

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. F. Hohagen

Serumcortisol Kurzprofil bei Patientinnen mit Borderline-Persönlichkeitsstörung

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der
Universität zu Lübeck
— Aus der Medizinischen Fakultät —



vorgelegt von
Susanne Bens
aus Oldenburg

Lübeck, 2005

© 2005
Susanne Bens
All Rights Reserved

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Ulrich Schweiger
2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Günther Jantschek

Tag der mündlichen Prüfung: 13.12.2005
Zum Druck genehmigt. Lübeck, den: 13.12.2005

gez. Prof. Dr. med. Wolfgang Jelkmann
-Dekan der Medizinischen Fakultät-

Zusammenfassung

Hintergrund

Borderline-Patienten leiden unter einer Störung, die sich durch das Hauptkriterium der emotionalen Instabilität auszeichnet. Die Schwere der Erkrankung drückt sich unter anderem durch ein hohes Maß an komorbidien Störungen aus.

Studiendesign

Wir führten bei 15 Borderline-Patientinnen (mittleres Alter: 26,6 Jahre) und einer Vergleichsgruppe von 14 gesunden Frauen (mittleres Alter: 25,6 Jahre) ein Serumcortisol-Kurzprofil durch, um die Aktivität der HPA-Achse in beiden Gruppen zu vergleichen. Psychometrische Daten zu Essverhalten, Depression, Angst und allgemeiner Psychopathologie wurden im Selbstbeurteilungsverfahren erhoben.

Ergebnisse

Die Gesamtgruppen unterscheiden sich nicht in den mittleren Cortisolkonzentrationen. Bei zwei Untergruppen der Patientinnen, die sich durch eine komorbide akute Bulimie und/oder eine Major Depression auszeichnen, wurden indes signifikant erhöhte Serumcortisolmittelwerte nachgewiesen.

Die Ergebnisse der Fragebögen zum Essverhalten und zur allgemeinen Psychopathologie stehen in einem linearen Zusammenhang zu den entsprechenden Serumcortisolwerten.

Schlussfolgerung

Die Borderline-Persönlichkeitsstörung allein führt nicht zu einem Hypercortisolismus. Das Risiko, einen Hypercortisolismus zu entwickeln, steigt signifikant bei Auftreten einer komorbidien akuten Bulimie und/oder einer komorbidien Major Depression. Das Auftreten mehrerer Komorbiditäten und damit der Schweregrad der allgemeinen Psychopathologie führt zu einer entsprechend schwereren Störung der HPA-Achse und damit zu höheren Cortisolwerten.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	ii
Inhaltsverzeichnis	iii
Abbildungsverzeichnis	v
1 Fragestellung	1
2 Borderline-Persönlichkeitsstörung	2
2.1 Symptome und Diagnose	2
2.2 Komorbidität	5
2.2.1 Affektive Störungen	5
2.2.2 Angst- und Panikstörungen	6
2.2.3 Impulsive Störungen	7
3 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse	8
3.1 Anatomie und Biochemie	8
3.2 Physiologie	10
3.2.1 Regulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse	10
3.2.2 Circadiane Rhythmik	11
3.2.3 Biologische Effekte	11
4 Dysregulationen der HPA-Achse	16
4.1 Allostase und allostatiche Belastung	16
5 Versuchsbeschreibung und Durchführung	20
5.1 Stichprobengröße	20
5.1.1 Patientengruppe	20
5.1.2 Kontrollgruppe	21
5.2 Methodik	21
5.2.1 Variablen, die das HPA-System beeinflussen	21

Inhaltsverzeichnis	iv
5.2.2 Erfassung des HPA-Systems	23
5.2.3 Studiendesign	24
5.3 Psychometrie	24
5.3.1 Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV = SKID-I und SKID-II	24
5.3.2 Fragebogen zum Essverhalten = FEV	25
5.3.3 Becks-Depressions-Inventar = BDI	25
5.3.4 Symptom-Checkliste von Derogatis = SCL-90-R	26
5.3.5 Becks-Angstinventar - Deutsche Version = BAI	26
5.3.6 Eating-Disorder-Inventory = EDI	27
5.4 Cortisolanalyse	27
5.5 Statistische Auswertung	28
6 Ergebnisse	29
6.1 Cortisol	29
6.2 Psychometrie	39
7 Diskussion	42
7.1 Arbeitshypothesen	43
7.2 Stichprobe	46
7.3 Methodik	48
7.4 Folgen	50
7.4.1 Metabolisches Syndrom	50
7.4.2 Gehirnfunktionen	51
Literaturverzeichnis	53
Danksagung	62
Lebenslauf	63
Persönliche Daten	63
Schulausbildung	63
Freiwilliges Soziales Jahr	63
Studium	63
Praktische Ausbildung	64

Abbildungsverzeichnis

3.1	Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden Achse	10
4.1	Modell von McEwen	17
4.2	Allostatische Systeme und Allostatische Belastung	19
6.1	Serumcortisolvergleich zwischen Patienten und Kontrollpersonen . .	31
6.2	Serumcortisolvergleich zwischen Patienten mit einer akuten Major Depression und Kontrollpersonen	31
6.3	Serumcortisolvergleich zwischen Patienten mit akuter Bulimie und Kontrollpersonen	32
6.4	Lineare Regression für Patienten und Kontrollen; abhängige Variable: Serumcortisolmittelwert, Schätzer: FEV1	34
6.5	Lineare Regression für Patienten und Kontrollen; abhängige Variable: Serumcortisolmittelwert, Schätzer: FEV2	34
6.6	Lineare Regression für Patienten und Kontrollen; abhängige Variable: Serumcortisolmittelwert, Schätzer: EDI GES	35
6.7	Lineare Regression für Patienten und Kontrollen; abhängige Variable: Serumcortisolmittelwert, Schätzer: GSI	35
6.8	Lineare Regression der Gesamtpatientengruppe; abhängige Variable: Serumcortisolmittelwert, Schätzer: FEV2	37
6.9	Lineare Regression der Gesamtpatientengruppe; abhängige Variable: Serumcortisolmittelwert, Schätzer: EDI GES	37
7.1	Pseudocushingoider Zustand	51

KAPITEL 1

Fragestellung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem psychiatrischen Krankheitsbild der Borderline-Persönlichkeitsstörung. Betroffene leiden unter einer emotionalen Instabilität, die sich durch unangemessene Reaktionen auf alltägliche Konflikte ausdrücken kann. Scheinbar kleine Probleme stellen die Patienten vor eine für sie unlösbare Aufgabe. Das Gefühl, mit den Anforderungen des Alltags nicht zurecht zu kommen, lässt jeden Tag zu einer Hürde werden.

Schon dieser kurze Einblick in das Krankheitsbild macht klar, dass Stress-Situationen einen hohen Anteil am Alltag eines Borderline-Patienten haben.

Ausgehend von dieser Überlegung wurden zwei Hypothesen aufgestellt, die in dieser Arbeit untersucht werden sollen:

- Die HPA-Achse (das natürliche Stress-System) ist bei Borderline-Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen chronisch aktiviert. Die Messung des Serumcortisol führt daher bei Borderline-Patienten zu signifikant höheren Konzentrationen als bei gesunden Kontrollprobanden.
- Die Varianz der Cortisolwerte lässt sich durch die allgemeine Psychopathologie der Borderline-Patienten erklären. Insbesondere eine begleitende Major Depression und/oder eine Essstörung führen zu signifikanten Unterschieden in den Cortisolwerten.

Einleitend wird das Krankheitsbild der Borderline-Persönlichkeitsstörung vorgestellt. Anschließend erfolgt die Darstellung des HPA-Systems. Der einleitende Teil wird durch die Vorstellung eines Modells zur Entstehung einer chronisch aktivierten HPA-Achse durch Stress abgeschlossen.

Im Mittelteil wird das Studiendesign erläutert.

Abschließend werden die Ergebnisse vorgestellt und in den derzeitigen Forschungsstand eingeordnet. Es folgt ein kurzer Abschnitt über die möglichen Folgen und Risiken, die sich aus den Ergebnissen ableiten lassen.

KAPITEL 2

Borderline-Persönlichkeitsstörung

2.1 Symptome und Diagnose

Die Borderline-Persönlichkeitsstörung ist eine komplexe und schwere Erkrankung. Das zentrale Charakteristikum ist die emotionale Instabilität. Sie zeigt sich in der mangelnden Fähigkeit zur Regulation von Emotionen, den Beziehungen zu anderen Personen, im Selbstbild und der impulsiven Kontrolle.

Ungefähr 1% der Gesamtbevölkerung leidet unter dieser Störung. Vorwiegend sind Frauen¹ betroffen (75%). Die Betroffenen stellen 10% der ambulanten und 15%-20% aller stationären psychiatrischen Patienten.

Die Mortalitätsrate durch Suizid liegt bei fast 10%. Gemessen an der Gesamtpopulation ist sie damit fünfzigmal höher als bei Gesunden [71].

Für die Diagnose der Erkrankung liegen zur Zeit zwei Werke als Leitlinien vor: Die „Internationale Klassifikation psychischer Störungen“ (ICD-10 [17]) und das „Diagnostische und Statistische Manual Psychischer Störungen“ (DSM-IV [59]). Die Borderline-Persönlichkeitsstörung wird nach ICD-10 mit F60.31 und nach DSM-IV mit 301.81 codiert. Während der ICD-10 im Wesentlichen nur eine systematische Verschlüsselung von Krankheiten vornimmt, bietet der DSM-IV neben dem Code durch eine Beschreibung des zugehörigen Krankheitsbildes eine Hilfe zur Diagnosestellung.

Der Borderline-Patient leidet unter einem negativ geprägten Selbstbild. Die Selbstwahrnehmung schwankt zwischen böse, sündig und nicht existent. Das mangelnde Selbstbewusstsein führt zur Idealisierung von Bezugspersonen und zur Unfähigkeit, alleine zu sein. Das ständige Bemühen, nicht verlassen zu werden, zeigt sich auch in einer gesteigerten Sensitivität gegenüber Umwelteinflüssen. Sie führt in

¹Aufgrund der unterschiedlichen endokrinen Regulationsmechanismen zwischen den Geschlechtern und der Tatsache, dass weitaus mehr Frauen als Männer an der Borderline-Störung leiden, wurden in die Untersuchungsgruppe nur weibliche Patienten eingeschlossen.

der Konsequenz zu chronischen Angstzuständen und unangemessenen Reaktionen. Tatsächliches Verlassenwerden, aber auch bereits das Empfinden einer drohenden Trennung reichen aus, um unkontrollierte Wutausbrüche, selbstschädigendes Verhalten, Suizidhandlungen, intensives Angsterleben und auch paranoide Vorstellungen auszulösen. Objektiv besteht oftmals kein Anhaltspunkt für eine Trennung. In der Folge kann sich ein Gefühl von Scham und Schuld einstellen, welches wiederum das negative Selbstbild aufrecht erhält. Die dysphorische Grundstimmung wird damit durch das schnelle Aufeinanderfolgen von Episoden der Wut, Angst und Verzweiflung unterbrochen.

Die gesteigerte Sensitivität gegenüber Stimuli von außen und die damit verbundenen Stimmungswechsel führen zu einer gesteigerten Impulsivität. Sie zeigt sich in folgenden Bereichen: Fressanfälle, unverantwortliche Geldausgaben, Substanzmissbrauch, risikoreiches Sexualverhalten und rücksichtsloses Verkehrsverhalten. Der Borderline-Patient neigt dazu, in Extremen zu denken. So werden Personen entweder entwertet oder idealisiert (Beck und Freeman 1990: „dichotomes Denken“). Selbst wenn Personen als „grausam“ oder „bestrafend“ erlebt werden fällt es dem Borderline-Patienten aus Angst vor dem Alleinsein schwer, sich von diesen Personen loszusagen. Die Beziehungen des Borderline-Patienten verlaufen daher instabil, aber auch sehr intensiv.

Im Verlauf zeigt sich häufig eine Besserung. Während sich die Störung im Jugendalter in einem Muster chronischer Instabilität mit affektiven und impulsiven Kontrollverlusten äußert, erlangen die Patienten ab dem dreißigsten bis vierzigsten Lebensjahr eine größere Stabilität in Beziehungen und beruflichen Funktionen.

Der DSM-IV fasst das Krankheitsbild in neun Kriterien zusammen und fordert das Vorhandensein von mindestens fünf Merkmalen zur Diagnosestellung (vergleiche Tabelle 2.1). Dies führt zu einer großen Heterogenität innerhalb des Krankheitsbildes. Es ergibt sich eine Vielfalt von 256 verschiedenen Phänotypen derselben Störung. Im äußersten Fall können zwei Borderline-Patienten nur ein Kriterium gemeinsam haben.

Diagnostische Kriterien für 301.83 (F60.31) Borderline-Persönlichkeitsstörung
<p>Ein tiefgreifendes Muster von Instabilität in zwischenmenschlichen Beziehungen, im Selbstbild und in den Affekten sowie von deutlicher Impulsivität. Der Beginn liegt im frühen Erwachsenenalter und manifestiert sich in den verschiedenen Lebensbereichen. Mindestens 5 der folgenden Kriterien müssen erfüllt sein:</p> <ol style="list-style-type: none">1. verzweifeltes Bemühen, tatsächliches oder vermutetes Verlassenwerden zu vermeiden. Beachte: Hier werden keine suizidalen oder selbstverletzenden Handlungen berücksichtigt, die in Kriterium 5 enthalten sind.2. Ein Muster instabiler, aber intensiver zwischenmenschlicher Beziehung, 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 selbstschädigenden Bereichen (Geldausgaben, Sexualität, Substanzmißbrauch, rücksichtsloses Fahren, „Freßanfälle“). Beachte: Hier werden keine suizidalen oder selbstverletzenden Handlungen berücksichtigt, die in Kriterium 5 enthalten sind.5. Wiederholte suizidale Handlungen, Selbstmordandeutungen, oder -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 (z.B. häufige Wutausbrüche, andauernde Wut, wiederholte körperliche Auseinandersetzungen).9. Vorübergehende, durch Belastungen ausgelöste paranoide Vorstellungen oder schwere dissoziative Symptome.

Tabelle 2.1: DSM-IV-Kriterien zur Diagnose einer Borderline-Persönlichkeitsstörung

2.2 Komorbidität

Der Begriff „komorbid“ bedeutet das Auftreten von zwei oder mehr voneinander unabhängigen Erkrankungen bei demselben Individuum. Die Häufigkeit von bestimmten Kombinationen lässt auf ähnliche ätiologische Faktoren schließen, ist aber noch nicht vollständig geklärt.

Zusätzliche Störung	Gesamthäufigkeit	weiblich	männlich
Affektive Störungen	96,3%	97,6%	91,6
Major Depression	82,8%	84,8%	75,9%
Dysthymie	38,5%	38,9%	37,3%
Angststörung	88,4%	90,5%	80,7%
Panikstörung	47,8%	49,7%	41%
Sozialphobie	45,9%	44,9%	49,4%
Einfache Phobie	31,7%	32,4%	28,9%
PTSD	55,9%	60,8%	34,9%
Generalisierte Angststörung	13,5%	12,2%	18,1%
Essstörung	53%	62,2%	20,5%
Anorexia nervosa	53,0%	25%	7%
Bulimia nervosa	20,8%	30%	10%
nicht spezifizierte Essstörungen	26,1%	30%	11%
Substanzmissbrauch/Abhängigkeit	64,1%	59,1%	81,9%
Alkoholabhängigkeit/Missbrauch	52,2%	46%	74%
Drogenabhängigkeit/Missbrauch	46,2%	41%	65%

Tabelle 2.2: Komorbidität bei Borderline-Patienten. Die Daten wurden aus einer Studie von Zanarini (1998) entnommen [86]. Zu beachten sind die geschlechtsspezifischen Unterschiede innerhalb der Gruppe der impulsiven Störungen. PTSD=Posttraumatische Belastungsstörung.

2.2.1 Affektive Störungen

Der Terminus „Borderline“ wurde von Stern im Jahre 1938 vorgeschlagen und unterlag einem dreifachen Bedeutungswandel. Während er zunächst der Schizophrenie zugeordnet wurde, stand er sodann lange Zeit für eine atypische Form der Affektiven Störungen, bis er schließlich unter den Persönlichkeitsstörungen eingeordnet wurde [3].

Aufgrund der Parallelen innerhalb der Symptomatik (Leere, Depression, Suizidalität, emotionale Instabilität, sekundärer Alkoholismus) meinte man lange Zeit, Patienten mit einer Borderline-Persönlichkeitsstörung würden unter einer atypischen

Form der affektiven Störung leiden. Begriffe wie „unstabile Borderline-Persönlichkeit“ von Spitzer und Endicott wurden geprägt [73].

Affektiv erkrankte Patienten und Borderline-Patienten unterscheiden sich jedoch auch in wesentlichen Punkten. So finden biologische Befunde (positiver Dexamethasontest) von depressiven Patienten nur teilweise Korrelate in Studien, die Borderline-Patienten untersuchten [6, 21, 24, 37, 38, 40, 72, 75]².

Wenn auch nicht direkt verknüpft, scheinen die beiden Erkrankungen ätiologisch doch Gemeinsamkeiten aufzuweisen, was Ergebnisse einer Studie von Zanarini zeigten. Sie untersuchte im Jahre 1998 in einer verblindeten Studie, in der semistruktuelle Interviews erwiesener Reliabilität benutzt wurden, eine Gruppe von 504 Borderline-Patienten. Sie ermittelte eine Häufigkeit von 90 % für die Kombination einer Borderline Persönlichkeitsstörung und einer affektiven Störung [86].

2.2.2 Angst- und Panikstörungen

Erste ätiologische Studien zur Borderline-Persönlichkeitsstörung untersuchten Umweltfaktoren. Studien der ersten Generation fanden signifikant häufiger längere Phasen der Trennung von den Eltern oder einem Elternteil in der Kindheit. Die Beziehungen zur Mutter wurden signifikant häufiger als sehr konfliktreich und emotional fern beschrieben. Dagegen zeichnete sich das väterliche Verhalten durch Desinteresse aus [20, 26, 57, 85, 88].

Studien der zweiten Generation untersuchten Misshandlungen in der Kindheit. Patienten mit einer Borderline-Persönlichkeitsstörung berichten von körperlichen und sexuellen Misshandlungen, wobei nur bei letzteren signifikante Häufigkeitsunterschiede im Vergleich zu Kontrollgruppen auftraten [43, 55, 67, 85].

Studien der dritten Generation ermittelten folgende Charakteristika als signifikante Prognosefaktoren für die Entwicklung einer Borderline-Persönlichkeitsstörung: weibliches Geschlecht, sexueller Missbrauch einschließlich Penetration, emotionale Ablehnung und widersprüchliche Behandlung [85].

Diese Ergebnisse zeigen die fehlende Gelegenheit, Vertrauen zu entwickeln, und das hohe Risiko eines traumatischen Erlebnisses während der kindlichen Entwicklung des späteren Borderline-Patienten. Sie erklären auch die hohe Anzahl an Angst- und Panikstörungen, an denen Borderline-Patienten nach der Studie von Zanarini aus dem Jahre 1998 leiden. Die Studie ergab die Kombination von einer Borderline-Störung und einer Angststörung in 90% der untersuchten 504 stationär behandelten Borderline-Patienten. 30% zeigten Kriterien einer einfachen Phobie, 14% hatten

²Eine differenzierte Darstellung dieser Studien erfolgt in der Diskussion

eine generalisierte Angststörung mit Agoraphobie und 56% litten unter einer posttraumatischen Belastungsstörung. Frauen waren mit 61% häufiger von einer PTSD betroffen als Männer (35%) [86].

