

Aus dem Zentralinstitut für Seelische Gesundheit
der Medizinischen Fakultät Mannheim
(Direktor: Herr Prof. Dr. med. Andreas Meyer-Lindenberg)

Magnetresonanztomographie der posterioren Insula

Korrelation von GABA und Glutamat mit der
Schmerzsensibilität bei
Patientinnen mit Borderline Persönlichkeitsstörung
und gesunden Kontrollen

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität zu Heidelberg

vorgelegt von
Margot Thiaucourt
aus Reims, Frankreich

2018

Dekan: Herr Prof. Dr. med. Sergij Goerd

Referentin: Frau Prof. (apl.) Dr. rer. nat. Gabriele Ende

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	5
1. Einleitung.....	7
1. 1. Schmerzdefinition, Nozizeption und Schmerzentstehung	7
1. 2. Die Inselrinde	9
1. 3. GABA und Glutamat in der Schmerzverarbeitung.....	12
1. 4. Die Borderline-Persönlichkeitsstörung und Fragestellung Schmerz	17
1. 5. Hypothesenformulierung	20
2. Material und Methoden	22
2. 1. Probandenkollektiv und Studienprotokoll	22
2. 2. Schmerzdaten	24
2. 3. Grundlagen der Wasserstoff-Magnetresonanztomographie.....	25
2. 4. Spektroskopie-Messungen und Auswertung der Spektren	27
2. 5. Erfasste Fragebögen.....	31
2. 6. Statistik	31
3. Ergebnisse.....	32
3. 1. Probandenkollektiv	32
3. 2. Komorbiditäten und SVV in der BPS Stichprobe.....	33
3. 2. Ergebnisse der Schmerz-Messungen	35
3. 3. Ergebnisse der Spektroskopie	37
4. Diskussion	49
4. 1. Patientenkollektiv und Studienlage	49
4. 2. Schmerzdaten	50
4. 3. GABA und Glutamat in Relation zur Schmerzwahrnehmung	52
4. 4. Neurometabolite in Korrelation zur Schmerzempfindlichkeit in der Literatur .	55
4. 5. MRS-Anwendung in psychiatrischen Krankheitsbildern	58

Inhaltsverzeichnis

4. 6. Limitationen der Studie	59
4. 7. Schlussfolgerung und Ausblick	60
Zusammenfassung	62
Literaturverzeichnis	64
Tabellarischer Anhang.....	72
A. Allgemeines Datenblatt.....	72
B. Selbstverletzendes Verhalten Checkliste.....	73
C. Protokoll zur Schmerzdatenerhebung	75
D. Aufklärung für die MRT-Messung.....	76
E. Protokoll zur Spektroskopie-Messung	79
Lebenslauf	80
Danksagung	81

Abkürzungsverzeichnis

¹ H-MRS	Wasserstoff-Magnetresonanzspektroskopie
5-HT	Serotonin
ACC	Anteriorer Cingulärer Kortex
ATP	Adenosintriphosphat
BPS	Borderline-Persönlichkeitsstörung
Cho	Cholin
Cr	Kreatin
CRLB	Cramer-Rao-Lower-Bounds
CSF	Cerebrospinale Flüssigkeit
DBT	Dialektische-Behaviorale Therapie
DFNS	Deutschen Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz
DSM	Diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen
FASTMAP	Fast, Automatic Shimming Technique by Mapping Along Projections
FM	Fibromyalgie
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FWHM	Full Width Half Maximum
G	Glycin
GABA	γ-Aminobuttersäure
GAD	Glutamatdecarboxylase
Gln	Glutamin
Glu	Glutamat
Glx	Kombination aus Glutamin und Glutamat
GM	Grey Matter
GSH	Glutathion
H ₂ O	Wasser
HC	<i>Healthy Control</i> , gesunde Kontrolle
i.u.	Institutional Units
IASP	International Association for the Study of Pain

