- Stein DJ, Simeon D, Frenkel M, Islam MN, Hollander E (1995) An open trial of valproate in borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 56: 506–510
- Stein DJ, Trestman RL, Mitropoulou V, Coccaro EF, Hollander E, Siever LJ (1996) Impulsivity and serotonergic function in compulsive personality disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 8: 393–398
- Stein MB, Koverola C, Hanna C, Torchia MG, McClarty B (1997) Hippocampal volume in women victimized by childhood sexual abuse. *Psychol Med* 27: 951–959
- Steinberg BJ, Trestman RL, Siever LJ (1994) The cholinergic and noradrenergic neurotransmitter systems and affective instability in borderline personality disorder. In: Silk KR (ed) *Biological and neurobehavioral studies of borderline personality disorder*. American Psychiatric Press, Washington, DC
- Steriade M, Llinás RR (1988) The functional states of the thalamus and the associated neuronal interplay. *Physiol Rev* 68: 649–741
- Stiglmayr CE, Shapiro DA, Stieglitz RD, Limberger MF, Bohus M (2001) Experience of aversive tension and dissociation in female patients with borderline personality disorder – a controlled study. *J Psychiatry Res* 35: 111–118

- Strick FL, Wilcoxon SA (1991) A comparison of dissociative experiences in adult female outpatients with and without histories of early incestuous abuse. *Dissociation* 4: 193–199
- Susman EJ, Schmeelk KH, Worrall BK, Ponirakis A, Chrousos GP (1999) Corticotropin-releasing hormone and cortisol: longitudinal associations with depression and antisocial behavior in pregnant adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 38: 460–467
- Svanborg P, Mattila-Evenden M, Gustavsson PJ, Uvnas-Moberg K, Asberg M (2000) Associations between plasma glucose and DSM-III-R cluster B personality traits in psychiatric outpatients. *Neuropsychobiology* 41: 79–87
- Teasdale JD, Howard RJ, Cox SG, Ha Y, Brammer MJ, Williams SCR, Checkley SA (1999) Functional MRI study of the cognitive generation of affect. *Am J Psychiatry* 156: 209–215
- Tebartz van Elst L, Hesslinger B, Thiel T et al (2003) Frontolimbic brain abnormalities in patients with borderline personality disorder. A volumetric MRI study. *Biol Psychiatry* 15: 163–171
- Titeler M, Lyon RA, Glennon RA (1988) Radioligand binding evidence implicates the brain 5-HT₂ receptor as a site of action for LSD and phenylisopropylamine hallucinogens. *Psychopharmacology* 94: 213–216
- Trestmann RL, Coccaro EF, Mitropoulou V et al (1992) Differential biology of impulsivity, suicide and depression in the personality disorders. *Proceedings of the 23rd Congress of the International Society of Psychoendocrinology*, p 92
- Tuisku K, Virkkunen M, Holi M, Lauerma H, Naukkarinen H, Rimon R, Wahlbeck K (2003) Antisocial violent offenders with attention deficit hyperactivity disorder demonstrate akathisia-like hyperactivity in three-channel actometry. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 15: 194–199
- Turner BH, Herkenham M (1991) Thalamoamygdaloid projections in the rat: A test of the amygdala's role in sensory processing. *J Comp Neurol* 313: 295–325
- Veit R, Flor H, Erb M, Hermann C, Lotze M, Grodd W, Birbaumer N (2002) Brain circuits involved in emotional learning in antisocial behavior and social phobia in humans. *Neurosci Lett* 328: 233–236
- Verkes RJ, Van der Mast RC, Kerkhof AJFM et al (1998) Platelet serotonin, monoamine oxidase activity, and [³H]Paroxetine binding related to impulsive suicide attempts and borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 43: 740–746
- Waller NG, Ross CA (1997) The prevalence and biometric structure of pathological dissociation in the general population: taxometric and behaviour genetic findings. *J Abnorm Psychol* 106: 499–510
- Walsh SL, Geter-Douglas B, Strain EC et al (2001) Enadoline and butorphanol: Evaluation of κ -agonists on cocaine pharmacodynamics and cocaine self-administration in humans. *J Pharmacol Exp Ther* 299: 147–158
- Wilcox JA (1995) Divalproex sodium as a treatment for borderline personality disorder. *Ann Clin Psychiatry* 7: 33–37
- Yehuda R, Southwick SM, Edell WS, Giller Jr EL (1989) Low platelet monoamine oxidase activity in borderline personality disorder. *Psychiatry Res* 30: 265–273
- Zlotnick C, Johnson DM, Yen S et al (2003) Clinical features and impairment in women with borderline personality disorder (BPD) with posttraumatic stress disorder (PTSD), BPD without PTSD, and other personality disorders with PTSD. *J Nerv Ment Dis* 191: 706–713.
- Zweig-Frank H, Paris J (1997) Relationship of childhood sexual abuse to dissociation and self-mutilation in female patients. In: Zanarini MC (ed) *Role of sexual abuse in the etiology of borderline personality disorder*. American Psychiatric Press, Washington DC