2.2.3 Impulsive Störungen

Ein entscheidendes Charakteristikum der Borderline-Persönlichkeitsstörung, das auch der DSM-IV anführt, ist die Impulsivität. Das neurobiologische Korrelat einer gesteigerten Impulsivität ist eine Dysfunktion des serotoninergen Systems. Unterschiedlichste Studien konnten dies beweisen. Dabei konnte zunächst nur das periphere Serotonin System erfasst werden – so wurden die Serotoninmetabolite [4, 12, 46] und die Serotonintransporter und Rezeptoren als Untersuchungsparameter herangezogen [56]. Später führten Gurvits, Coccato und Stein pharmakologische Studien durch [13, 27, 74].

In den neunziger Jahren wurden genetische Studien durchgeführt, die Mutationen innerhalb der für das Serotoninerge System entscheidenden Enzyme fanden [9, 53]. Neueste Studien bedienten sich der Positronen-Elektronen-Tomographie und konnten damit auch das zentrale Serotoninerge System untersuchen [44, 68].

Die Ergebnisse der Studien weisen auf einen Zusammenhang zwischen gesteigerter Impulsivität und niedrigem Serotonin-Spiegel hin, der damit als gesichert gelten darf. Brown untersuchte eine Gruppe von Borderline-Patienten und konnte auch in dieser Kohorte eine signifikant verminderte Serotonin-Konzentration feststellen [8]. Zu den impulsiven Störungen zählen auch Substanzmissbrauch und Essstörungen. Zanarini konnte in ihrer Studie von 1998 geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich der impulsiven Komorbiditäten ermitteln. Während Frauen häufiger gleichzeitig unter Essstörungen litten (61% gegenüber 21%), zeigten Männer häufiger Kriterien des Substanzmissbrauchs (82% gegenüber 59%) [86], vergleiche auch Tabelle 2.2.

Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

3.1 Anatomie und Biochemie

Das übergeordnete Steuerorgan der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse (HPA-Achse) ist der Hypothalamus. Er bildet den Boden des dritten Ventrikels und einen Teil seiner Vorder- und Seitenwand. In der mittleren Kerngruppe, bestehend aus Nuc. arcuatus und den Nuc. tuberales, werden die Releasinghormone für die Hypophyse gebildet [80].

Die Hypophyse besteht aus zwei Anteilen, der Neurohypophyse (HHL), einer Struktur des Hypothalamus, und der Adenohypophyse (HVL), die embryologisch aus der Rathke-Tasche abstammt.

Der HVL bildet nach Stimulation durch die entsprechenden Releasinghormone glandotrope Hormone. Sie wirken über spezifische Rezeptoren auf die endokrinen Drüsen des Körpers (z.B. Schilddrüse, Nebennierenrinde), die dann mit ihren eigenen Hormonen Einfluss auf die peripheren Organe nehmen [80].

Mehrere parallel existierende Signalwege nehmen vom Hypothalamus ihren Ursprung und werden über die Hypophyse verschaltet, bevor sie ihr jeweiliges Endorgan erreichen. Jeder Weg hat seine spezifischen Releasing- und glandotropen Hormone.

Für die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA-Achse) sind dies das Corticotropin-Releasinghormon (CRH) aus dem Hypothalamus und das Adrenocorticotrope Hormon (ACTH) aus der Hypophyse. Dieses Hormon ist ein aus 39 Aminosäuren gebildetes Polypeptid. Es wird von einem großen Vorläuferprotein (Proopiomelanocortin, POMC) enzymatisch abgespalten. Die Plasmakonzentration von ACTH beträgt im Normalfall 2-11 pmol/l [39]. Es gelangt über das Blutsystem an die Nebennieren und stimuliert über Rezeptoren die Freisetzung von Cortisol.

Die Nebennierenrinde produziert eine Reihe von Steroidhormonen. Sie besteht morphologisch aus drei unterschiedlichen Abschnitten: der Zona glomerulosa, in der Mineralocorticoide (Aldosteron) gebildet werden, der Zona fasciculata, in der die Glucocorticoide (Cortisol) synthetisiert werden und der Zona reticularis, Ursprungsort der Anabole und Sexualhormone und zu einem geringen Teil ebenfalls der Glucocorticoide [70]. Diese klare Zuordnung resultiert aus dem Vorhandensein spezifischer Rezeptoren für die übergeordneten Steuerhormone und der Lokalisierung der jeweiligen Schlüsselenzyme. Für Cortisol ist dies die 17α -Hydroxylase, die nur in den inneren Zonen zu finden ist [39].

Die Muttersubstanz der Steroidhormone ist Cholesterin, welches über mehrere Zwischenstufen in Leber und endokrinen Drüsen aus Acetyl-CoA gebildet wird. Sie werden nur in geringen Mengen in der Nebennierenrinde gespeichert und müssen bei Bedarf aus dem zellulären Cholesterin synthetisiert werden. Über Pregnenolon, Progesteron und 11-Deoxycortisol entsteht aus Cholesterin Cortisol [70].

Nur ein kleiner Teil des Hormons liegt in freier und damit aktiver Form vor. 90 % sind an ein spezifisches Transportprotein gebunden (Transcortin), welches als Puffer die Menge an aktivem Cortisol regulieren kann. Dieses Protein hat zwar eine hohe Affinität zu Cortisol, aber eine limitierte Kapazität. Bei einer Cortisolplasmakonzentration von 552 nmol/l ist es voll gesättigt. Bis zu dieser Konzentration liegt 10 % des Cortisols in freier Form vor. Bei höheren Konzentrationen wird das überschüssig vorliegende Cortisol zu 70-80 % an Albumin gebunden. Dieses Protein hat eine niedrige Affinität für das Hormon, aber eine hohe Transportkapazität. Das freie Cortisol kann dann auf 20-30 % ansteigen [39].

Unterschiedliche Faktoren können den Transcortinspiegel beeinflussen. So führen Östrogene zu einem Anstieg und Leberstörungen zu einem Abfall der Konzentration. Der weitaus größte Teil des Cortisols wird in der Leber metabolisiert und an Glucuronsäure gebunden. Anschließend kann es mit der Galle oder dem Urin ausgeschieden werden. Ein kleinerer Teil (0,5 %) wird in freier Form oder als Ketosteroide (5 %) in der Niere gefiltert und ausgeschieden [70]. Die Eliminierung verläuft nach einer Kinetik erster Ordnung, d.h. linear zur Plasmakonzentration. Die biologische Halbwertszeit von Cortisol beträgt ungefähr 110 Minuten, kann jedoch durch unterschiedliche Parameter wie Lebererkrankungen, Schwangerschaft und Östrogentherapie sowohl erhöht als auch durch z.B. Fettleibigkeit verringert sein. Die durchschnittlichen Plasmacortisolwerte schwanken während des Tages zwischen 138 und 690 nmol/l [39].

3.2 Physiologie

3.2.1 Regulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

CRH wird als Antwort auf psychologischen und körperlichen Stress vom Hypothalamus ausgeschüttet [58]. Serotonin und Acetylcholin haben einen stimulierenden Effekt, wohingegen Dopamin, Noradrenalin und β -Endorphin die Ausschüttung von CRH inhibieren. Neben CRH führt auch Vasopressin zu einer ACTH-Freisetzung und potenziert so dessen Effekt.

ACTH reguliert die Sekretion der Nebennierenrindenhormone durch die Stimulation ihrer Biosynthese. Wie schon dargestellt sind die Speicherkapazitäten der Nebennierenrinde sehr gering, so dass Produktion und Sekretion der Hormone praktisch identisch sind. Des weiteren wirkt ACTH auf die Größe und das Wachstum des Nierencortex. Während eine gesteigerte Sekretion zu einer Hyperplasie führen kann, kommt es bei einem vollständigen Ausbleiben einer Stimulation zur Atrophie [39].

Cortisol wirkt nicht nur an seinen Zielzellen, sondern hemmt gleichzeitig die Frei-

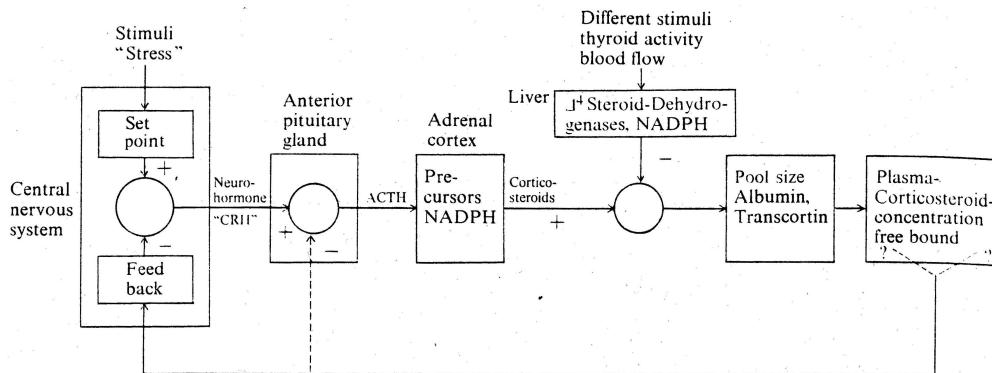


Abbildung 3.1: Regulation der HPA-Achse (*Bild entnommen aus [39]*)

setzung von CRH und ACTH (vergleiche Abbildung 3.1). Durch das darauf folgende Fehlen von ACTH nimmt dann auch die Cortisolkonzentration wieder ab, und die Antwort ist beendet. Diese Vorgänge spielen sich innerhalb von Sekunden ab. Cortisol kann als Antwort auf einen Stimulus nach 10 Sekunden sezerniert werden und das negative Feedback Richtung Hypothalamus ist innerhalb von 15 Sekunden effektiv [39].

3.2.2 Circadiane Rhythmis

Die Cortisolkonzentration variiert über den Tagesverlauf. Am höchsten ist sie in den frühen Morgenstunden zwischen 6 und 9 Uhr (ca. 690 nmol/l). Über den Tag fällt sie kontinuierlich ab, bis sie ihren Tiefpunkt von 138 nmol/l um Mitternacht erreicht. Gegen zwei Uhr am Morgen beginnt die Konzentration wieder zu steigen. Diese Periodik resultiert aus den ebenfalls rhythmisch ausgeschütteten Steuerhormonen [63].

Die Cortisolssekretion orientiert sich an der Tageszeit, ist aber unabhängig von Licht oder körperlicher Aktivität. Kontrolliert wird der circadiane Rhythmus durch das zentrale Nervensystem, und kann bei dessen Schädigung verändert sein oder ganz fehlen. Störungen des circadianen Rhythmus wurden bei Patienten mit kardialen Störungen, renovaskulärer Hypertension und Cushing-Syndrom beobachtet [39].

Im Laufe des Tages wird Cortisol nicht ständig, sondern in kurzen Sekretionsepoden sezerniert. Zwischen 7 und 13 solcher Episoden wechseln sich mit inaktiven Phasen ab. Die Hälfte aller Episoden wurden zwischen Mitternacht und frühem Morgen beobachtet. Die Länge aller aktiven Phasen zusammen beträgt nur etwa halb so viel wie die Summe aller inaktiven Phasen. Sogar die einzelnen Sekretionsphasen sind nicht immer gleich lang, so können dieselben ACTH-Konzentrationen zu unterschiedlichen Antworten der Nebennierenrinde führen [39].

Auch Geschlecht und Alter sind Faktoren, die den circadianen Rhythmus beeinflussen. Van Cauter untersuchte 90 gesunde Männer und 87 gesunde Frauen zwischen 18 und 83 Jahren. In beiden Geschlechtern stieg der mittlere Cortisolspiegel im Alter zwischen 20-80 Jahren kontinuierlich um 20-50%. Dies lag an einer kontinuierlichen Zunahme des nächtlichen Tiefpunktes. Zudem kam es bei Frauen mit dem Alter zu einem Anstieg des morgentlichen Cortisolspiegels, der bei Männern und Frauen in der Prämenopause nicht beobachtet wurde. Weiterhin wies van Cauter nach, dass der Tagesrhythmus im Alter zwar erhalten bleibt, der Zeitpunkt des morgendlichen Maximums jedoch früher als bei jungen Patienten liegt und die relative Amplitude der Cortisolkonzentration sinkt.

3.2.3 Biologische Effekte

Um in der Zielzelle zu wirken, muss Cortisol zunächst durch die Zellmembran diffundieren. Im Cytoplasma bindet es an die MR- und GR-Rezeptoren und wandert als Hormonrezeptorproteinkomplex in den Zellkern. Hier stimuliert es durch Bindung an Kernrezeptoren die Synthese spezifischer mRNAs [70].

Im Allgemeinen sorgen die Cortisolwirkungen für die Bereitstellung von Glucose,

um dem Körper physikalische Aktivität zu ermöglichen.

Auf den Glucosestoffwechsel wirkt Cortisol durch die Stimulation der Gluconeogenese, die dazu benötigten Aminosäuren stammen aus dem Proteinabbau. Die gesteigerte Proteolyse führt zu Osteoporose, Muskelatrophie und dünner, empfindlicher Haut. Der Glucosetransport und die Glucoseverwertung werden gehemmt, es kommt zu einem erhöhten Blutzuckerspiegel und damit zu einer diabetogenen Stoffwechsellsage. In Extremfällen kann es zur Ausbildung eines Diabetes mellitus (Steroiddiabetes) kommen.

Durch die verminderte Aufnahme von Glucose in die Fettzellen können Fettsäuren nicht mehr zu Triglyceriden verestert werden. Der erhöhte Spiegel an freien Fettsäuren und die Hyperglykämie führen zu einer erhöhten Ausschüttung von Insulin. Dieses Hormon führt zu einer Überkompensation und zum Ansetzen von Fett. Die unterschiedliche Sensitivität der Gewebe auf Insulin führt zu einer Fettumverteilung mit den charakteristischen klinischen Zeichen Stammfettsucht, Mondgesicht, Büffelnacken, Schrägstellung der Augen und herabgezogenen Mundwinkeln. Die Haut wird durch die Atrophie und die Fetteinlagerung gespannt und glänzend. Das Blutbild zeigt eine Polyzythämie, wobei Erythrozyten, Thrombozyten und Leukozyten erhöht sind, während Lymphozyten, Monozyten und Mastzellen reduziert werden. Die einzelnen Fraktionen der Leukozyten reagieren unterschiedlich. Eosinophile werden reduziert und Neutrophile nehmen zu. Die Eosinopenie erreicht 4 Stunden nach Cortisolgabe ihr Maximum und normalisiert sich, sobald die Cortisolkonzentration im Blut wieder sinkt. Bei anhaltend hoher Cortisol-Blutkonzentration bleibt die Eosinophilenzahl dauerhaft tief. Die Zunahme der Neutrophilen erklärt sich durch eine beschleunigte Freisetzung aus dem Knochenmark und einen verminderten Austritt aus der Blutbahn an Entzündungsherden [39].

Cortisol bewirkt weiterhin eine periphere Vasokonstriktion und eine Verstärkung der Herzkraft. Durch das Zusammenwirken von Cortisol und Noradrenalin bildet sich häufig ein Hypertonus aus.

Eine partielle Stase in den Kapillaren und die Polyglobulie führen zu der charakteristischen dunkelroten Gesichtsfarbe und den Striae rubrae, die bevorzugt am unteren Abdomen entstehen.

Der Elektrolythaushalt wird ebenfalls durch Glucocorticoide verändert, Natrium wird retiniert und Kalium wird vermehrt ausgeschieden, Kompensationsmechanismen sorgen im Regelfall jedoch für eine funktionierende Gegenregulation [69].

Die unterschiedlichen Gewebe des menschlichen Körpers reagieren je nach Herkunft und Entwicklungsstand verschieden auf Cortisol. Während Zellen, die sich

aus dem Endoderm entwickelten, im Allgemeinen kaum reagieren, werden aus dem Mesenchym und Ektoderm abstammende Gewebe stark beeinflusst. Besonders unendifferenziertes Gewebe ist sehr sensitiv gegenüber Cortisol. Als Folge kann es zu einer gestörten Wundheilung kommen.

Cortisol ist anti-inflammatorisch wirksam. Die Bildung von Histamin wird verhindert, wobei das schon vorhandene Histamin in seiner Wirkung nicht beeinflusst wird. Die Infiltration von Leukozyten und Phagozyten ist verringert. Im Falle eines Infektes führen diese Wirkungen zu schädlichen Folgen, therapeutisch werden diese Effekte bei ungewollt gesteigerten inflammatorischen Prozessen (Allergien, Autoimmunkrankheiten) genutzt.

Cortisol hemmt nicht nur die ACTH-Ausschüttung, sondern auch die Freisetzung von Gonadotropin aus der Hypophyse. Folge sind Amenorrhoe, Impotenz, Ovar- und Testesverkleinerung.

Einige Untersuchungen berichten von Veränderungen im Nervensystem. Eine Cortisoltherapie führt danach zur Entwicklung eines „endokrinen Psychosyndromes“, charakterisiert durch Stimmungs- und Motivationswechsel und plötzliches zwanghaftes Verhalten. Es können Halluzinationen, Verwirrtheitszustände, Illusionen und wahnhafte Verkennungen auftreten. Diese Zustände sind von kurzer Dauer und verschwinden nach erfolgreicher Therapie vollständig.

Eine Studie aus dem Jahre 1995 untersuchte die Diagnosestellung einer atypischen Depression bei Patienten mit Cushing-Syndrom. Die Ergebnisse zeigten, dass die Probanden signifikant häufiger während der Ausprägung des Cushing-Syndroms an einer atypischen Depression erkrankten als vor oder nach der Erkrankung [18].

Ein Überangebot von endogen oder exogen zugeführtem Cortisol äußert sich im klinischen Krankheitsbild des Cushing-Syndroms. Dabei handelt es sich um eine seltene Erkrankung, die Frauen drei- bis viermal häufiger betrifft als Männer und meistens in der dritten bis vierten Lebensdekade auftritt. Ätiologisch kommen Adenome, Carzinome, eine gestörte HPA-Regulation, ektopie ACTH-Bildung oder exogen zugeführte Glucocorticoide in Betracht.

Der Tagesrhythmus der Cortisolausschüttung ist bei Patienten mit Cushing-Syndrom gestört. Während die punktuelle Cortisolmessung zu unauffälligen Werten führen kann, sind die 24-h-Werte immer erhöht.

Die Stoffwechselumstellung führt zu den 7 Kardinalsymptomen:

- *rotes, gerundetes Gesicht*
- *Stammfettsucht*

- *Verminderte Glucosetoleranz/Diabetes Mellitus*
- *Hypertonie*
- *Osteoporose*
- *Amenorrhoe/Hypogonadismus*
- *Striae rubrae*

Erste Symptome sind Müdigkeit und Schwäche, die bis zur Bettlägerigkeit führen können. Die bereits dargestellten Veränderungen im Blutbild führen durch die gesteigerte Gerinnungsbereitschaft zu Atherosklerose und Gefäßverschlüssen und bilden die Haupttodesursachen [39, 58, 69].

Das klinische Korrelat einer chronisch erniedrigten Cortisolkonzentration äußert sich in einer Reihe von Symptomen. Die Krankheit hat einen schleichenenden Beginn, eines der ersten Symptome ist die schnelle Ermüdbarkeit. Sie macht sich als organische Muskelschwäche und eine generelle Leistungsschwäche bemerkbar.

Die aus dem Cortisolmangel resultierende Hypoglykämie führt zu Schwindelgefühlen und Benommenheit und einer Stimulation des Sympathikus. Dies führt auf der einen Seite zu einer Hemmung der Insulinausschüttung und auf der anderen Seite zu einer Steigerung der Proteolyse und der Lipolyse. Gleichzeitig kommt es zur Tachykardie und erhöhten Schweißabsonderungen [69].

Ein obligatorisch auftretendes Zeichen ist die Gewichtsabnahme, die aus dem gesteigerten Proteinabbau und häufigen Magen- und Darminfekten mit entsprechenden Beschwerden (Appetitlosigkeit, Erbrechen, Fettunverträglichkeit etc.) resultiert.