Abkürzungsverzeichnis

IPDE	International Personality Disorder Examination
jMRUI	Java-based Magnetic Resonance User Interface
KFO 256	Klinische Forschergruppe 256
Mega-Press	MEscher-GARwood Point RESolved Spectroscopy
Mprage	Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient-Echo Imaging
MRS	Magnetresonanztomographie
NA	Noradrenalin
NAA	N-Acetylaspartat
NH ₄ ⁺	Ammoniumion
NRS	Numerische Rating-Skala
PCr	Phosphokreatin
PI	Posteriore Insula
PPC	Posteriorer parietaler Kortex
QST	Quantitative Sensorische Testung
RAIC	Rostraler Agranulärer Insulärer Kortex
SI und SII	Primärer und Sekundärer Somatosensorischer Kortex
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV
SNR	Signal-to-Noise-Ratio
SPSS	Statistical Package of the Social Sciences
SVV	Selbstverletzendes Verhalten
T	Tesla
tCho	Cholinhaltige Substanzen
tCr	Kreatin und Phosphokreatin zusammen
TE	Echozeit
TR	Wiederholungszeit
VAS	Visuelle Analogskala
WM	White Matter
ZNS	Zentralnervensystem

1. Einleitung

Die vorliegende Arbeit untersucht die Unterschiede in der Schmerzsensibilität zwischen zwei Gruppen. Im folgenden Kapitel werden nun Begriffsdefinitionen und die Grundlagen der Schmerzverarbeitung dargestellt.

1. 1. Schmerzdefinition, Nozizeption und Schmerzentstehung

1. 1. 1. Schmerzdefinition

Die internationale Gesellschaft zum Studium des Schmerzes IASP (International Association for the Study of Pain) definiert Schmerz als ein „unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potentieller Gewebeschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird.“ ("Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy," 1979). Der akute Schmerz signalisiert, dass eine Schädigung des eigenen Körpers vorliegt oder droht und ist somit eine eigenständige Sinnesmodalität, um schädigende oder potentiell schädigende Einwirkungen (=Noxen) zu vermeiden. Unter Nozizeption werden die objektiven peripheren und zentralen Vorgänge zusammengefasst, die zur Schmerzentstehung führen, unabhängig davon, ob diese wahrgenommen werden oder nicht.

Die Schmerzschwelle bezeichnet den niedrigsten Reiz, bei dem ein Proband die Sinnesqualität Schmerz wahrnimmt. Bei der Druck-Schmerzschwellenbestimmung wird beispielsweise an einer Körperstelle mit steigender Kraft ein Dolorimeter eingedrückt. Der Proband wird aufgefordert zu melden, wenn er zum ersten Mal die Sinnesqualität Schmerz empfindet. Dieser Vorgang wird mehrmals wiederholt. Die Schmerzschwelle ist der Mittelwert der Druckintensitäten, an denen der Proband erstmals Schmerz empfunden hat. Nach diesem Prinzip werden auch Kälte-, Wärme-, elektrische und andere Schmerzschwellen bestimmt. Unter Schmerzsensibilität oder Schmerzempfindlichkeit hingegen wird die allgemeine Empfindlichkeit gegenüber Schmerzen charakterisiert. Ein Proband mit hoher Schmerzsensibilität bezeichnet identische Reize schmerzhafter als ein Proband mit niedriger Schmerzsensibilität. Dabei sind also Schmerzratings subjektive Maße.

1. Einleitung

1. 1. 2. Periphere Verschaltung der Nozizeption

Nozizeptoren sind freie Nervenendigungen der dünn myelinisierten Klasse A δ und der nicht myelinisierten Klasse C, die sich ubiquitär im Körper befinden, vor allem aber in der Haut und im Bindegewebe. Sie können durch thermische, mechanische und chemische Reize erregt werden (Rainer Klinke, 2009). Die Zellkörper der Nozizeptoren liegen in den Spinalganglien und senden ihre zentralen Fortsätze über die Hinterwurzel in das Knochenmark, wo die nozizeptive Afferenz im Hinterhorn auf das sekundäre Neuron verschaltet wird (Abbildung 1). Deren Axone kreuzen gemeinsam innerhalb ihres Ursprungssegments auf die Gegenseite und bilden den Vorderseitenstrang, der aus dem Tractus spinothalamicus - Hauptverantwortlicher für die Vermittlung der noxischen Information -, dem Tractus spinoreticularis und dem Tractus spinomesencephalicus besteht.