Die Wirkungen auf das Blutbild umfassen Anämie, Neutropenie, Eosinophilie und Lymphozytose.

Psychische Symptome treten nicht selten auf. Zunächst zeigen sich Konzentrationsschwächen, Verlangsamung und Ermüdbarkeit. Im Verlauf kommt es zu einer depressiven Grundstimmung, Antriebsarmut und Gleichgültigkeit. Bei einigen Patienten wurden allerdings auch Euphorie, Erregung und Gespanntheit beobachtet [39].

Entsteht die verringerte Hormonproduktion durch einen erniedrigten ACTH-Spiegel, kommt es auch zu einer verstärkten Hautpigmentierung (vergleiche Abschnitt 3.1). Der Ausfall der gesamten Nebennierenhormone führt zum Krankheitsbild des Mo-

bus Addison. Neben den hier aufgeführten Symptomen kommt es zusätzlich zu Störungen im Bereich des Wasser- und Salzhaushaltes und der Sexualhormone.

Dysregulationen der HPA-Achse

4.1 Allostase und allostatische Belastung

Das Modell der Allostase und allostatischen Belastung wurde von McEwen im Jahr 1998 entworfen [50]. Allostase beschreibt die Fähigkeit, durch Veränderung Stabilität zu erreichen. Bei chronischer Überlastung des Systems kommt es zu Nebenwirkungen, die von McEwen als allostatische Belastung bezeichnet werden (vgl. Abbildung 4.1).

Eines der bekanntesten allostatischen Systeme ist der Kreislauf. Ein chronischer Hypertonus führt hier zur allostatischen Belastung in Form von Atherosklerose. Auch die HPA-Achse zählt zu den allostatischen Systemen. Eine Dysregulation der HPA-Achse, sprich eine chronische Über- oder Unterfunktion, führt nach diesem Modell zu einer Abnutzung des Systems, die sich in allostatischer Belastung manifestiert [50] (siehe auch Abschnitt 3.2.3).

Angst und negative Erwartungen tragen ebenfalls zur Entstehung von allostatischer Belastung bei. Die Erwartung einer Bedrohung kann zur Stimulation und Ausschüttung von ACTH, Cortisol und Katecholaminen führen. Individuen, die unter Störungen leiden, die zum Empfinden von chronischer Angst und zu einer negativen Erwartungshaltung führen (Depression, posttraumatische Belastungsstörung, Borderline-Persönlichkeitsstörung), sind daher prädisponiert für eine Dysfunktion der natürlichen Stress-Achse.

Das Modell der Allostase und allostatischen Belastung wurde entwickelt, um die Entstehung von Erkrankungen, die durch belastende Situationen oder Dauerzustände ausgelöst werden, zu verstehen. Auch der individuell sehr unterschiedliche Schweregrad einer Störung, die scheinbar aus vergleichbaren Belastungen resultiert, kann mit Hilfe des Modells erklärt werden. Die Grundelemente der Theorie lassen sich direkt mit dem Hookschen Gesetz der Elastizität in Verbindung bringen [79]:

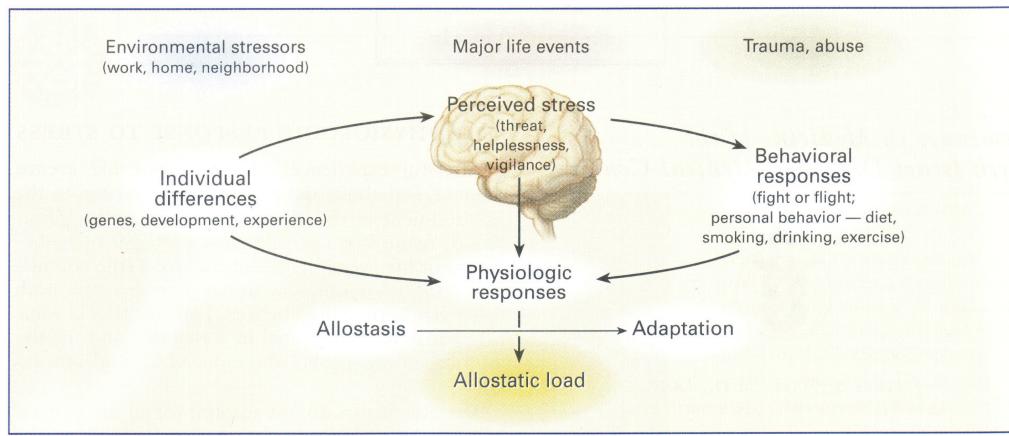


Abbildung 4.1: Allostase und allostatischer Belastung, Abbildungen entnommen aus [50]

$$\text{Hooksches Gesetz: } \frac{\Delta l}{l} = \frac{1}{E} \cdot \frac{F}{A}$$

Δl = Verformung

$\frac{\Delta l}{l}$ = Dehnung eines Körpers

$\frac{1}{E}$ = Konstante (Elastizitätsmodul)

$\frac{F}{A}$ = mechanische Spannung (Zug- oder Druckspannung)

Wird auf einen Gegenstand eine Kraft ausgeübt, wird er sich infolge der Druckspannung verformen.

Der Mensch kann sich durch Adaption, also durch Veränderung der Homöostase, an eine belastende Situation anpassen, ohne Schaden davon zu tragen.

Der Gegenstand gilt als elastisch, wenn er der Kraft einen bleibenden Widerstand entgegengesetzt, der ihn in die Lage versetzt, bei Aussetzen der Kraft wieder in seine Ursprungsform zurückzukehren.

Nach Beendigung der belastenden Episode kann die Homöostase wieder hergestellt werden.

Ist die auf den Gegenstand wirkende Kraft zu gross und überschreitet den elastischen Rahmen des Gegenstandes, bleibt der Gegenstand verformt.

Überschreitet die belastende Situation die Ressourcen der Adaption, wird das physiologische Gleichgewicht nicht wieder erreicht, und allostatische Belastung entsteht.

Zusätzliche äußere Kräfte müssen eingesetzt werden, um den Gegenstand in die Ursprungsform zurückzuführen.

Um die physiologische Balance wieder zu erreichen, sind äußere Kräfte nötig. Eine Theorie geht davon aus, dass Selbstverletzung solch eine Kraft sein könnte, die durch eine entsprechende Hormonausschüttung die Homöostase wieder herstellen kann [60].

Die Konstante, das Elastizitätsmodul, setzt sich aus Materialeigenschaften und Temperatur zusammen.

Die Möglichkeit und der Weg, eine belastende Situation zu bewältigen, hängt von dem jeweiligen Individuum und dessen sozialen Bindungen ab.

Allostatiche Systeme versetzen uns in die Lage, uns den gegebenen Umständen anzupassen. Die allostatiche Antwort wird demnach nach der Wahrnehmung einer Veränderung eingeleitet. Sie stimuliert eine Adoptionskaskade, in der als erstes Katecholamine und Glucocorticoide ausgeschüttet werden. Sie wirken über intrazelluläre Rezeptoren und verändern die Struktur und Funktion einer Reihe von Zellen und Geweben. Ist die belastende Situation beendet, wird auch die allostatiche Antwort gestoppt.

Es sind vier Möglichkeiten denkbar, durch die allostatiche Belastung entstehen kann:

- Häufige Belastung führt durch chronische Überaktivität zu allostaticer Belastung.
- Das Erkennen von wiederholt gleichen Stimuli bleibt aus und führt jedesmal zu einer vollen Aktivierung der Adoptionskaskade.
- Die Adoptionskaskade wird nach Beendung der belastenden Situation nicht gestoppt.
- Das Versagen eines allostaticischen Systems. Wenn die HPA-Achse nicht adäquat auf eine Belastung reagiert, wird die Cortisolausschüttung nicht gesteigert. Diese ist jedoch nötig, um inflammatorische Cytokine zu hemmen. Ein chronisch unteraktives Stressachsensystem führt damit zu gesteigerter Anfälligkeit für autoimmune und entzündliche Zerstörung von Gewebe.

Eine grafische Darstellung findet sich in Abbildung 4.1 und 4.2.

Allostase und allostatiche Belastung werden auch durch Tabak, Alkohol, Diäten und körperliche Bewegung beeinflusst. So führt eine hoch fetthaltige Ernährung

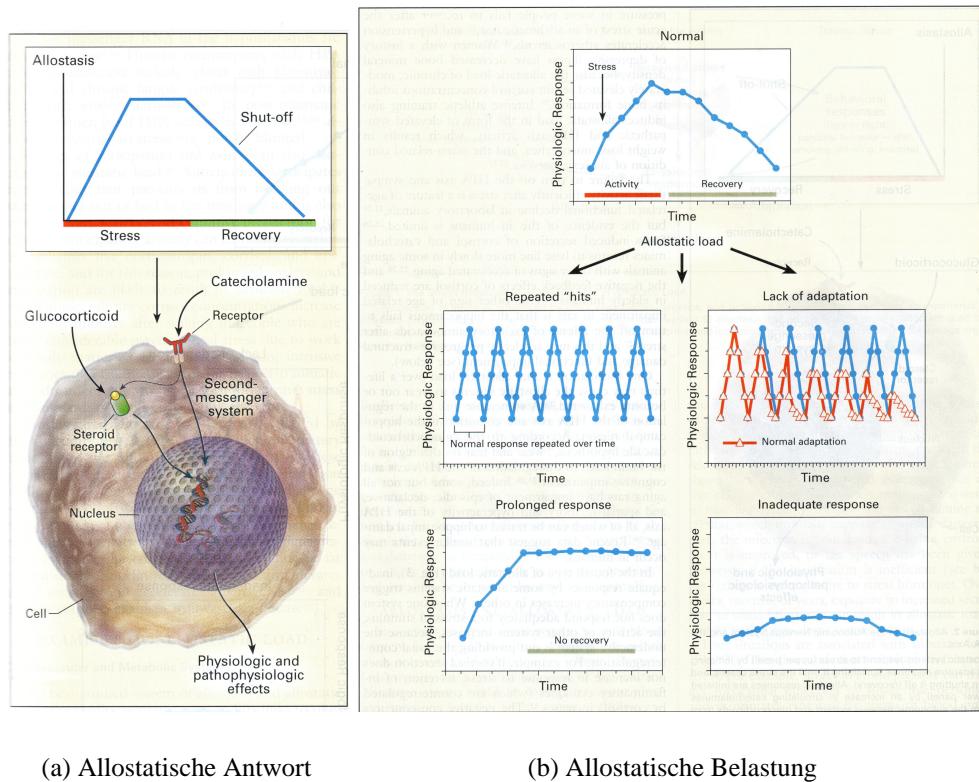


Abbildung 4.2: Links ein Schema zum Ablauf der allostatischen Antwort. Rechts ein Überblick über die vier Zustände, aus denen allostatische Belastung resultieren kann. *Abbildung entnommen aus [50].*

zu einer Beschleunigung der Entstehung von allostatischer Belastung in Form von Atherosklerose und nicht von Insulin abhängigem Diabetes. Rauchen beschleunigt über den erhöhten Blutdruck ebenfalls die Entstehung von Atherosklerose. Sport und körperliche Bewegung beugen hingegen Herz-Kreislauferkrankungen vor.

Versuchsbeschreibung und Durchführung

5.1 Stichprobengröße

In Ermangelung von Referenzdaten für Cortisolkonzentrationen bei Borderline-Patienten wurde die Poweranalyse zur Ermittlung des erforderlichen Stichprobenumfanges nur näherungsweise durchgeführt. Für die Berechnung wurden Daten von Patienten mit einer depressiven Störung und gesunden Kontrollprobanden genutzt. Die Analyse von statistischen Unterschieden für zwei Gruppen von jeweils 13 Personen ergab bei einer zweiseitigen Testung und für ein angenommenes Alpha von 0,05 eine Effektstärke von 1,5 mit einer Power von 0,95. Ausgehend von dieser Überlegung wurde die Gruppengröße auf jeweils mindestens 13 Probanden festgelegt.

Die Rekrutierungsphase für beide Gruppen erstreckte sich von Juli 2001 bis November 2002. Das Alter der beiden Gruppen wurde auf +/- drei Jahre gematcht.

Alle untersuchten Individuen (Patienten und Kontrollprobanden) bestätigten vor Versuchsantritt die vollständige Aufklärung über mögliche Risiken der Untersuchung und gaben eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme ab.

5.1.1 Patientengruppe

Insgesamt konnten 15 Patientinnen in die Untersuchung eingeschlossen werden. Sie wurden von der Station 7 (Borderline-Station) und der Station 5 (geschlossene Station) der psychiatrischen Klinik der Universität zu Lübeck rekrutiert.

Voraussetzung zur Teilnahme war die Diagnosestellung einer Borderline-Persönlichkeitsstörung nach DSM-IV durch die SKID I und SKID II.

Als Ausschlussfaktoren wurden folgende psychische Faktoren beachtet: Schizophrenie (lifetime), aktuelle Anorexia nervosa, Substanzabhängigkeit (weniger als 2 Wochen abstinent), Demenz und Minderbegabung. Somatische Faktoren, die zum Ausschluss führten, waren das Vorliegen einer akuten oder chronischen internisti-

schen oder neurologischen Erkrankung, Schwangerschaft, Untergewicht ($BMI < 18$) und Adipositas ($BMI > 30$). Die regelmäßige Einnahme von Medikamenten mit Einfluss auf die Cortisolsekretion (Antidepressiva, Antipsychotika, orale Antimykotika und Benzodiazepine) musste mindestens zwei Wochen vor Versuchsbeginn beendet werden. Zwei Patientinnen hatten eine Bedarfsmedikation für Einschlafstörungen.

5.1.2 Kontrollgruppe

Als Kontrollgruppe wurden 14 gesunde Personen aus dem Raum Lübeck rekrutiert. Die Suche wurde unter Berücksichtigung des Alters der Patientengruppe durchgeführt.

Kontrollprobanden mussten eine leere psychiatrische Eigen- und Familienanamnese vorweisen. Im einzelnen wurden Probanden, in deren Familien eine affektive Störung, Schizophrenie, Minderbegabung, dementielle Erkrankung oder akute psychotische Störung bekannt waren, ausgeschlossen. Auch Kontrollprobanden mussten mindestens zwei Wochen vor der Untersuchung alle Medikamente mit Einfluss auf die Cortisolsekretion (insbesondere Antidepressiva, Antipsychotika, orale Antimykotika und Benzodiazepine) absetzen.

5.2 Methodik

5.2.1 Variablen, die das HPA-System beeinflussen

Bei der Entwicklung des Studiendesigns und der Kriterien zur Stichprobenrekrutierung mussten einige Faktoren, die das HPA-System beeinflussen, berücksichtigt werden. Im Wesentlichen sind dies Coffein, Nikotin, Alkohol und Medikamente. Coffein führt zur Ausschüttung von *beta*-Endorphinen, die aus dem gleichen Vorläuferprotein wie ACTH abgespalten werden. Aus diesem Grund wurde in einer Reihe von Studien ermittelt, ob Koffein ebenfalls zu einer gesteigerten Cortisolausschüttung führt. Die Ergebnisse sind nicht einheitlich. Einige Studien konnten keine Veränderung der Cortisolkonzentration auf die Gabe von Coffein feststellen [22, 87]. Die Mehrzahl der durchgeführten Untersuchungen fanden jedoch einen der jeweiligen Coffeindosis entsprechenden proportionalen Anstieg der Cortisolkonzentration [41, 48, 81]. Laut Lovallo stieg der ACTH-Spiegel 30 Minuten nach oraler Coffeinzufuhr an und blieb 180 Minuten erhöht. Die Cortisolkonzentration stieg nach 60 Minuten und blieb über zwei Stunden verändert [48].

Gilbert untersuchte im Jahr 2000 das HPA-System unter Nikotineinfluss und konnte zeigen, dass die Cortisolkonzentration durch Nikotin signifikant anstieg [22]. Baron konnte 1994 einen akuten, wenn auch nur geringen Anstieg der Cortisolkonzentration durch den Genuss einer Zigarette feststellen [5]. Laut Grossain führt erst die chronische Zufuhr von Nikotin zu einer signifikanten Veränderung der Cortisolkonzentration im Sinne einer erhöhten Hormonkonzentration [23]

Untersuchungen zu Alkohol und Cortisol zeigten bei gesunden Probanden grundsätzlich keine Veränderungen des Cortisolspiegels nach Genuss von Alkohol. Bei der Entwicklung von gastrointestinalen Nebenwirkungen kam es bei den entsprechenden Probanden jedoch zu einem Cortisolanstieg [33]. Untersuchungen mit alkoholabhängigen Patienten zeigten während der ersten Entzugstage eine fast doppelt so hohe Cortisolkonzentration wie in der Erholungsphase. Auch der Tagesrhythmus der Cortisolausschüttung war in der akuten Entzugsphase verändert [1]. Für die vorliegende Studie wichtige Medikamente, die einen Einfluss auf das HPA-System haben, sind Antidepressiva, Benzodiazepine und Antipsychotika. Die Neuropeptide, die an der Regulation des HPA-Systems beteiligt sind, werden von den meisten Antidepressiva im Sinne einer Rezeptorblockade oder einer Blockade der Transporter des synaptischen Spaltes beeinflusst. Es liegt nahe, dass durch eine antidepressive Therapie auch die Aktivität des HPA-Systems verändert wird. Die intravenöse oder orale Gabe von Desipramin (Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer) führte bei gesunden Probanden zu einer dosisabhängigen Aktivierung des HPA-Systems. Die längerfristige Gabe einiger Antidepressiva ergab in Untersuchungen auch eine Suppression des HPA-Systems (Trimipramin, Tianeptin) [29]. Die Effekte von Lithium auf das HPA-System werden nicht einheitlich beschrieben. Studien der Hypophyse, die jedoch nur Nagetiere untersuchen, zeigen einen stimulierenden Effekt auf die ACTH-Sekretion. Studien der Nebennierenrinde zeigen teilweise gesteigerte Basiscortisolwerte am Morgen und teilweise signifikant reduzierte Werte. Alle Studien berichten von einer Veränderung der Cortisolkonzentration nach Lithiumgabe [51].

Die akute Therapie mit Neuroleptika führt in den meisten Studien zu gesteigerten Cortisolwerten. Nach längerfristiger Gabe kommt es zu keinen signifikanten Veränderungen. Die chronische Exposition führt nach heutiger Lehrmeinung zu einer Adaption des HPA-Systems [51].

Benzodiazepine bilden innerhalb der Gruppe der psychotropen Substanzen eine Ausnahme. Während alle anderen Substanzen zu gesteigerten Cortisolwerten führen, kommt es durch Benzodiazepine zu einer signifikanten dosisabhängigen Reduktion der Cortisolkonzentration. Der biochemische Mechanismus beruht wahr-

scheinlich auf einer Blockade der membrangebundenen Calciumkanäle der Hypophysenzellen. Für diese Effekte reicht jedoch eine Einzeldosis nicht aus [25, 51].

5.2.2 Erfassung des HPA-Systems

Die Aktivität des HPA-Systems kann grundsätzlich auf zwei Weisen untersucht werden: Stimulationstests einerseits überprüfen den Feedbackmechanismus und simulieren eine Stresssituation, direkte Cortisolmessungen andererseits geben die naturalistische Cortisolkonzentration wieder und werden in Form von Kurzprofilen oder 24-h-Profilen durchgeführt.

Es existieren unterschiedlichste Stimulationstests [54]. Der Insulin-Hypoglykämie-Test simuliert die Effekte körperlichen oder psychischen Stresses und ist ein sehr potenter Stimulus für die Cortisolsekretion. Weitere Stimulationstests sind der Dexamethason-, der ACTH- und der CRH/Dexamethasontest. Die Interpretation der Tests beruht jeweils auf der Messung der Cortisolkonzentration. Als Folge einer ACTH-Zufuhr würde man eine Cortisolfreisetzung erwarten. Dexamethason ist ein sehr potentes synthetisches Glucocorticoid. Physiologisch wäre eine Suppression der Cortisolausschüttung durch die Inhibition der ACTH-Sekretion durch Dexamethason zu erwarten. Nonsuppressoren werden Suppressoren gegenübergestellt. Stimulationstests haben häufig eine hohe Variabilität. Sie können das HPA-System nur indirekt durch die Funktionsüberprüfung erfassen, geben bei pathologischen Ergebnissen jedoch einen Hinweis auf die Ebene der Störung (Hypothalamus, Hypophyse oder Nebennierenrinde).

Die direkte Cortisolmessung gibt Aufschluss über die naturalistische Sekretion und kann im Speichel, Urin und Serum durchgeführt werden. Pathologisch veränderte Werte decken mit hoher Sicherheit einen Hyper- oder Hypocortisolismus auf, geben aber keinen Hinweis, auf welcher Stufe das HPA-System gestört ist.

Der Vergleich zwischen einem 24-h-Cortisolprofil und dem Dexamethason- bzw. dem kombinierten Dexamethason/CRH-Test zeigte nur eine mittelstarke Korrelation, wobei der kombinierte Test enger als der einfache Dexamethasontest mit der naturalistischen Sekretion assoziiert war [16].

Aufgrund der Fragestellung nach einem generellen Hyper- oder Hypocortisolismus wurde in der vorliegenden Studie ein Cortisolkurzprofil angelegt.

5.2.3 Studiendesign

Zur Ermittlung der Ausschlussfaktoren wurden eine Anamnese und körperliche Untersuchung durchgeführt. In einem Basisfragebogen wurden persönliche Daten wie Gewicht, Körpergröße und Rauchverhalten abgefragt. In einer Routineblutentnahme wurden Leberstatus, Nierenstatus, Urinstatus und endokrinologische Parameter beurteilt. Zusätzlich wurde eine Schwangerschaft ausgeschlossen. Die Untersuchung der Frauen wurde innerhalb der ersten zehn Tage nach Einsetzen der Regelblutung durchgeführt. Da Östrogene stimulierend auf die Cortisolausschüttung wirken, wurde damit die Phase des weiblichen Zyklus gewählt, in der die Östrogenkonzentration am niedrigsten ist (Menstruationsphase: 0,1 mg/dl [70]).

Das Material für die Cortisolanalyse wurde an einem Tag gewonnen. Um 15.00 Uhr wurde ein Venenverweilkatheter gelegt. Über einen Dreiegehahn wurden in 10-Minuten-Intervallen jeweils 10 ml Vollblut abgenommen. Innerhalb der 10 Minuten wurde der Volumenverlust mit 0,9%iger Kochsalzlösung ausgeglichen, die gleichzeitig durch den Spüleffekt das Offthalten des Katheters gewährleistete. Vor der Abnahme des Untersuchungsmaterials wurden jeweils ca. 3 ml Blut entnommen, um einen Verdünnungseffekt durch die Kochsalzlösung zu vermeiden. Der Versuch wurde über vier Stunden bis 19.00 Uhr fortgeführt. Während des Versuches durfte weder geraucht noch Kaffee getrunken werden. Es wurden insgesamt 25 Blutproben gewonnen. Nach Versuchsende wurden die Proben mit Hilfe einer Zentrifuge in eine flüssige und eine feste Phase getrennt. Die flüssige Phase (Serum) der einzelnen Blutproben wurde in jeweils vier Eppendorfgefäß pipettiert. Bis zur endgültigen Analyse im Labor für klinische Chemie der Universität zu Lübeck waren die Serumproben bei -80 Grad tiefgefroren.

Zur Ermittlung komorbider Störungen wurde den Probanden ein Paket von Selbstratingbögen vorgelegt. Die einzelnen Fragebögen werden im folgenden Abschnitt bezüglich ihrer Intention, Gültigkeit und Zuverlässigkeit vorgestellt.

5.3 Psychometrie

5.3.1 Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV = SKID-I und SKID-II

Der SKID-I erfasst die Störungen der Achse-I, Achse-III (körperliche Störungen) und Achse-V (Psychosoziales Funktionsniveau). Die Diagnosen werden sowohl im

Längs- als auch im Querschnitt erhoben. Zusatzinformationen geben einen Überblick über Beginn und Verlauf der Erkrankung. Folgende Achse-I Diagnosen können beurteilt werden: Affektive Störungen, Psychotische Störungen, Störungen durch psychotrope Substanzen, Angststörungen, Somatoforme Störungen, Essstörungen und Anpassungsstörungen.

Der SKID-II kann zur Diagnose der zehn auf der Achse-II und der zwei im Anhang des DSM-IV zu findenden Persönlichkeitsstörungen genutzt werden. Der erste Teil, bestehend aus einem Fragebogen, erfasst die Kriterien des DSM-IV der zwölf Persönlichkeitsstörungen und wird als Screening genutzt. Ein nachfolgendes Interview bezieht sich nur noch auf diejenigen Antworten des ersten Teils, die mit „Ja“ beantwortet wurden. Für diese Antworten sind spezielle Fragen vorgesehen.

Das SKID-I und SKID-II ermöglicht eine schnelle und valide Diagnosestellung nach DSM-IV-Kriterien und überspringt durch das einleitende Screening die Symptome, die im individuellen Fall diagnostisch irrelevant sind [83].

5.3.2 Fragebogen zum Essverhalten = FEV

Folgende drei Dimensionen des menschlichen Essverhaltens werden mit dem FEV geprüft: Kognitive Kontrolle des Essverhaltens, Störbarkeit des Essverhaltens und erlebte Hungergefühle. Der FEV misst diese drei Bereiche auf drei Subskalen. Dieser Fragebogen ist die deutsche Version des Three-Factor-Eating-Questionnaire von Stunkard und Messick (1985).

Die interne Konsistenz der drei Subskalen wird mit 0,74-0,87 angegeben.

Skala 1 korreliert mit verringrigerter und Skala 2 mit erhöhter Nahrungsaufnahme. Beide Skalen besitzen prognostische Validität im Hinblick auf erfolgreiche Gewichtsreduktion [76].

5.3.3 Becks-Depressions-Inventar = BDI

Der Test kann bei Personen ab 16 Jahren angewendet werden, soweit eine selbstständige Beantwortung möglich ist. Der Test wurde auf der Basis klinischer Beobachtung entwickelt. Einundzwanzig Items testen häufige Beschwerden depressiver Patienten. Unter anderem werden traurige Stimmung, Pessimismus, Versagen, Unzufriedenheit, Schuldgefühle, Weinen, Reizbarkeit, sozialer Rückzug, Entschlussunfähigkeit, Schlafstörungen und Appetitverlust abgefragt.

Die innere Konsistenz liegt je nach Stichprobe zwischen 0,73 und 0,95. Die Wiederholungskonsistenz liegt bei 0,75 nach einer Woche und bei 0,68 nach über zwei

Wochen.

Die Korrelation mit anderen Selbstbeurteilungsskalen bei depressiver Symptomatik liegt bei 0,76 [28].

5.3.4 Symptom-Checkliste von Derogatis = SCL-90-R

Der Test kann für alle Individuen ab dem 14. Lebensjahr genutzt werden. Die SCL-90-R misst die subjektiv empfundene Beeinträchtigung einer Person durch körperliche und psychische Symptome innerhalb eines Zeitraumes von sieben Tagen. 90 Items auf neun Skalen geben Aufschluss über die folgenden Bereiche: Somatisierung, Zwanghaftigkeit, Unsicherheit im Sozialkontakt, Depressivität, Ängstlichkeit, Aggressivität/Feindseligkeit, Phobische Angst, Paranoides Denken und Psychotizismus. Drei übergeordnete Größen geben Auskunft über das Antwortverhalten aller Items: GSI (grundsätzliche psychische Belastung), PSDI (Intensität der Antworten) und PST (Anzahl der Symptome, bei denen eine Belastung vorliegt).

Die interne Konsistenz der einzelnen Skalen liegt zwischen 0,79 und 0,89.

Den Items kann „face validity“ zugesprochen werden. Für eine Normstichprobe liegt die Reliabilität im befriedigenden Bereich. Für klinische Gruppen liegt sie im guten bis sehr guten Bereich [15].

5.3.5 Becks-Angstinventar - Deutsche Version = BAI

Der Test kann für Patienten und Allgemeinbevölkerung ab 12 Jahren angewendet werden. Die 21 Items wurden nach der Symptomcheckliste des DSM-IV für Panikattacken und generalisierte Angst entwickelt. Auf einer vierstufigen Skala müssen Symptome hinsichtlich ihres Schweregrades eingeschätzt werden. Dabei wird nur der Zeitraum der letzten sieben Tage betrachtet. Die Entwicklung des Tests erfolgte auf der Grundlage von großen Patientenstichproben, epidemiologischen Stichproben und repräsentativen Bevölkerungsstichproben.

Die innere Konsistenz beträgt 0,92 bei Patienten mit Angststörungen. Die innere Konsistenz bei der Testung der Allgemeinbevölkerung liegt bei 0,88. Die Retestreliabilität beträgt 0,90 nach zwei Tagen und 0,68 nach 14 Tagen.

Die Gültigkeit wurde im Vergleich mit weiteren Ratingskalen bestätigt. So wurden hohe Korrelationen mit der Angstskala des SCL-90 und des BDI beobachtet (0,43-0,47) [49].

5.3.6 Eating-Disorder-Inventory = EDI

Der EDI-2 misst anhand von 91 Items, die auf 11 Skalen verteilt sind, die Selbst-einschätzung der Patienten in bezug auf Einstellungen, Gefühle und Verhaltensweisen im Umgang mit dem Thema „Essen und Nahrung“. Zu jedem Item können je nach Schweregrad ein bis sechs Punkte vergeben werden. Aus der Addition unter Berücksichtigung der Polung der Items ergibt sich für jede Skala ein Itemscore. Weiterhin lässt sich ein Gesamtwert aus den einzelnen Skalen errechnen.

Der Test hat eine gute interne Konsistenz und eine befriedigende bis gute Trennschärfe gegenüber gesunden Vergleichsgruppen [78].

5.4 Cortisolanalyse

Die Cortisolwerte wurden mit einem Coat-A-Count Festphasen-Radioimmunassay (DPC Biermann GmbH, Bad Nauheim) ermittelt.

Es handelt sich um einen Test, der auf kompetitiver Hemmung beruht. Cortisol-Antikörper vom Kaninchen sind auf der Innenwandung eines Polypropylenröhrchens aufgebracht. Das Probandenserum wird zusammen mit durch ^{125}I radioaktiv markierten Cortisolmolekülen in das Röhrchen gegeben. Das Cortisol des zu untersuchenden Serums konkurriert nun mit dem radioaktiv markierten Cortisol um die Bindungsstellen der Antikörper. Je mehr Cortisol im Untersuchungsserum vorhanden ist, desto schwieriger wird es für das radioaktiv markierte Cortisol, sich an die Antikörper zu binden. Nach 45 Minuten Inkubationszeit wird das Serum, und damit das ungebundene Cortisol, von der Antikörper-gebundenen Fraktion durch Dekantieren oder Absaugen getrennt. Die Röhrchen werden anschließend im Gamma-Counter gemessen. Die Höhe der Zählrate entspricht dem radioaktiv gebundenen Cortisol. Eine hohe Zählrate spricht also für eine geringe Cortisolkonzentration im Untersuchungsserum, eine niedrige Zählrate für eine hohe Cortisolkonzentration im Untersuchungsserum. Die normale Cortisolkonzentration wird vormittags mit 138- 690 nmol/l und nachmittags mit 55-331 nmol/l angegeben.

Der Hersteller weist darauf hin, dass Bilirubin, Hämoglobin und Lipide keinen störenden Einfluss auf die Bestimmung der Cortisolwerte haben, während Schwangerschaft, Östrogentherapie oder orale Kontrazeptiva zu einer erhöhten Cortisolkonzentration führen.

Die analytische Sensitivität liegt bei 5,5 nmol/l. Die Präzision (Intra-Assay Varianz) wird bei Mittelwerten zwischen 86 nmol/l bis 938 nmol/l mit einem Variationskoefizienten von 3,0% bis 5,1% angegeben. Die Reproduzierbarkeit ergibt Variations-

koeffizienten zwischen 4,0% und 6,4% bei Mittelwerten zwischen 91 nmol/l und 993 nmol/l.

5.5 Statistische Auswertung

Für die Auswertung der Daten wurde ein Signifikanzniveau von $P=0,05$ gewählt. Der Test erfolgte jeweils zweiseitig.

Es wurde davon ausgegangen, dass die erhobenen Serumcortisolwerte in beiden Gruppen normalverteilt und die Varianzen innerhalb der Gruppen gleich sind. Bei bis zu drei fehlenden Werten wurden diese durch den jeweils zuletzt gemessenen ersetzt (2 von 15 Patientinnen (13,3%); 1 von 14 Kontrollen (7%)).

Die Haupthypothese eines signifikanten Unterschiedes der Serumcortisolmittelwerte zwischen Patienten und Kontrollpersonen wurde mit dem *t*-Test für kontinuierliche Daten und unabhängige Stichproben untersucht. Einzelne Subpatientengruppen mit definierter Komorbidität wurden, ebenfalls im Vergleich zur Kontrollgruppe, mit dem *t*-Test untersucht. Für die signifikanten Ergebnisse wurde anschließend (unter Berücksichtigung der 25 Zeitpunkte der Serumabnahme) eine ANOVA für Messwiederholungen berechnet.

Im zweiten Block der Auswertung wurde mit einer linearen Regression untersucht, ob signifikante lineare Zusammenhänge zwischen den Serumcortisolwerten und den Ergebnissen der psychometrischen Tests bestehen. Diese Untersuchung erfolgte einmal an allen untersuchten Personen und einmal nur in der Patientengruppe.

Unterschiede innerhalb der Ergebnisse der psychometrischen Tests von Patienten und Kontrollpersonen wurden in einem dritten Schritt mit dem *t*-Test untersucht.

Die *t*-Tests und die linearen Regressionen wurden mit SPSS 11.5 (Statistical Package for the Social Sciences) berechnet. Die ANOVA für Messwiederholungen wurde mit DataDesk 6.0 berechnet.

KAPITEL 6

Ergebnisse

6.1 Cortisol

Bei den Patienten (N=15) wurde ein Serumcortisolmittelwert von 230 nmol/l gemessen. Im Kontrollkollektiv (N=14) wurde ein Serumcortisolmittelwert von 189 nmol/l ermittelt. Der gemessene absolute Unterschied von 42 nmol/l war mit einem *P*-Wert von 0,169 statistisch nicht signifikant.

Unter Berücksichtigung einer Mindestgruppenstärke von fünf Personen ergaben sich vier Subgruppen aus dem Gesamtpatientenkollektiv: Patienten mit einer zusätzlichen akuten Major Depression (N=12), Patienten mit der Anamnese einer Major Depression (N=13), Patienten mit akuter Bulimie (N=5) und Patienten mit einer Substanzmissbrauchsstörung (N=5).

Die Vergleiche zwischen den Cortisolwerten der Patientensubgruppen und dem Kontrollkollektiv wurden ebenfalls mit dem *t*-Test durchgeführt. Ein statistisch signifikanter Unterschied der Serumcortisolwerte zeigte sich für Patienten mit einer akuten Major Depression (*P*=0,044) und solche mit einer Bulimie (*P*=0,007). Zu beachten ist hierbei, dass die fünf Patientinnen mit einer zusätzlichen Bulimie alle auch an einer akuten Depression litten.

Die signifikanten Unterschiede der zwei Patientensubgruppen wurden zusätzlich mit einer Varianzanalyse für Messwiederholungen überprüft. Es handelt sich hierbei um einen Gruppenvergleich zwischen Kontrollpersonen und der jeweiligen Patientengruppe, wobei in diesem Fall nicht der Serumcortisolmittelwert, sondern die 25 Einzelserumwerte zum Vergleich herangezogen werden. Diese erweiterte Analyse zeigte keine wesentlichen Abweichungen von den bereits in den *t*-Tests errechneten *P*-Werten. Es besteht damit kein signifikanter Unterschied im zeitlichen Verlauf der Konzentrationskurven von Kontrollprobanden und den jeweiligen Patientensubgruppen. Die statistischen Ergebnisse sind in den Tabellen 6.1 und 6.2 und in den Abbildungen 6.1, 6.2 und 6.3 aufgeführt.

Gruppe	N	FMW	Δ FMW	95% KI	t	df	P
Patienten Kontrollen	15 14	230 189	41	18,895-102,571	1,413	27	0,169
Patienten+ MDE akut Kontrollen	12 14	251 189	62	1,807-122,502	2,126	24	0,044
Patienten+ MDE life Kontrollen	13 14	226 189	37	-27,608-102,940	1,188	25	0,246
Patienten+ BN Kontrollen	5 14	287 189	98	30,274-166,694	3,046	17	0,007
Patienten+ Substanz- missbrauch Kontrollen	5 14	210 189	21	-56,977-100,431	0,582	17	0,568

Tabelle 6.1: t-Test von Serumcortisolmittelwerten einiger Patientensubgruppen im Vergleich zu Kontrollpersonen. N: Anzahl der Personen, FMW: Serumcortisolmittelwert in nmol/l, Δ : Differenz der Serumcortisolmittelwerte, 95% KI: Konfidenzintervall der Differenz des Serumcortisolmittelwertes, df: Freiheitsgrade, t: statistischer Wert des t-Tests, P: Signifikanz, MDE: major depressive episodes, BN: Bulimia nervosa

Quelle der Variation	df	Quadratsumme	Quadratisches Mittel	F	P
Alle Patienten gegen alle Kontrollen					
Gruppe	1	316522	316522	1,956	0,169
Gruppe*Wdh	24	57843,7	2410,15	0,585	0,944
Fehler	648	2668770	4118,47	—	—
Patienten mit MDE akut gegen alle Kontrollen					
Gruppe	1	523576	523576	4,515	0,044
Gruppe*Wdh	24	56441,7	2351,74	0,550	0,961
Fehler	576	2463150	4276,3	—	—
Patienten mit BN akut gegen alle Kontrollen					
Gruppe	1	892900	892900	9,274	0,007
Gruppe*Wdh	24	75448,2	3143,67	0,736	0,815
Fehler	408	1743310	4272,82	—	—

Tabelle 6.2: ANOVA für Messwiederholungen. df: Freiheitsgrade, F: statistischer Wert der F-Verteilung, P: Signifikanz, MDE: major depressive episodes, BN: Bulimia nervosa