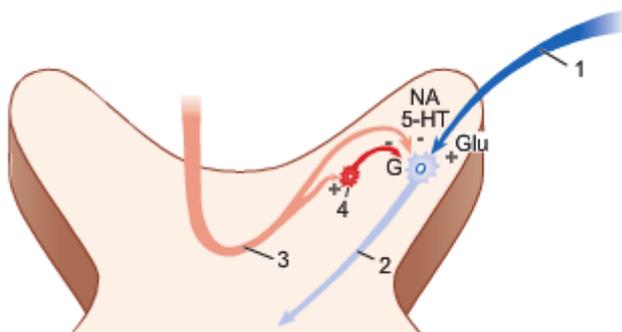


Abbildung 1: Abbildung der Weiterleitung von nozizeptiven Impulsen im Hinterhorn des Rückenmarks, nach (Trepel, 2015). 1) Afferente Faser mit Schmerzimpulsen aus der Peripherie (Transmitter Glutamat = Glu). 2) Weiterleitendes Neuron, im Hinterhorn verschaltet. 3) Absteigende modulierende Bahn aus dem Gehirn (Transmitter z.B. Noradrenalin = NA, Serotonin = 5-HT). 4) inhibitorisches Zwischenneuron (Transmitter: Glycin = G).

1. 1. 3. Zerebrale sensorische Systeme bis zum Schmerz

Ein Teil der Afferenzen der Schmerzbahn, der Tractus neospinothalamicus, zieht in das ventrobasale Kerngebiet des Thalamus und vermittelt die sensorisch-diskriminative Information (Lokalisation, Modalität und Intensität) aus der jeweiligen kontralateralen Körperseite. Die rezeptiven Felder sind somatotopisch angeordnet, genauso wie die tertiären Neurone, die aufsteigend in somatotopischer Ordnung in die somatosensorischen Areale der ipsilateralen Großhirnrinde (SI, SII) ziehen (Abbildung 2, links). Die paläospinothalamische Bahn zieht zu den medialen und posterioren Kerngebieten, in denen viszerale, vestibuläre und taktile Empfindungen und emotional-affektive Inhalte vermittelt werden. Das posteriore

1. Einleitung

Kerngebiet projiziert nach SII und zur Inselrinde, das mediale Kerngebiet zu den limbischen Arealen des Kortex (Abbildung 2, rechts).

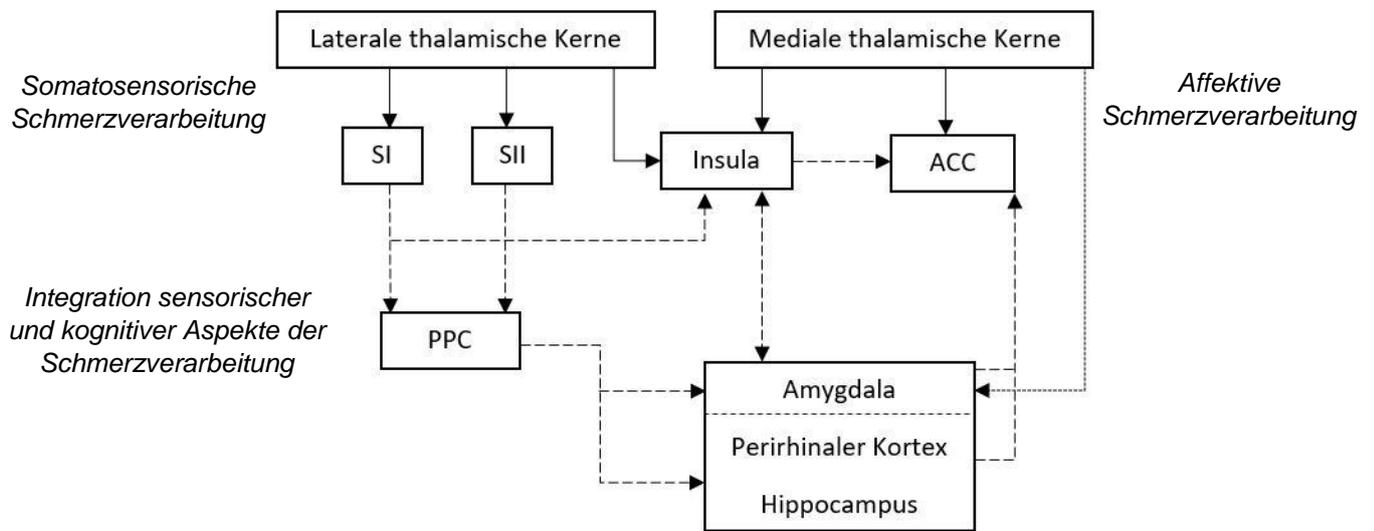


Abbildung 2: Zentrale Schmerzverarbeitung nach (Klossika et al., 2006). SI, primärer somatosensorischer Kortex; SII, sekundärer somatosensorischer Kortex; ACC, anteriores Cingulum; PPC, posteriorer parietaler Kortex. Kontinuierliche Linien zeigen direkte kortiko- limbische Bahnen, die an der sensorischen und affektiven Schmerzverarbeitung beteiligt sind. Gestrichelte Linien zeigen kortiko- limbische Bahnen, die sensorische, kognitive und affektive Schmerzkomponenten integrieren. Die gepunktete Linie zeigt eine direkte thalamische Aktivierung der Amygdala.