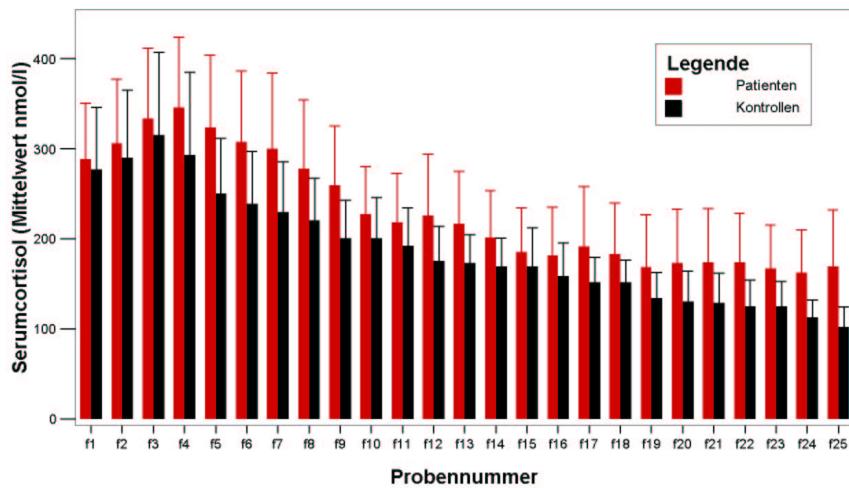


Abbildung 6.1: Serumcortisolvergleich zwischen Patienten und Kontrollpersonen

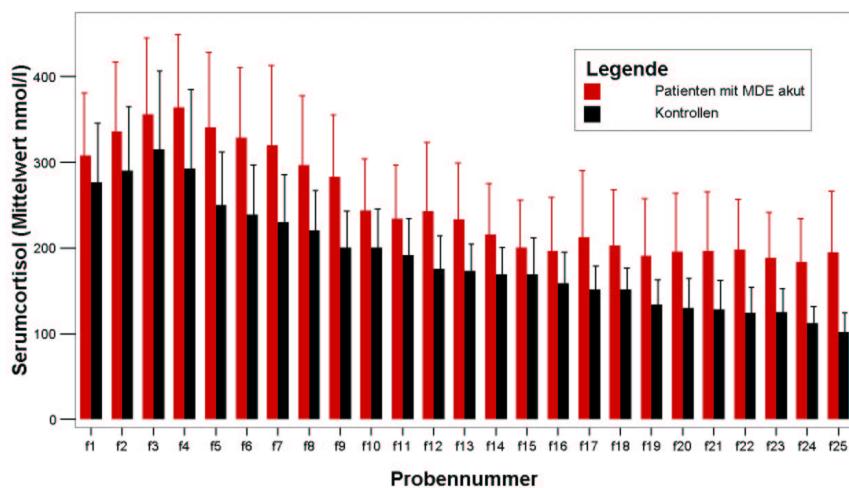


Abbildung 6.2: Serumcortisolvergleich zwischen Patienten mit einer akuten Major Depression und Kontrollpersonen

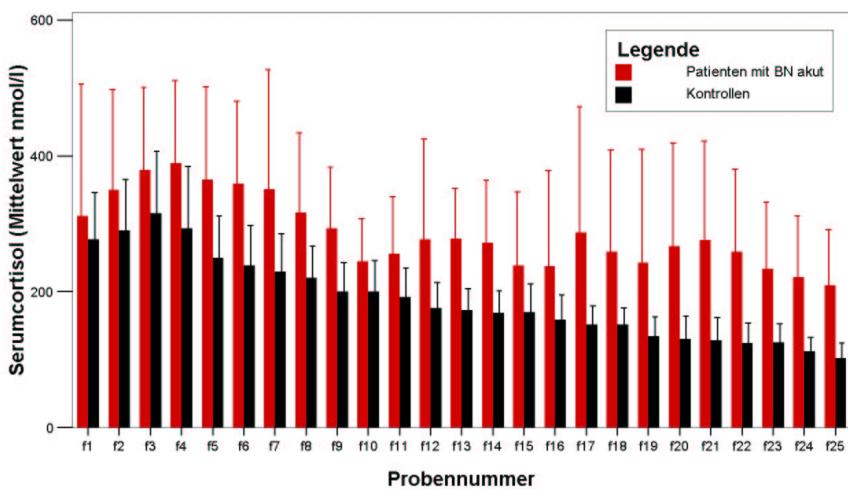


Abbildung 6.3: Serumcortisolvergleich zwischen Patienten mit akuter Bulimie und Kontrollpersonen

Ein Zusammenhang zwischen dem Serumcortisolmittelwert und den psychometrischen Tests sowie den Variablen Alter, BMI und Sport für die Gesamtgruppe der Patienten und Kontrollen wurde mit einer einfachen linearen Regressionsanalyse statistisch überprüft.

Als Schätzer der abhängigen Variable Serumcortisol ($\mu=213 \text{ nmol/l}$, $\sigma=81 \text{ nmol/l}$) wurden jeweils das Alter ($\mu=26,1 \text{ Jahre}$, $\sigma=4,6 \text{ Jahre}$), der BMI ($\mu=23,3 \text{ kg/m}^2$, $\sigma=6,4 \text{ kg/m}^2$), der BAI ($\mu=20$, $\sigma=19,5$), der Sportscore ($\mu=3,8 \text{ Punkte}$, $\sigma=1,4 \text{ Punkte}$), der FEV1 ($\mu=6,5$, $\sigma=5,9$), FEV2 ($\mu=7,1$, $\sigma=4,9$) und FEV3 ($\mu=6,8$, $\sigma=3,7$), der EDI ($\mu=270$, $\sigma=97,6$), der GSI ($\mu=1,0$, $\sigma=0,98$) und der BDI ($\mu=18$, $\sigma=17,0$) eingesetzt. Es wurde angenommen, dass sich die Serumcortisolwerte und die Schätzer linear zueinander verhalten, dass die einzelnen Werte voneinander unabhängig und gleich verteilt sind und dass die Standardabweichung der Serumcortisolwerte für alle Werte der jeweiligen Schätzer gleich ist.

Für die Schätzer Alter, BMI, Sport, BAI, FEV3 und BDI konnte kein signifikanter linearer Zusammenhang mit den Serumcortisolwerten gezeigt werden.

Die Schätzer der Essfragebögen und der Gesamtpathologie zeigten jeweils eine signifikante lineare Abhängigkeit gegenüber dem Serumcortisolwert (EDI $P=0,017$; FEV2 $P=0,002$; FEV1 $P=0,019$; GSI $P=0,016$), vgl. Tabelle 6.3 und die Abbildungen 6.4, 6.5, 6.6 und 6.7.

Bei dem Versuch, eine schrittweise multiple Regression mit der Kombination der

signifikanten Schätzer zu berechnen, wurde nur der FEV2 in das Modell aufgenommen ($r=0,6$; $r^2=0,3$; Standardfehler des Schätzers: 68,1).

Regression mit dem Serumcortisolmittelwert als abhängiger Variable für alle Versuchspersonen						
Schätzer	Koeffizienten	95%-Konfidenzintervall	t	r^2	Signifikanz	
Konstante	322,1	138,5-505,6	3,607	0,056	0,001	
Alter (Jahre)	-4,2	-11,1-2,7	-1,242		0,225	
Konstante	186,0	141,4-230,7	8,560	0,99	0,000	
BAI	1,3	0,3-2,9	1,689		0,103	
Konstante	186,3	143,3-229,3	8,929	0,144	0,000	
BDI	1,8	0,0-3,5	2,054		0,051	
Konstante	125,6	7,6-243,5	2,188	0,087	0,038	
BMI	3,7	-1,1-8,6	1,574		0,127	
Konstante	112,8	24,5-201,1	2,638	0,214	0,014	
EDI GES	0,4	0,1-0,7	2,554		0,017	
Konstante	178,2	135,0-221,3	8,502	0,200	0,000	
FEV1	6,0	1,1-11,0	2,498		0,019	
Konstante	153,4	106,6-200,2	6,754	0,318	0,000	
FEV2	9,0	3,6-14,5	3,412		0,002	
Konstante	166,6	102,8-230,4	5,375	0,121	0,000	
FEV3	7,5	-0,8-15,8	1,855		0,075	
Konstante	179,7	138,3-221,1	8,934	0,210	0,000	
GSI	36,7	7,4-66,1	2,575		0,016	
Konstante	222,3	127,9-316,8	4,837	0,002	0,000	
Sport	-2,5	-26,0-21,0	-0,221		0,827	

Tabelle 6.3: Ergebnisse der Regression für alle Versuchspersonen. Abhängige Variable ist der Serumcortisolmittelwert. t: statistischer Wert des t-Tests, r^2 : Grad des Zusammenhangs

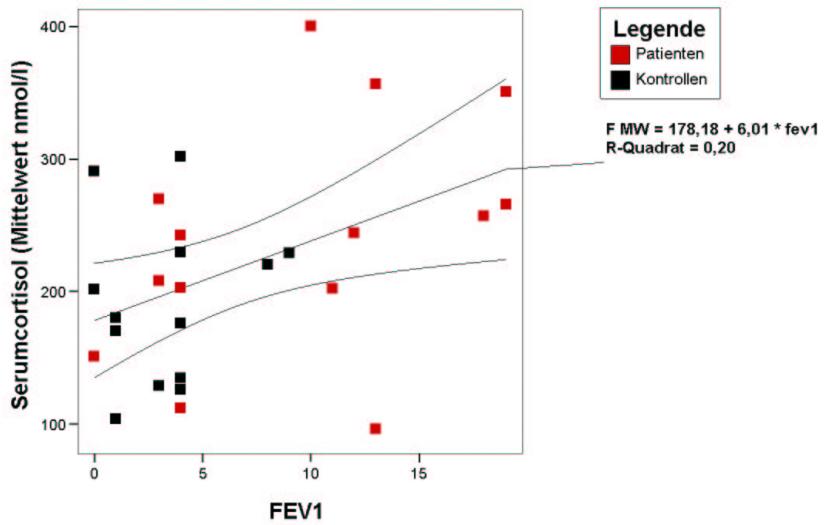


Abbildung 6.4: Lineare Regression für Patienten und Kontrollen; abhängige Variable: Serumcortisolmittelwert, Schätzer: FEV1

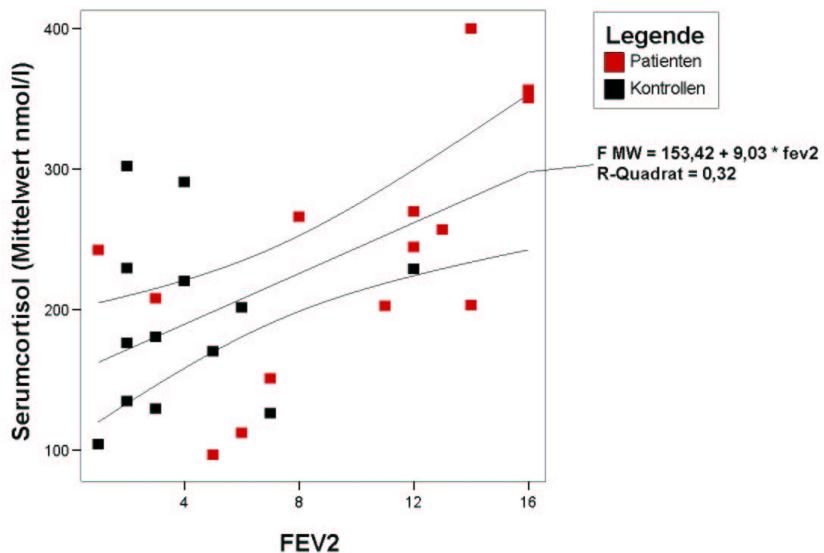


Abbildung 6.5: Lineare Regression für Patienten und Kontrollen; abhängige Variable: Serumcortisolmittelwert, Schätzer: FEV2

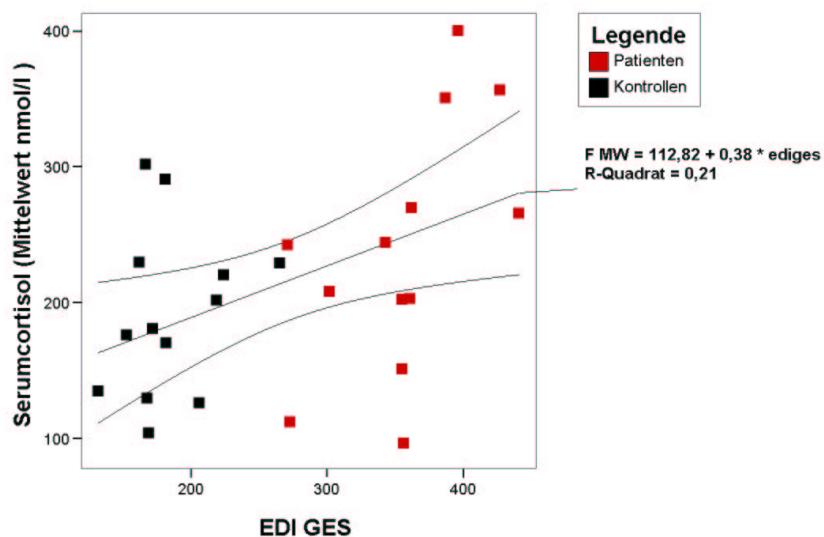


Abbildung 6.6: Lineare Regression für Patienten und Kontrollen; abhängige Variable: Serumcortisolmittelwert, Schätzer: EDI GES

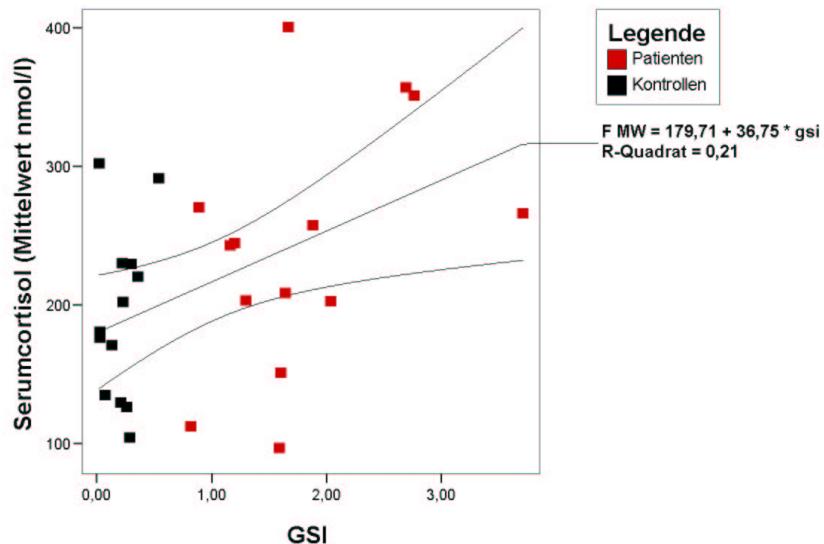


Abbildung 6.7: Lineare Regression für Patienten und Kontrollen; abhängige Variable: Serumcortisolmittelwert, Schätzer: GSI

In gleicher Weise wurde die Hypothese jeweils getrennt für die Gesamtpatientengruppe und für das Kontrollkollektiv überprüft. Die abhängige Variable Serumcortisol hatte in der Patientengruppe einen absoluten Mittelwert von 230 nmol/l mit einer Standardabweichung von 94 nmol/l. Die Essfragebögen zeigten als einzige einen signifikanten linearen Zusammenhang mit dem Serumcortisolmittelwert (FEV2 $P=0,013$; EDI $P=0,042$), vgl. Tabelle 6.4 und die Abbildungen 6.8 und 6.9.

Regression mit dem Serumcortisolmittelwert als abhängiger Variable für alle Patientinnen					
Schätzer	Koeffizienten	95%-Konfidenzintervall	t	r^2	Signifikanz
Konstante	422,5	161,2-683,7	3,493	0,167	0,004
Alter (Jahre)	-7,2	-16,9-2,4	-1,67		0,130
Konstante	183,1	70,9-295,2	3,526	0,076	0,004
BAI	1,4	-1,6-4,4	1,032		0,321
Konstante	151,8	0,0-303,6	2,179	0,132	0,1
BDI	2,8	-1,7-7,3	1,349		0,2
Konstante	140,8	-27,9-309,5	1,803	0,101	0,095
BMI	3,6	-2,9-10,2	1,206		0,249
Konstante	-121,5	-470,8-227,8	-0,765	0,324	0,460
EDI GES	1,0	0,0-2,0	2,294		0,042
Konstante	186,5	98,0-275,0	4,592	0,175	0,001
FEV1	5,7	-2,1-13,5	1,593		0,137
Konstante	125	28,8-221,1	2,832	0,412	0,015
FEV2	11,7	2,9-20,5	2,898		0,013
Konstante	188,2	74,7-301,6	3,613	0,095	0,004
FEV3	6,4	-6,0-18,9	1,126		0,282
Konstante	156,0	34,0-277,9	2,787	0,184	0,016
GSI	47,4	-15,3-110,2	1,647		0,126

Tabelle 6.4: Ergebnisse der Regression für alle Patientinnen. Abhängige Variable ist der Serumcortisolmittelwert. t: statistischer Wert des t-Tests, r^2 : Grad des Zusammenhangs

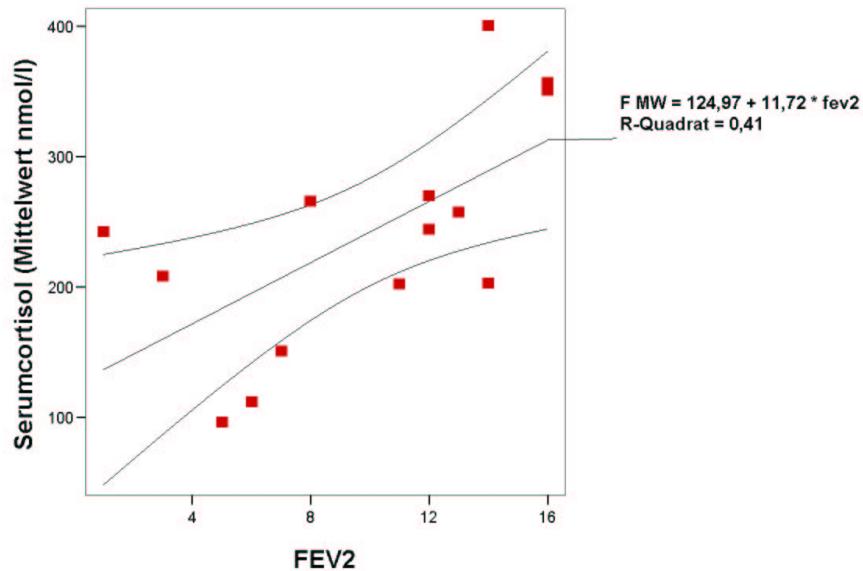


Abbildung 6.8: Lineare Regression der Gesamtpatientengruppe; abhängige Variable: Serumcortisolmittelwert, Schätzer: FEV2

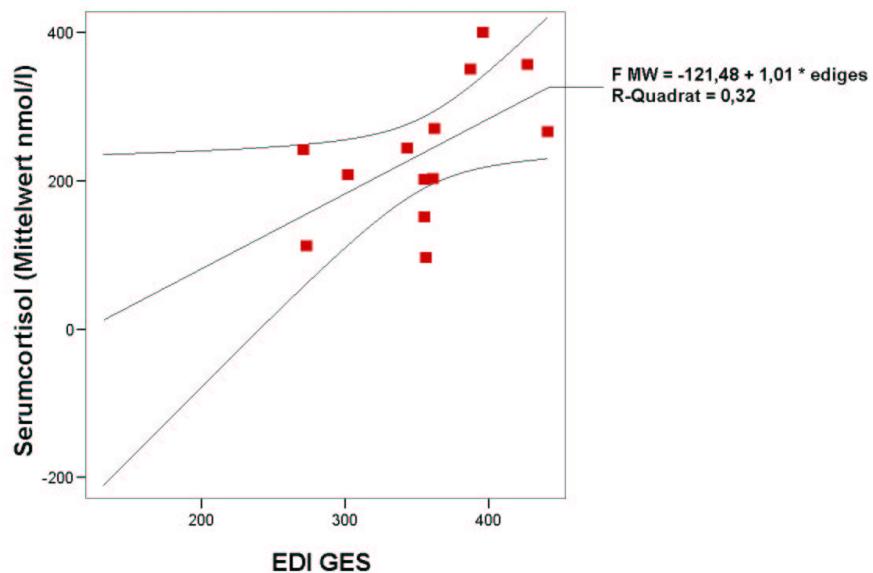


Abbildung 6.9: Lineare Regression der Gesamtpatientengruppe; abhängige Variable: Serumcortisolmittelwert, Schätzer: EDI GES

Der Serumcortisolmittelwert des Kontrollkollektivs hatte einen absoluten Wert von 192 nmol/l und eine Standardabweichung von 62 nmol/l. Für keinen der untersuchten Schätzer konnte ein signifikanter linearer Zusammenhang gefunden werden, vgl. Tabelle 6.5.