Im somatosensorischen Kortex werden die Informationen bezüglich der Lokalisation und Diskrimination von somatoviszeralen Reizen analysiert. Die Insula und andere limbische Areale sind für allgemeine emotionale Verarbeitung bezüglich Schmerz- und Temperaturempfindungen verantwortlich.

1. 2. Die Inselrinde

1. 2. 1. Die anteriore und posteriore Inselregion

Die Inselrinde befindet sich unter dem Sulcus lateralis zwischen den temporalen und frontalen Lappen, bedeckt vom Operculum. Sie setzt sich zusammen aus der Insula anterior, bestehend aus zwei bis drei kurzen Gyri, und aus der posterioren Insula (PI), bestehend aus zwei langen Gyri und einem akzessorischen Gyrus, die voneinander durch den Sulcus centralis der Insula getrennt sind (Abbildung 3). Sie weist zytoarchitekturelle Unterschiede auf, da sie aus einem rostralen agranulären Areal, einem posterioren granulären Areal und dazwischen einem dysgranulären Areal besteht (Kurth, Eickhoff, et al., 2010; Mesulam & Mufson, 1982). Die Insula ist in zahlreiche vitale Prozesse wie zum Beispiel der Verarbeitung von

1. Einleitung

sensorimotorischen, sozial-emotionalen und kognitiven Funktionen involviert (Kurth, Eickhoff, et al., 2010).

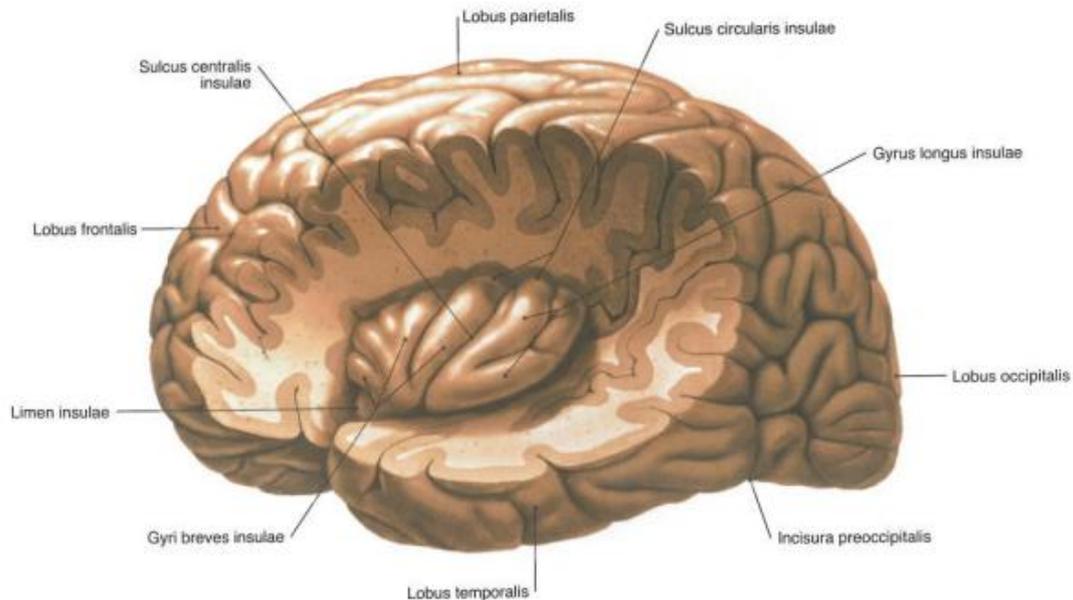


Abbildung 3: Anatomiedarstellung der Insula im Verhältnis zum Gehirn, nach (Putz, 2007)

Aus den zahlreichen Studien über Schmerzverarbeitung von Apkarian et al. geht hervor, dass die Insula die häufigste Schmerz-assoziierte Region ist (Apkarian, Bushnell, Treede, & Zubieta, 2005). Sie ist eine Region, welche multidimensionale Schmerz Aspekte integriert (Brooks & Tracey, 2007). Bei Schmerz werden alle Regionen der Insula aktiviert (Kurth, Eickhoff, et al., 2010), ihre anterioren und posterioren Gebiete übernehmen aber verschiedene Aufgaben bei der Schmerzverarbeitung.