Regression mit dem Serumcortisolmittelwert als abhängige Variable für alle Kontrollpersonen					
Schätzer	Koeffizienten	95% Konfidenzintervall	t	r ²	Signifikanz
Konstante	163,0	-116,9-442,9	1,282		0,226
Alter (Jahre)	1,1	-9,7-12,0	0,233		0,820
Konstante	216,9	140,7-293,1	6,263		0,000
BAI	-4,6	-17,1-7,8	-0,819	0,057	0,430
Konstante	222,9	175,0-270,8	10,234		0,000
BDI	-12,8	-27,1-1,5	-1,976	0,262	0,074
Konstante	197,3	-93,6-488,3	1,493		0,164
BMI	-0,2	-13,5-13,0	-0,038	0,000	0,970
Konstante	118,3	-93,8-330,3	1,228		0,245
EDI GES	0,4	-0,7-1,5	0,782	0,053	0,451
Konstante	182,3	120,6-243,9	6,511		0,000
FEV1	3,1	-11,4-17,5	0,466	0,019	0,650
Konstante	181,3	113,0-249,5	5,847		0,000
FEV2	2,7	-11,0-16,5	0,437	0,017	0,671
Konstante	175,1	73,0-277,2	3,774		0,003
FEV3	3,3	-14,5-21,0	0,403	0,015	0,695
Konstante	174,2	107,4-241,0	5,743		0,000
GSI	88,0	-175,9-351,7	0,734	0,047	0,479

Tabelle 6.5: Ergebnisse der Regression für alle Kontrollpersonen. Abhängige Variable ist der Serumcortisolmittelwert. t: statistischer Wert des t-Tests, r²: Grad des Zusammenhangs

6.2 Psychometrie

Die statistische Auswertung der psychometrischen Tests und der Parameter Alter, Größe, Gewicht, BMI, Sport und Serumcortisol wurde mit dem *t*-Test für Mittelwertvergleiche durchgeführt.

Patienten zeigten im Vergleich zu Kontrollen keine signifikanten Unterschiede für Alter ($P=0,557$), Größe ($P=0,514$), Gewicht ($P=0,135$), BMI ($P=0,234$) und Serumcortisol ($P=0,169$).

Für folgende Parameter wurde bei den Patienten ein signifikant erhöhter Wert gefunden: BDI ($P<0,001$), GSI ($P<0,001$), BAI ($P<0,001$), EDI ($P<0,001$), FEV1 ($P=0,004$), FEV2 ($P=0,001$) und FEV3 ($P=0,043$). Im Sportverhalten zeigte sich, dass Patienten signifikant weniger Sport treiben ($P<0,005$). Patienten sind also depressiver, ängstlicher, essgestörter, weniger sportlich aktiv und zeigen höhere Werte für den Test der allgemeinen Psychopathologie als gesunde Kontrollpersonen (Tabelle 6.6).

Die gleichen Parameter wurden für die Patienten mit einer Major Depression im Vergleich zu den übrigen Patienten getestet. Bei dieser Untersuchung zeigten sich nur im BDI ($P=0,002$) und im BAI ($P=0,041$) signifikante Unterschiede. Die Gesamtgruppe der Borderline-Patienten unterscheidet sich also für die Komorbidität Major Depression nur insofern, als Patienten ohne eine Major Depression signifikant weniger depressiv und ängstlich sind (Tabelle 6.7).

Die *t*-Tests und die Regressionsanalysen wurden mit SPSS 11.5 (Statistical Package for the Social Sciences) berechnet. Die Varianzanalyse für Messwiederholungen (repeated measurement ANOVA) wurde mit DataDesk 6.0 durchgeführt.

Gruppe	Variable	N	μ	$\Delta\mu$	95%KI	t	df	P
P	Alter	15	26,6					
K	(Jahre)	13	25,6	1,0	-2,7-4,6	0,557	26	0,583
P	Größe	15	168,7					
K	(cm)	12	167,3	1,4	-3,1-6,1	0,662	25	0,514
P	Gewicht	15	71,0					
K	(kg)	13	60,0	11,0	-3,8-26,6	1,544	26	0,135
P	BMI	15	24,6					
K	(kg/m ²)	13	21,7	2,9	-2,0-7,9	1,219	26	0,234
P	Sport	15	3,1					
K	(1-5 Pkt.)	13	4,5	-1,4	-2,4-(-0,5)	-3,029	26	0,005
P	FMW	15	230					
K	(nmol/l)	14	189	41	-18,9-102,6	1,413	27	0,169
P	BDI	14	32					
K		13	2	30	22,5-35,9	8,994	25	0,000
P	GSI	14	1,8					
K		13	0,2	1,6	1,1-2,0	6,960	25	0,000
P	BAI	15	33					
K		13	5	28	17,6-38,6	5,487	26	0,000
P	EDI	13	356					
K		13	185	171	135,6-207,3	9,875	24	0,000
P	FEV1	14	9,5					
K		13	3,3	6,2	2,2-10,2	3,162	25	0,004
P	FEV2	14	9,9					
K		13	4,1	5,8	2,6-9,0	3,703	25	0,001
P	FEV3	14	8,1					
K		13	5,3	2,8	9,4-5,6	2,130	25	0,043

Tabelle 6.6: t-Test zwischen Patienten und Kontrollen mit unterschiedlichen Variablen. P: Patienten, K: Kontrollen, FMW: Serumcortisolmittelwert in nmol/l, N: Gruppengröße, μ : Mittelwert, $\Delta\mu$: Differenz der Mittelwerte, 95%KI: Konfidenzintervall der Differenz der Mittelwerte, t: Statistik des t-Tests, df: Freiheitsgrade, P: Signifikanz

Gruppe	Variable	N	μ	$\Delta\mu$	95% KI	t	df	P
P1 P2	Alter (Jahre)	3 12	28,0 26,3	1,7	-5,9-9,4	0,496	13	0,628
P1 P2	Größe (cm)	3 12	163,3 170,1	-6,8	-13,9-0,4	-2,046	13	0,062
P1 P2	Gewicht (kg)	3 12	52,7 75,5	-22,8	-57,4-11,7	-1,430	13	0,176
P1 P2	BMI (kg/m ²)	3 12	19,7 25,9	-6,2	-17,4-5,1	-1,186	13	0,257
P1 P2	Sport (1-5 Pkt.)	3 12	2,0 3,4	-1,4	-3,1-0,3	-1,819	13	0,092
P1 P2	FMW (nmol/ml)	3 12	149 251	-102	-222,9-19,7	-1,809	13	0,094
P1 P2	BDI	2 12	12 35	-23	-36,7-(-10,2)	-3,849	12	0,002
P1 P2	GSI	2 12	1,0 1,9	-0,9	-2,2-0,4	-1,548	12	0,148
P1 P2	BAI	3 12	15 38	-23	-45,7-(-1,2)	-2,274	13	0,041
P1 P2	EDI	2 11	308 365	-57	-140,1-26,4	-1,502	11	0,161
P1 P2	FEV1	2 12	8,0 9,8	-1,8	-13,0-9,5	-0,340	12	0,740
P1 P2	FEV2	2 12	9,0 10,0	-1,0	-9,4-7,4	-0,260	12	0,799
P1 P2	FEV3	2 12	10,0 7,8	2,2	-5,1-9,4	0,651	12	0,527

Tabelle 6.7: t-Test zwischen Patienten mit einer akuten Major Depression und Patienten ohne akute Major Depression mit unterschiedlichen Variablen. P1: Patienten mit akuter Major Depression, P2: Patienten ohne akute Major Depression, FMW: Serumcortisolmittelwert in nmol/l, N: Gruppengröße, μ : Mittelwert, $\Delta\mu$: Differenz der Mittelwerte, 95% KI: Konfidenzintervall der Differenz der Mittelwerte, t: Statistik des t-Tests, df: Freiheitsgrade, P: Signifikanz

KAPITEL 7

Diskussion

Die Haupthypothese, es bestehe ein Unterschied in der Cortisolkonzentration bei Borderline-Patienten einerseits und Kontrollprobanden andererseits konnte nicht bestätigt werden.

Zwei Untergruppen innerhalb des Patientenkollektivs, nämlich die mit einer begleitenden Major Depression und die mit einer Major Depression und einer akuten Bulimie, zeigten jedoch signifikant erhöhte Cortisolwerte. Die zweite Hypothese, dass veränderte Werte durch die allgemeine Psychopathologie und insbesondere durch komorbide Störungen erklärt werden, trifft folglich zu. Unterschiede im zeitlichen Verlauf des Profils zwischen einzelnen Gruppen konnten nicht festgestellt werden.

Die psychometrischen Tests zeigen, dass die Schwere der Essstörung und der allgemeinen Psychopathologie in einem signifikanten linearen Zusammenhang mit den gemessenen Serumcortisolmittelwerten steht. Der FEV2 erklärt etwa 30% und der GSI etwa 20% der Varianz des gemessenen Cortisolmittelwertunterschiedes (vergleiche Tabelle 6.3).

Die Ergebnisse der psychometrischen Tests der Patienten im Vergleich zu denen der Kontrollpersonen zeigen, dass die Patienten depressiver und ängstlicher sind und signifikant häufiger unter Essstörungen und allgemeinen psychopathologischen Problemen leiden. Sie sind außerdem seltener sportlich aktiv.

Die Patienten unterscheiden sich untereinander nur insofern, als diejenigen mit einer begleitenden Major Depression signifikant depressiver und ängstlicher sind.

Im Folgenden werden das Studiendesign und die gewonnenen Ergebnisse im Zusammenhang mit anderen bereits durchgeführten Studien diskutiert. Es folgt ein kurzer Ausblick auf die klinische Relevanz der Ergebnisse.

7.1 Arbeitshypothesen

Hintergrund der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Hypothesen waren die Untersuchungen der HPA-Achse in Borderline-Patienten mit Hilfe des Dexamethason-Suppressionstestes. Das Prinzip beruht auf der Gabe eines hochpotenten Glucocorticoides, welches bei einer normal funktionierenden HPA-Achse über ein negatives Feedback zu niedrigen Cortisolwerten führt. Probanden, deren Cortisolwerte nach Gabe des Glucocorticoids über einem festgelegten Maximalwert liegen, werden als Nonsuppressoren bezeichnet. Der Dexamethasontest gilt dann als positiv.

Die Ergebnisse der Tests haben eine grosse Spannweite. Während laut Lahmeyer nur 9,5% der untersuchten Borderline-Patienten Nonsuppressoren sind, haben die Patienten in Baxters Studie zu 70,3% ein positives Testergebnis [6, 40].

Diese Ergebnisdifferenzen sind unter anderem durch Unterschiede im Studiendesign zu erklären: Die Gruppengröße variiert von 4 bis 67 Personen und die Rekrutierung erfolgte an unterschiedlichen Institutionen (in psychiatrischen Kliniken [72], auf neuropsychiatrischen Stationen [75], auf allgemeinen psychiatrischen Stationen [6], in staatlichen Kliniken [38] und in ambulanten Praxen oder privaten Kliniken [40]).

Zur Diagnosestellung wird entweder das DIB (Diagnostic Interview for Borderlines), die DSM-III- bzw. DSM-III-R-Kriterien oder die RDC (Research Diagnostic Criteria) angewendet. Die Studien, die mit dem DIB rekrutierten, zeigen weniger Nonsuppressoren (9,5%-25%) als andere.

Eine Major Depression führt in etwa 41-46% zu Nonsuppression, und nicht alle Studien führten eine systematische Evaluierung dieser Komorbidität durch. Die Studien, die die Komorbidität einer unipolaren Depression erfassten, sind in Tabelle 7.1 zum Vergleich zusammengefasst.

Die Ergebnisse zeigen, dass Nonsuppressoren fast ausschließlich auch an einer MDD erkrankt sind [6, 37, 38, 40, 72, 75].

Neuere Studien untersuchten Borderline-Patienten, die nicht gleichzeitig an einer unipolaren Depression litten. Aufgrund dieses Kriteriums konnte die Mehrzahl der Patienten nicht eingeschlossen werden, und die Ergebnisse repräsentieren eine hochselektive Population. Sie zeigten wesentlich geringere positive Testergebnisse. Laut De la Fuente sind nur 25% der Borderline-Patienten Nonsuppressoren, während Patienten mit einer Major Depression ohne eine Borderline-Persönlichkeitsstörung zu 65% Nonsuppressoren sind [21]. Grossman untersuchte zwar nur 4 Borderline-Patienten ohne Major Depression, fand jedoch keinen Nonsuppressor unter ihnen. Im Gegenteil waren die Patienten Hypersuppressoren und zeigten in

Studien zum Dexamethason-Suppressionstest bei Patienten mit einer Borderline-Persönlichkeitsstörung						
Autor	Jahr	Diagnosestellung	Stichprobe	Komorbide MDD	Grenzwert	pos. DST
Soloff	1982	DIB DSM III	19	14	>110,4 nmol/l	3 15,8% (alle MDD)
Sternberg	1982	DSM III	13 BPD 11 PD	10 BPD 7 PD	>138,0 nmol/l	13 54,1% (11 mit MDD)
Baxter	1984	DSM III	27	14	>110,4 nmol/l	19 70,3%
Krishnan	1984	DSM III	24	7	keine Angaben	8 33,3% (3 mit MDD)
Lahmeyer	1988	DIB DSM III	21	8	>138,0 nmol/l	2 9,5% (beide MDD)
Korzekwa	1991	DIB RDC	67	50	>138,0 nmol/l	16 23,8% (13 mit MDD)
De la Fuente	1996	DIB DSM III R	20 BPD 20 MDD	-	>138,0 nmol/l	5 mit BPD 25% 13 mit MDD 65%
Grossman	1997	keine Angaben	4	-	>138,0 nmol/l	keiner

Tabelle 7.1: DIB: Diagnostic Interview for Borderlines, MDD: Major Depression Disorder, BPD: Borderline Persönlichkeitsstörung, PD: Persönlichkeitsstörung, DST: Dexamethason-Suppressionstest, RDC: Research Diagnostic Criteria, DSM: Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen, Grenzwert: definierte Cortisolkonzentration, ab welcher eine Nonsuppression angenommen wird

94,2% der Fälle Suppression [24]. Er stellt die Vermutung auf, dass die Diagnose einer Borderline-Persönlichkeitsstörung durch eine Hypersuppression der Nonsuppression der Major Depression entgegenwirkt. Er vermutet, dass die Nonsuppressionsrate der Major Depressiven durch eine begleitende Borderline-Persönlichkeitsstörung nicht nur nicht erhöht, sondern sogar gesenkt wird.

Die Aussage eines positiven Dexamenthasontestes bestätigt nur das Fehlen eines negativen Feedbacks. Deuschle et al. führten 1998 eine Vergleichsstudie zu verschiedenen Methoden der HPA-Achsen-Messung durch. Nach seinen Erkenntnis-

sen ist der Dexamethason-Suppressionstest nur schwach mit dem Cortisol-tagesprofil assoziiert.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie beruhen auf einer direkten Cortisolkonzentrationsmessung und kommen der tatsächlichen HPA-Achsen-Aktivierung damit am nächsten. Die Ergebnisse konnten die Hypothese eines signifikant erhöhten Cortisolwertes bei Borderline-Patienten nicht bestätigen. Patienten mit einer begleitenden Major Depression hatten jedoch im Vergleich zu Kontrollprobanden signifikant erhöhte Cortisolkonzentrationen. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstützen daher die neueren Studien in der Auffassung, dass erhöhte Werte wahrscheinlich aufgrund der Major Depression gemessen wurden.

Ungeachtet der Ursache der Störung des HPA-Achsen-Systems hat unsere Studie für die Mehrzahl der Borderline-Patienten klinische Relevanz. Obwohl die Haupthypothese eines generellen Hypercortisolismus unter Borderline-Patienten nicht bestätigt werden konnte, zeigt die hohe Rate der Komorbidität, dass etwa 80% der Borderline-Patienten dennoch unter einem Hypercortisolismus leiden.

Die zweite Untergruppe, die in unserer Studie signifikant erhöhte Cortisolwerte zeigte, waren die Patienten, die auch unter einer akuten Bulimie litten. Auch die psychometrischen Tests zum Essverhalten korrelierten mit dem Cortisolmittelwert. Der FEV2 erklärt über 30% der Varianz der Cortisolmittelwerte. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den meisten Studien, die die Cortisolkonzentrationen in Patienten mit einer Bulimie untersuchten. Mortola untersuchte acht bulimische Frauen und kam zu dem Ergebnis, dass sowohl die 24-h Cortisolmittelwerte als auch die Cortisolspitzenkonzentrationen signifikant erhöht waren [52].

In einer weiteren Studie von Schweiger wurde die Gruppe der Bulimie-Patienten in Untergruppen aufgeteilt. Diejenigen, die eine Amenorrhoe hatten, zeigten signifikant erhöhte Cortisolkonzentrationen. Diejenigen mit einem normalen Menstruationszyklus hatten nur gering erhöhte Werte, die sich von denen der Kontrollprobanden nicht signifikant unterschieden [64].

In Vescovis Studie hatten die untersuchten Patienten mit Bulimie normale Cortisolwerte, aber erhöhte Endorphinkonzentrationen. Opioide sind natürliche Inhibitoren der HPA-Achse. Vescovi stellte die Vermutung auf, dass die erhöhte Aktivität der HPA-Achse in den von ihm untersuchten Patienten durch die Opioide maskiert wurde [82].

Studien, die zur Untersuchung des HPA-Achsen-Systems den Dexamethason-Suppressionstest anwendeten, zeigten, dass Bulimie-Patienten signifikant häufiger Non-suppressoren sind als Kontrollprobanden. Von den in der Studie von Hudson unter-

suchten neun Patienten waren 56% Nonsuppressoren [30].

Fichter untersuchte 14 bulimische Frauen und konnte keine Unterschiede in den Cortisolmittelwerten oder in der Antwort auf den Dexamethason-Suppressionstest feststellen [19]. Levitan konnte eine inverse Korrelation zwischen dem Cortisolmittelwert und der Schwere der Bulimie nachweisen. Allerdings schloss er komorbide Störungen nicht aus. Im Gegenteil untersuchte er nur bulimische Patienten mit depressiven Symptomen. Sein Ergebnis konnte bis jetzt nicht reproduziert werden [42].

In der vorliegenden Studie wurde ferner festgestellt, dass alle Patienten mit einer Bulimie gleichzeitig an einer Major Depression (und einer BPD) litten. Studien zur Komorbidität unter Bulimie-Patienten zeigten, dass 55% gleichzeitig die Diagnose einer Major Depression hatten [32]. Weitere Studien analysierten die Familien von Bulimie-Patienten und kamen zu dem Ergebnis, dass Bulimie und Major Depression genetisch assoziiert sind [30, 31, 34].

Weiterhin konnten wir nachweisen, dass der Cortisolmittelwert bei einer komorbidem Bulimie höher liegt als bei einer komorbidem Major Depression (287,14 nmol/l versus 250,81 nmol/l). Vermutlich ist dies darauf zurückzuführen, dass die Gruppe der Borderline-Patienten mit einer Bulimie zusätzlich an einer Major Depression litten. Diese Vermutung wird durch die Ergebnisse des GSI unterstützt. Die Schwere der allgemeine Psychopathologie ist signifikant mit der Höhe der Cortsolwerte assoziiert. Die Anzahl der zusätzlichen Diagnosen eines Borderline-Patienten hat damit wahrscheinlich additive Effekte auf die Schwere der Störung innerhalb der HPA-Achse.

7.2 Stichprobe

Insgesamt konnten 15 Patientinnen und 14 Kontrollprobandinnen eingeschlossen werden. Obwohl anfangs in jeder Gruppe 27 Personen rekrutiert wurden, konnten durch die Ausschlusskriterien nur jeweils 15 bzw. 14 Personen aufgenommen werden. Da das HPA-Achsen-System im weiblichen und männlichen Geschlecht nicht vergleichbar ist und die Erkrankung überwiegend Frauen betrifft, wurden alle Männer ausgeschlossen [35]. Zusätzliches Ausschlusskriterium war die Einnahme oraler Kontrazeptiva. Die Rekrutierung der Patientinnen erschwerte sich durch die Voraussetzung einer leeren Medikamentenanamnese.

Bei der Interpretation der Ergebnisse muss beachtet werden, dass durch diese Einschränkung unter Umständen proportional mehr leicht Erkrankte eingeschlossen wurden. Damit würde die Patientengruppe nicht dem Querschnitt der gesamten Borderline-Patienten entsprechen.

Bezüglich der Komorbidität wurden 12 Patienten (80%) mit einer akuten Major Depression, 13 (87%) mit der Anamnese einer Major Depression, 2 (13%) mit der Anamnese einer Anorexia nervosa, 5 (33%) mit einer akuten Bulimie bei normalem Gewicht, 3 (20%) mit einer generalisierten Angststörung, 3 (20%) mit einer posttraumatischen Belastungsstörung und 5 (33%) mit Substanzmissbrauch eingeschlossen. Im Vergleich zu den Ergebnissen von Zanarini, die die Häufigkeit von Komorbidität an 504 Borderline-Patienten ermittelte, korrelieren unsere Daten trotz der kleinen Gruppengröße erstaunlich eng mit ihren Ergebnissen. Dies betrifft besonders die komorbide Diagnose einer Major Depression (80% versus 84,8%) und einer akuten Bulimie (33% versus 30%). Mit einer Gruppengröße von 15 Patienten liegt unsere Studie innerhalb der Gruppengröße der bisherigen Studien (4-67 Patienten). Die meisten Studien basieren jedoch auf der Untersuchung von ca. 20-25 Patienten, so dass unsere Studie unter dem Durchschnitt liegt.

Aufgrund der hohen Komorbidität ist es schwierig, entsprechend große Gruppen von Patienten zu rekrutieren, die nicht z.B. neben einer Borderline-Störung auch an einer Major Depression leiden. Für eine Mindestgruppengröße von fünf Personen, die nicht an einer Major Depression leiden, müssten unter Berücksichtigung der Ergebnisse von Zanarini statistisch mindestens 30 Borderline-Patienten untersucht werden. Wollte man eine Gruppe unter den Borderline-Patienten bilden, die nicht an einer Affektiven Störung leidet, müsste man statistisch 125 Patienten rekrutieren (wiederum unter Berücksichtigung von Zanarinis Studie, die eine Häufigkeit von 96% für eine komorbide Affektive Störung ermittelte). In dieser Rechnung ist noch nicht gesichert, dass diese Gruppen bezüglich weiterer komorbider Diagnosen homogen sind.

Diese Überlegungen zeigen, dass es für eine einzelne Studie fast unmöglich ist, diese Limitation, die sich durch alle bisherigen Studien zieht, zu überwinden. Eine Multicenter-Studie zu diesem Thema wäre daher wünschenswert, sie könnte mehr Licht in das nun seit 20 Jahren umforschte Gebiet bringen.

7.3 Methodik

Die Aktivierung des Stress-Systems hängt von der Situation und der Umgebung, in dem sich der entsprechende Proband befindet, ab. Im Idealfall müsste die Umgebung, in der die Untersuchung durchgeführt wird, dem Alltag der Versuchsperson entsprechen. Die HPA-Achse verhält sich auch nicht stereotyp jeden Tag gleich, sondern unterliegt einer hohen Tag-zu-Tag-Variabilität. Es ergeben sich daher Limitationen im Studiendesign, die hier kurz dargestellt werden sollen.

Der Versuchsaufbau enthält die Auseinandersetzung mit unterschiedlichen Stressoren. Zunächst muss ein Venenverweilkatheter gelegt werden. Die Punktion an sich stellt schon ein Stressereignis dar. Obwohl dieser Stressor in beiden Gruppen gleich ist, bleibt die Frage, ob die Probanden innerhalb der Gruppen auf akute Stresssituationen gleich reagieren. Es wäre möglich, in nachfolgenden Versuchen zwischen dem Punktieren der Vene und der ersten Probe eine definierte Zeitspanne verstreichen zu lassen, in der die Stressantwort beendet ist. Möglicherweise würde man dann dem Basiswert der individuellen Cortisolkonzentration näher kommen.

Ein weiteres Problem stellt der Umgang mit Rauchen und Kaffeegenuss dar. Wie einleitend dargestellt, beeinflussen diese Substanzen die HPA-Achse. Eine Vermeidung des Konsums dieser Substanzen während der Messung scheint damit berechtigt. Es stellt sich jedoch die Frage, ob die Abstinenz während der Untersuchung nicht einen höheren Störfaktor darstellt als die Substanzen an sich. Tatsächlich war die Voraussetzung der vierstündigen Zigarettenpause der Hauptgrund für Patienten, sich nicht an der Studie zu beteiligen. Die Einschränkung der Patientengruppe auf Personen, die nicht rauchen, würde zu erheblichen Problemen bei der Rekrutierung einer entsprechenden Gruppengröße führen.

Die Studie gewährleistete den Patienten die ungeteilte Aufmerksamkeit von zwei Versuchsleitern während der gesamten Untersuchung. Dies entspricht nicht dem normalen Alltag auf den Stationen. Denn Konflikte durch ein fehlendes Selbstbewusstsein und mangelnde Selbständigkeit sind die täglichen Probleme eines Borderline-Patienten. Während unseres Versuches fiel also ein wesentlicher Stressor des Alltages weg.

Auf der anderen Seite erforderte die Untersuchung ein hohes Maß an Disziplin. Während der vier Stunden des Versuches mussten sich die Probanden an *einem* Ort aufhalten, wobei die Bewegungsmöglichkeiten durch die Infusion zusätzlich eingeschränkt waren. Aufgrund der ständigen Ruhelosigkeiten der Borderline-Patienten stellt diese Situation wohl höhere Anforderungen an die Patienten als an die Kontrollprobanden.

Im Idealfall würde man bei den gestellten Hypothesen ein 48-h-Profil erheben wollen. Mit der Zeitspanne von 15.00-19.00 Uhr wurde der abfallende Schenkel der Cortisoltagesskurve gewählt. Laut Dallman ist dies der Zeitraum, in dem die Cortisolkonzentration bei chronischem Stress höher als bei gesunden Probanden liegt. Die Maximalkonzentration ist meistens normal oder kann sogar niedriger als normal sein [14].

Es wäre jedoch auch denkbar, in folgenden Studien eine zweite oder dritte Messung durchzuführen, die jeweils verschiedene Tagesabschnitte abdecken würde.

Zu der Problematik eines idealen Studiendesigns kommen die Limitationen einer standardisierten Messung eines dynamischen Systems (vergleiche Kapitel 4.1).

Lightman konnte 2002 zeigen, dass sich die Aktivität des Systems ähnlich wie ein Aktionspotential verhält. Ein Stimulus kann nur dann mit einer gesteigerten Hormonsekretion beantwortet werden, wenn dieser in die ansteigende Phase der Basalsekretion oder in die Periode zwischen zwei Sekretionspulsen fällt. Die absteigende Phase eines Basalsekretionspulses kommt einer refraktären Periode gleich. Fällt er mit einem Stimulus zusammen, kann dieser nicht beantwortet werden [45]. Die chronische Aktivität der HPA-Achse führt zu verkürzten Intermediärphasen und damit für einen akuten Stimulus zu einer geringeren Wahrscheinlichkeit, die HPA-Achse in einer sensiblen Phase zu treffen. Obwohl also eine chronische Aktivität der HPA-Achse besteht, ist es möglich, dass das entsprechende Individuum eine im Mittel geringere Antwort auf akute Stressoren zeigt [45].

Die vorliegende Studie setzte erhöhte Serumcortisolwerte mit einer gesteigerten Aktivität der HPA-Achse gleich. Dies erscheint in den meisten Fällen auch korrekt, wenngleich standardisierte Annahmen - wie an obigen Beispiel angeführt - keine 100%ige Sensibilität und Spezifität für dynamische Systeme haben.

Es konnte bewiesen werden, dass die Neonatalperiode eine sehr vulnerable Phase für die Programmierung der HPA-Achse ist. Stress in Form von Isolierung von der Mutter in den ersten zehn Tagen führt bei einer Ratte zu einer hyperreagierenden HPA-Achse im späteren Leben [7, 77].

Gesteigerte Zuwendung der Mutter führt zu einer verminderten Aktivität der HPA-Achse im späteren Leben eines Tieres [2, 47].

Eine auf diesen Erkenntnissen aufbauende Studie untersuchte den Effekt von Endotoxinen an Welpen. Diejenigen, die an ihrem 2. - 5. Lebenstag Endotoxine injiziert bekamen, zeigten über den ganzen Tag signifikant gesteigerte Cortisolwerte gegenüber Kontrollen denen Kochsalzlösung injiziert wurde [66].

Besonders frühe Erlebnisse scheinen somit zu grundsätzlichen, lebenslangen Ver-

änderungen innerhalb des HPA-Systems zu führen.

Die angesprochenen Probleme zeigen, dass die Individualität dynamischer Systeme eine standardisierte Untersuchung erschwert. Grundlage für eine Gruppenaussage sollte jedoch immer eine solche standardisierte Untersuchung sein.

7.4 Folgen

7.4.1 Metabolisches Syndrom

Das Metabolische Syndrom ist ein Symptomkomplex aus vermehrtem viszeralen Fettgewebe, Insulinresistenz, Hypertriglyceridämie, Dyskoagulation und Hypertonus. Als Ausgangspunkt wird eine Insulinresistenz und eine Hyperinsulinämie angenommen [58]. Das gesamte Spektrum des Metabolischen Syndroms kann jedoch auch aus einem Hypercortisolismus entstehen [10]. Damit kann der Symptomkomplex als ein Hinweis auf das Vorliegen eines Cushing-Syndroms dienen. Darüber hinaus kann er Hinweise auf einen milderenden Hypercortisolismus geben, der nicht, oder noch nicht, zu den typischen körperlichen Veränderungen eines voll ausgeprägten Cushing-Syndroms geführt hat.

Chrousos zeigt, dass unter Patienten mit depressiven Symptomen, vermehrtem viszeralen Fettgewebe und Insulinresistenz eine kleine Untergruppe von sogenannten Pseudo-Cushing-Patienten gebildet werden kann, die sich wesentlich von Patienten mit Cushing-Syndrom unterscheiden. Während das Cushing-Syndrom in unterschiedlichen Schweregraden aus einem gesteigerten Cortisolangebot entsteht, liegt der Ursprung eines Pseudo-Cushingoiden Zustandes in einem hyperaktiven Stress-Achsen-System [11] (vgl. Abbildung 7.1). Auch biochemisch lassen sich die Krankheitsbilder unterscheiden. Der Dexamethason/CRH-Test ist der genaueste Test zur korrekten Zuordnung [84].

Unsere Untersuchungen zeigen eine Patientengruppe, die sich durch depressive Symptome und einen milden Hypercortisolismus auszeichnet. Damit weisen unsere Patienten zwei der drei geforderten Symptome auf, die wesentlich an der Entstehung eines Pseudo-Cushingoiden Zustandes beteiligt sind. Eine weitere Studie der Arbeitsgruppe befasst sich mit der Messung des viszeralen Fettgewebes bei Borderline-Patienten. Die Kombination der Ergebnisse beider Studien wird zeigen, ob Borderline-Patienten mit depressiven Symptomen ein erhöhtes Risiko haben, an einem Pseudo-Cushingoiden Zustand zu erkranken.

Laut Chrousos entwickeln Pseudo-Cushing-Patienten unterschiedliche Schweregrade des metabolischen Syndroms, abhängig von genetischen Faktoren und Um-

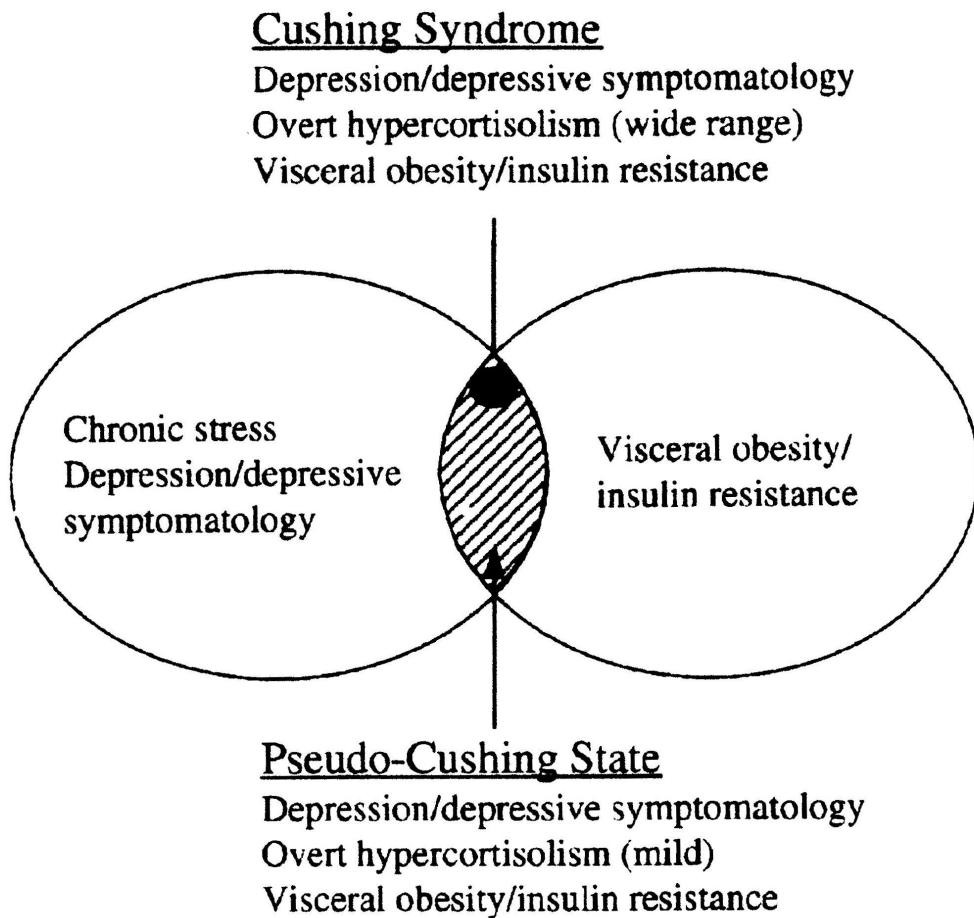


Abbildung 7.1: Die Gruppe der Individuen mit chronischem Stress, einem hyperaktiven Stress-System und depressiven Symptomen und die Gruppe der Patienten mit vermehrtem viszeralen Fettgewebe und einer Insulinresistenz zeigen einen überlappenden Bereich. Innerhalb dieses Bereiches sind Patienten mit einem Cushing-Syndrom von Patienten mit einem Pseudo-Cushing Zustand zu unterscheiden *Abbildung entnommen aus [11]*.

welteinflüssen. Sie haben ein erhöhtes Risiko für cardiovaskuläre Erkrankungen und Todesursachen und eine Lebenserwartungseinschränkung von mehreren Jahren [11].

7.4.2 Gehirnfunktionen

Neben dem Metabolischen Syndrom hat die allostatiche Belastung auch Einfluss auf die Gehirnfunktionen.

Der Hippocampus hat eine hohe Konzentration von Glucocorticoidrezeptoren. Er ist wesentlich an der Funktion des Gedächtnisses beteiligt. Tierstudien zeigten, dass Glucocorticoidkonzentrationen, die an sich nicht toxisch sind, dazu führen, dass

hippocampale Neurone experimentell erzeugte Insulte und Krämpfe nicht überleben [62].

Sapolsky untersuchte 1990 vier Affen und implantierte Cortisolplättchen in die Hippocampi der Gehirne. Das Überangebot an Glucocorticoiden führte bei der Untersuchung ein Jahr später zu signifikanten histologischen Veränderungen bis hin zur Kernpyknose [62].

Kirschbaum führte Gedächtnistests nach Gabe von Hydrocortisol und nach akutem Stress durch. Wesentlicher Gegenstand der Tests war das Erinnern von Wörterlisten, Bildergeschichten, räumliches Denken und Wiedererkennen. Probanden, die die Tests nach Hydrocortisolgabe oder nach einem akuten Stresserlebnis ablegten, zeigten signifikant schlechtere Ergebnisse als die Placebogruppe [36].

Seeman erweiterte die Studie von Kirschbaum und untersuchte 200 Probanden über 2,5 Jahre. Er führte ähnlich komplexe Gedächtnistests durch, setzte seine Probanden jedoch keinem Stressor oder Medikamenten aus, sondern untersuchte lediglich die Cortisolkonzentration des nächtlichen Urins. Unter den Frauen entsprach eine hohe Cortisolkonzentration einer geringeren geistigen Leistungsfähigkeit. Am Ende der Beobachtungszeit zeigten Probanden mit einem hohen Cortisolausgangswert signifikant geringere Leistungen in den Tests als zu Beginn der Studie. Probanden, deren Cortisolwert über die Beobachtungszeit abgefallen war, zeigten bessere Leistungen als zu Beginn der Studie [65].

MRT-Untersuchungen von Patienten mit Cushing-Syndrom zeigten, dass es zu einer beidseitigen Hippocampusatrophie kommt. Die Stärke der Atrophie korrelierte in dieser Studie mit der Cortisolkonzentration [61].

Die Studien zeigen, dass ein erhöhter Cortisolspiegel mit einem Leistungsabbau besonders im Bereich des Gedächtnisses einhergeht. Es ist noch nicht ausreichend erforscht, ob diese Leistungsabfälle reversibel sind.

Literaturverzeichnis

- [1] Adinoff B, Risher-Flowers D, Jong JD, Ravitz B, Bone GHA, Nutt DJ, Rohrlich L, Martin PR, Linnoila M: Disturbances of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Functioning During Ethanol Withdrawal in Six Men. *Am J Psychiatry*, 148, 1023–1025 (1991).
- [2] Anisman H, Zaharia MD, Meaney MJ, Merali Z: Do early-life events permanently alter behavioral and hormonal responses to stressors? *Int J Dev Neurosci*, 16, 149–164 (1998).
- [3] Aronson TA: Historical Perspectives on the Borderline Concept: A Review and Critique. *Psychiatry*, 48, 209–222 (1985).
- [4] Asberg M, Traskman L, Thoren P: 5-HTIAA in the cerebrospinal fluid: A biochemical suicide predictor. *Arch Gen Psychiatry*, 33, 1193–1197 (1976).
- [5] Baron JA, Comi RJ, Cryns V, Brink-Johnson T, Mercer NG: The Effect of Cigarette Smoking on Adrenal Cortical Hormones. *J Pharmacol Exp Ther*, 272, 151–155 (1995).
- [6] Baxter L, Edell W, Gerner R, Fairbanks L, Gwirtsman H: Dexamethasone Suppression test and Axis I Diagnoses of Inpatients with DSM-III Borderline Personality Disorder. *J Clin Psychiatry*, 45, 150–153 (1984).
- [7] Biagini G, Pich EM, Carani C, Marrama P, Agnati LF: Postnatal Separation During The Stress Hyporesponsive Period Enhances The Adrenocortical Response to Novelty in Adult Rats By Affecting Feedback Regulation in the CA1 Hippocampal Region. *Int J Dev Neurosci*, 16, 187–197 (1998).
- [8] Brown G, Ebert M, Goyer P, Jimerson D, Klein W, Bunney W, Goodwin F: Aggression, Suicide, and Serotonin: Relationships to CSF Amine Metabolites? *Am J Psychiatry*, 139, 741–746 (1982).

- [9] Brunner H, Nelen M, Breakefield X, Ropers H, van Oost B: Abnormal Behavior Associated with a Point Mutation in the Structural Gene for Monoamine Oxidase A. *Science*, 262, 578–580 (1993).
- [10] Cartagi B, Rigalleau V, Poussin A, Ronci-Chaix N, Bex V, Vergnot V, Gin H, Roger P, Tabarin A: Occult Cushing's syndrome in type-2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 88, 5808–5813 (2003).
- [11] Chrousos G: The role of stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: neuro-endocrine and target tissue-related causes. *Int J Obes*, 24, 50–55 (2000).
- [12] Coccaro EF: Central Serotonin and Impulsiv aggression. *Br J Psychiatry*, 155, 52–62 (1989).
- [13] Coccaro EF, Klar H, Siever LJ: Reduced Prolactin Response to Flenfluramine Challenge in Personality Disorder Patients Is Not Due to Deficiency of Pituitary Lactotrophs. *Biol Psychiatry*, 36, 344–346 (1994).
- [14] Dallman M, Akana S, Bhatnagar S, Bell M, Strack A: Bottomed out: metabolic significance of the circadian trough in glucocorticoid concentrations. *Int J Obes*, 24, 40–46 (2000).
- [15] Derogatis: *Administration, Scoring & Procedures*. Baltimore: Johns Hopkins University School of Medicine (1977).
- [16] Deuschle M, Schweiger U, Gotthard U, Weber B, Körner A, Schmidler J, Standhardt H, Lammers CH, Krumm B, Heuser I: The Combined Dexamethasone/Corticotropin- Releasing Hormone Stimulation Test Is More Closely Associated with Features of Diurnal Activity of the Hypothalamo-Pituitary-Adrenocortical System than the Dexamethasone Suppression Test. *Biol Psychiatry*, 43, 762–766 (1998).
- [17] Dilling H, Momboer W, Schmidt MH: *Internationale Klassifikation psychischer Störungen*. Verlag Hans Huber (1993).
- [18] Dorn L, Burgess E, Dubbert B, Simpson S, Friedman T, Kling M, Gold P, Chrousos G: Psychopathology in patients with endogenous cushing's syndrome: 'atypical' or melancholic features. *Clin Endocrinol*, 43, 433–442 (1995).

- [19] Fichter M, Pirke K, Pöllinger J, Wolfram G, Brunner E: Disturbances in the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal and Other Neuroendocrine Axes in Bulimia. *Biol Psychol*, 27, 1021–1037 (1990).
- [20] Frank H, Paris J: Recollections of Family Experience in Borderline Patients. *Arch Gen Psychiatry*, 38, 1031–1034 (1981).
- [21] de la Fuente JM, Mendlewicz J: TRH Stimulation and Dexamethasone Suppression in Borderline Personality Disorder. *Biol Psychiatry*, 40, 412–418 (1996).
- [22] Gilbert DG, Dibb WD, Plath LC, Hiyane SG: Effects of nicotine and caffeine, separately and in combination, on EEG topography, mood, heart rate, cortisol, and vigilance. *Psychophysiology*, 37, 583–595 (2000).
- [23] Grossain VV, Sherma NK, Srivastava L, Michelakis AM, Rovner DR: Hormonal Effects of Smoking-II: Effects on Plasma Cortisol, Growth Hormone, and Prolactin. *Am J Med Sci*, 291, 325–327 (1998).
- [24] Grossman R, Yehuda R, Siever L: The Dexamethasone Suppression Test and Glucocorticoid Receptors in Borderline Personality Disorder. *Ann New York Acad Sci*, 821, 495–464 (1997).
- [25] Grottoli S, Maccagno B, Ramunni J, Vito LD, Giordano R, Gianotti L, Destefanis S, Cammanni F, Arvat E: Alprazolam, a benzodiazepine, does not modify the ACTH and cortisol response to hCRH and AVP, but blunts the cortisol response to ACTH in humans. *J Endocrinol Invest*, 25, 420–425 (2002).
- [26] Gunderson JG, Kerr J, Englund DW: The Families of Borderlines. *Arch Gen Psychiatry*, 37, 27–33 (1980).
- [27] Gurvits IG, Koenigsberg HW, Siever LJ: Neurotransmitter Dysfunction in Patients with Borderline Personality Disorder. *Psychiatr Clin North Am*, 23, 27–40 (2000).
- [28] Hautzinger M, Bailer M, Worall H, Keller U: *Beck Depressions Inventar (BDI), Testhandbuch*. Bern: Huber (1994).
- [29] Holsboer F, Barden N: Antidepressants and Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Regulation. *Endocr Rev*, 17, 187–205 (1996).

- [30] Hudson J, Laffer P, Pope H: Bulimia Related to Affective Disorder by Family History and Response to the Dexamethasone Suppression Test. *Am J Psychiatry*, 139, 685–687 (1982).
- [31] Hudson J, Pope H, Jonas J, Yurgelun-Todd D: Family history study of anorexia nervosa and bulimia. *Br J Psychiatry*, 142, 133–138 (1983).
- [32] Hudson J, Pope H, Yurgelun-Todd D, Jonas J, Frankenburg F: A Controlled Study of Lifetime Prevalence of Affective and Other Psychiatric Disorders in Bulimic Outpatients. *Am J Psychiatry*, 144, 1283–1287 (1987).
- [33] Inder W, Joyce P, Wellsand JE, Evans MJ, Ellis MJ, Mattioli L, Donald RA: The acute effects of oral ethanol on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in normal human subjects. *Clin Endocrinol*, 42, 65–71 (1995).
- [34] Katz J, Kuperberg A, Pollack C, Walsh B, Zumoff B, Weiner H: Is There a Relationship Between Eating Disorder and Affective Disorder? New Evidence From Sleep Recordings. *Am J Psychiatry*, 141, 753–759 (1984).
- [35] Kirschbaum C, Kudielka B, Gaab J, Schommer N, Hellhammer D: Impact of Gender, Menstrual Cycle Phase, and Oral Contraceptives on the Activity of the Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis. *Psychosom Med*, 61, 154–162 (1999).
- [36] Kirschbaum C, Wolf OT, May M, Wippich W, Hellhammer DH: Stress- and Treatment-Induced Elevations of Cortisol Levels Associated with Impaired Declarative Memory in Healthy Adults. *Life Sci*, 58, 1475–1483 (1996).
- [37] Korzekwa M, Steiner M, Links P, Eppel A: The Dexamethasone Suppression Test in Borderlines: Is it Useful? *Can J Psychiatry*, 36, 26–28 (1991).
- [38] Krishnan KRR, Davidson J, Rayasam K, Shope F: The Dexamethasone Suppression Test in Borderline Personality Disorder. *Biol Psychiatry*, 19, 1149–1153 (1984).
- [39] Labhart A: *Clinical Endocrinology - Theory and Practice*. Springer-Verlag (1986).
- [40] Lahmeyer HW, Val E, Gaviria FM, Prasad RB, Pandey GN, Rodgers P, Weiler MA, Altman EG: EEG Sleep, Lithium Transport, Dexamethasone Suppression, and Monoamine Oxidase Activity in Borderline Personality Disorder. *Psychiatry Res*, 52, 19–30 (1988).

- [41] Lane JD, Adcock A, Williams RB, Kuhn CM: Caffeine Effects on Cardiovascular and Neuroendocrine Responses to Acute Psychosocial Stress and Their Relationship to Level of Habitual Caffeine Consumption. *Psychosom Med*, 52, 320–336 (1990).
- [42] Levitan RD, Kaplan A, Brown G, Joffe R, Levitt A, Vaccarino F, Kennedy S: Low Plasma Cortisol in Bulimia Nervosa Patients with Reversed Neurovegetative Symptoms of Depression. *Biol Psychiatry*, 41, 366–368 (1997).
- [43] Lewis-Herman J, Perry C, van der Kolk BA: Childhood Trauma in Borderline Personality Disorder. *Am J Psychiatry*, 146, 490–495 (1989).
- [44] Leyton M, Okazawa H, Diksic M, Paris J, Rosa P, Mzengeza S, Young SN, Blier P, Benkelfat C: Brain Regional α -[^{11}C] Methyl-L-Tryptophan Trapping in Impulsive Subjects With Borderline Personality Disorder. *Am J Psychiatry*, 158, 775–782 (2001).
- [45] Lightman S, Windle R, Ma X, Harbuz M, Shanks N, Julian M, Wood S, Kershaw Y, Ingram C: Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Function. *Arch Physiol Biochem*, 110, 90–93 (2002).
- [46] Linnoila M, Virkunnen M, Scheinin M: Low cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid concentration differentiates impulsive from nonimpulsive violent behavior. *Life Sci*, 39, 795–799 (1983).
- [47] Liu D, Diorio J, Tannenbaum B, Caldji C, Francis D, Freedman A, Sharma S, Pearson D, Plotsky PM, Meaney MJ: Maternal Care, Hippocampal Glucocorticoid Receptors, and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Responses to Stress. *Science*, 277, 1659–1662 (1997).
- [48] Lovallo WR, Al'Absi M, Blick K, Whitsett TL, Wilson MF: Stress- Like Adrenocorticotropin Responses to Caffeine in Young Healthy Men. *Pharmacol Biochem Behav*, 55, 365–369 (1996).
- [49] Margraf J, Ehlers A: *Beck Angstinventar - Deutsche Version- (BAI)*. Hogrefe, Göttingen (2003).
- [50] McEwen B: Protective and Damaging Effects of Stress Mediators. *New Engl J Med*, 338, 171–179 (1998).

- [51] Meador-Woodruff JH, Greden JF: Effects of Psychotropic medications on Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Regulation. *Endocrinol Neuropsychiatr Disorders*, 6, 225–234 (1988).
- [52] Mortola J, Rasmussen D, Yen S: Alterations of the Adrenocorticotropin-Cortisol Axis in Normal Weight Bulimic Women: Evidence for a Central Mechanism . *J Clin Endocrinol Metab*, 68, 517–522 (1989).
- [53] Nielson D, Dean M, Goldman D: Genetic Mapping of the Human Tryptophan Hydroxylase Gene on Chromosome 11, Using an Intronic Conformational Polymorphism. *Am J Hum Genet*, 51, 1366–1371 (1992).
- [54] Nye EJ, Grice JE, Hockings GI, Strakosch CR, Crosbie GV, Walters MM, Jackson RV: Comparison of Adrenocorticotropi (ACTH) Stimulation Tests and Insulin Hypoglycemia in Normal Humans: Low Dose, Standard High Dose, and 8-Hour ACTH-(1-24) Infusion Tests. *J Clin Endocrinol Metab*, 84, 3648–3655 (1999).
- [55] Ogata SN, Silk KR, Goodrich S, Lohr NE, Westen D, Hill EM: Childhood Sexual and Physical Abuse in Adult Patients With Borderline Personality Disorder. *Am J Psychiatry*, 147, 1008–1013 (1990).
- [56] Quendino MA, Mann JJ: The Biology of Impulsivity and Suicidality. *Psychiatr Clin North Am*, 23, 11–25 (2000).
- [57] Paris J, Frank H: Perceptions of Parental Bonding in Borderline Patients. *Am J Psychiatry*, 146, 1498–1499 (1989).
- [58] Renz-Polster H, Braun J: *Basislehrbuch Innere Medizin*. Urban und Fischer (1999).
- [59] Saß H, Wittchen HU, Zaudig M: *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen*. Hogrefe (1994).
- [60] Sachsse U, von der Heyde S, Huether G: Stress Regulation and Self-Mutilation. *Am J Psychiatry*, 159, 672 (2002).
- [61] Sapolsky RM: Why Stress Is Bad for Your Brain. *Science*, 273, 749–750 (1996).

- [62] Sapolsky RM, Uno H, Rebert CS, Finch CE: Hippocampal Damage Associated with Prolonged Glucocorticoid Exposure in Primates. *J Neurosci*, 10, 2897–2902 (1990).
- [63] Schmidt R, Lang F, Thews G: *Physiologie des Menschen*. 29. Auflage. Springer-Verlag (2004).
- [64] Schweiger U, Pirke KM, Laessle R, Fichter M: Gonadotropin Secretion in Bulimia Nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*, 74, 1122–1127 (1992).
- [65] Seeman TE, McEwen BS, Singer BH, Albert MS, Rowe JW: Increase in Urinary Cortisol Excretion and Memory Declines: McArthur Studies of Successful Aging. *J Clin Endocrinol Metab*, 82, 2458–2465 (1997).
- [66] Shanks N, Windle R, Perks P, Harbuz M, Jessop D, Ingram C, Lightman S: Early-life exposure to endotoxin alters hypothalamic-pituitary-adrenal function and predisposition to inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 97, 5645–5650 (2000).
- [67] Shearer SL, Peters CP, Quaytman MS, Ogden RL: Frequency and Correlates of Childhood Sexual and Physical Abuse Histories in Adult Female Borderline Inpatients. *Am J Psychiatry*, 147, 214–216 (1990).
- [68] Siever L, Buchsbaum M, New A, Spiegel-Cohen J, Wei M, Hazlett E, Sevin E, Nunn M, Mitropoulou V: d,1-fenfluramine Response in Impulsive Personality Disorder Assessed with [¹⁸F]fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography. *Neuropsychopharmacology*, 20, 413–423 (1999).
- [69] Silbernagl S, Despopoulos A: *Taschenatlas der Physiologie*. Thieme (2003).
- [70] Silbernagl S, Lang F: *Taschenatlas der Pathophysiologie*. Thieme (2005).
- [71] Skodol AE, Gunderson JG, Pfohl B, Widiger TA, Livesley WJ, Siever LJ: The Borderline Diagnosis 1: Psychopathology, Comorbidity, and Personality Structure. *Biol Psychiatry*, 51, 936–950 (2002).
- [72] Soloff PH, George A, Nathan RS: The Dexamethasone Suppression Test in Patients with Borderline Personality Disorder. *Am J Psychiatry*, 139, 1621–1623 (1982).
- [73] Spitzer RL, Endicott J, Gibbon M: Crossing the Border Into Borderline Personality and Borderline Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 36, 17–24 (1979).

- [74] Stein DJ, Hollander E, DeCaria CM, Simeon D, Cohen L, Aronowitz B: m-Chlorophenylpiperazine Challenge in Borderline Personality Disorder: Relationship of Neuroendocrine Response, Behavioral Response, and Clinical Measures. *Biol Psychiatry*, 40, 508–513 (1996).
- [75] Sternbach HA, Fleming J, Extein I, Pottash A, Gold MS: The Dexamethasone Suppression and Thyrotropin Releasing Hormone Tests in Depressed Borderline Patients. *Psychoneuroendocrinology*, 8, 459–462 (1983).
- [76] Stunkard A, Messinck S: The Three-Factor Eating Questionnaire to Measure Dietary Restraint, Disinhibition and Hunger. *J Psychosom Res*, 29, 71–83 (1985).
- [77] Suchecki D, Tufik S: Long-term effects of maternal deprivation on the corticosterone response to stress in rats. *Am J Physiol*, 272, R1332–R1338 (1997).
- [78] Thiel A, Jacobi C, Horstmann S, Paul T, Nutzinger D, Schüßler G: Eine deutschsprachige Version des Eating Disorder Inventory EDI 2. *Psychother Psychosom*, 47, 365–376 (1997).
- [79] Trautwein AX, Kreibig U, Oberhausen E: *Physik für Mediziner, Biologen, Pharmazeuten*. de Gruyter (2004).
- [80] Trepel M: *Neuroanatomie, Struktur und Funktion*. Urban&Fischer (2003).
- [81] Uhde TW, Boulenger JP, Jimerson DC, Post RM: Caffeine and Behavior: Relation to Psychopathology and Underlying Mechanisms. *Psychopharmacol Bull*, 20, 426–430 (1984).
- [82] Vescovi P, Rastelli G, Volpi R, Chiodera P, Gennaro CD, Coiro V: Circadian Variations in Plasma ACTH, Cortisol and β -Endorphin Levels in Normal-Weight Bulimic Women. *Neuropsychobiology*, 33, 71–75 (1996).
- [83] Williams J, Gibbon M, First M, Spitzer R, Davies M, Borus J, Howes M, Kane J, Pope H, Rounsville B, Wittchen HU: The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). *Arch Gen Psychiatry*, 49, 630–636 (1992).
- [84] Yanovski J, Cutler G, Chrousos G, Nieman L: Corticotropin-releasing hormone stimulation following low-dose dexamethasone administration. A new test to distinguish Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's state. *JAMA*, 269, 2301–2302 (1993).

- [85] Zanarini MC: Childhood Experiences Associated With The Development of Borderline Personality Disorder. *Psychiatr Clin North Am*, 23, 89–101 (2000).
- [86] Zanarini MC, Frankenburg FR, Dubo ED, Sickel AE, Trikha A, Levin A, Reynolds V: Axis I Comorbidity of Borderline Personality Disorder. *Am J Psychiatry*, 155, 1733–1739 (1998).
- [87] Zanoboni A, Zanoboni MW: Effects of Naloxone and Coffee on Anterior Pituitary Hormones. *Drugs Exptl Clin Res*, 13, 443–446 (1987).
- [88] Zweig-Frank H, Paris J: Parents Emotional Neglect and Overprotection According to the Recollection of Patients With Borderline Personality Disorder. *Am J Psychiatry*, 148, 648–651 (1991).

Danksagung

Ich möchte allen, die zum Entstehen der vorliegenden Arbeit beigetragen haben, danken. Insbesondere danke ich Prof. Dr. Schweiger und Dr. Kahl für die Überlassung des Themas und die Unterstützung in allen theoretischen und praktischen Fragen. Ich danke dem Institut für klinische Chemie der Universität zu Lübeck für die Messung der Cortisoldaten. Ein besonders herzliches Dankeschön an das ganze Team der Station sieben für die ständige Rücksichtnahme und Hilfe.

Vielen Dank auch an Lars Hömke für seine Geduld und sein Vertrauen in meine technischen Fähigkeiten.

Ein besonderes Dankeschön an Kristin Ziegler für die vielen Diskussionen und die Motivation, wenn es manchmal gar nicht weiterzugehen schien.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Susanne Bens

Anschrift: Fritz-Reuter-Straße 1, 23564 Lübeck

Geboren: 26.06.1978 in Oldenburg

Eltern: Dr. med. Gerhard Bens, Pädiater und Inga Bens geborene Dumke, Medizinisch Technische Assistentin

Geschwister: Renate und Jochen Bens

Schulausbildung

1984 - 1988: katholische Grundschule Kreyenbrück, Oldenburg

1988 - 1990: Orientierungsstufe, Oldenburg

1990 - 1997: katholisches Gymnasium Liebfrauenschule, Oldenburg

1997: Abitur

Freiwilliges Soziales Jahr

1997 - 1998: Freiwilliges Soziales Jahr an der Tagesbildungsstätte Mansie

Studium

seit 1998: Medizinisches Studium an der Universität zu Lübeck

2000: Physikum

2001: Erstes Staatsexamen

2003: Erstes Amerikanisches Examen USMLE Step 1

2004: Zweites Staatsexamen

2004: Zweites Amerikanisches Examen USMLE Step 2 CK

2001-2005: Arbeit an der Promotion in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie; Abschluss des experimentellen Teils im November 2002

Praktische Ausbildung

3/2001-4/2001:

Famulatur in der Anästhesie des Krankenhauses Benrath, Düsseldorf

2/2002-3/2002:

Famulatur in der Medizinischen Genetik der University of Utah, Amerika

8/2002-9/2002:

Famulatur in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Universität zu Lübeck

8/2003-9/2003:

Famulatur in der Medizinischen Bildgebung des Royal Children's Hospital in Brisbane, Australien

8/2004-11/2004:

Praktisches Jahr in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universität zu Lübeck

12/2004-3/2005:

Praktisches Jahr in der Chirurgie der Sana Kliniken Lübeck GmbH Krankenhaus Süd

4/2005-6/2005:

Praktisches Jahr in der Inneren Medizin an der McGill University in Montreal, Kanada

6/2005-8/2005:

Praktisches Jahr in der Inneren Medizin an der University of Toronto in Toronto, Kanada