Die Metaanalyse von Kurth (Kurth, Zilles, Fox, Laird, & Eickhoff, 2010) fasst viele Studien zusammen und zeigt, dass die anterior-ventralen Areale der Insula für sozial-emotionale Verarbeitung und Empathie zuständig sind (Hein & Singer, 2008; Singer et al., 2004), die ventral-dorsalen für die Kognition und die posterioren für sensorimotorische (zusammenfassend für Enterozeption, Somatosensorik, Motorik) Tätigkeiten (Frot, Magnin, Mauguiere, & Garcia-Larrea, 2007). Des Weiteren zeigt die in-vivo-probabilistische Traktographie-Studie von Cerliani, dass die Insula anterior direkte Kontakte zum limbischen System (ACC, Amygdala, Hippocampus) aufweist, Regionen, die an der Verarbeitung von Emotionen beteiligt sind. Die PI hingegen ist mit dem sensorischen und dem posterior parietalen Kortex verbunden, Regionen, die in der Verarbeitung physischer Stimuli beteiligt sind (Cerliani et al., 2012).

1. Einleitung

Diese anatomischen Verbindungen sind hilfreich für die Darstellung der Funktionsweise der Insula und stellen sie als ein gegliedertes Organ dar, das die verschiedenen Modalitäten von Schmerz organisiert verarbeitet.

1. 2. 2. Die Rolle der Insula posterior in der Schmerzkodierung

Die PI empfängt die meisten Projektionen der spinothalamischen Bahn bei Primaten (Dum, Levinthal, & Strick, 2009) und ist eine der Regionen, die am frühesten nozizeptiven Input empfängt (Bastuji, Frot, Perchet, Magnin, & Garcia-Larrea, 2016; Frot, Rambaud, Guenot, & Mauguiere, 1999). Eine eindruckliche Eigenschaft der PI, welche ihre zentrale Rolle in der Schmerzentstehung unterstreicht, ist, dass sie einer der einzigen beiden Orte im Gehirn ist (mit dem anatomisch angrenzendem SII), in dem eine direkte elektrische Stimulierung somatische Schmerzen hervorruft (Mazzola, Isnard, & Mauguiere, 2006; Mazzola, Isnard, Peyron, & Mauguiere, 2012; Ostrowsky et al., 2002). Ein Patientenbericht schildert einen Fall von epileptischen Anfällen aufgrund einer Dysplasie der PI, welche bei dem Patienten somatische Schmerzen hervorrief. Die elektrische Stimulierung in der PI führte zu den gleichen Symptomen wie während des Anfalls. Nach Koagulation dieses Areals gab es bei dem Patienten eine vollständige Remission der Attacken (Isnard, Magnin, Jung, Mauguiere, & Garcia-Larrea, 2011).

Konvergierende Ergebnisse aus verschiedenen bildgebenden Studien zeigen, dass die Aktivierung von operculoinsularem Kortex, primärem somatosensorischem Kortex und anteriorem Cingulum mit der empfundenen Schmerzintensität signifikant korreliert (Bornhovd et al., 2002; Iannetti, Zambreanu, Cruccu, & Tracey, 2005). In der Studie von Frot et al. korrelierte die Aktivierung der PI, abgeleitet durch Elektrodenimplantationen, positiv und signifikant mit der Intensität eines schmerzhaften Stimulus, ohne dass es zu einer Habituation kam. Dagegen korrelierte sie, im Gegensatz zu SII, nicht mit der Intensität eines nicht schmerzhaften Stimulus (Berührung). SII habituierte auf einem Maximalwert für schmerzhaft stimuli (Frot et al., 2007). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die PI an der Kodierung der Schmerzintensität beteiligt ist.

Die Schmerzschwelle von Probanden bei direkter intrakortikaler insulärer elektrischer Stimulation sank entlang der rostro-kaudalen Achse der Insula, was die Hypothese einer unterschiedlichen Funktion in der Schmerzverarbeitung der verschiedenen Insula-Regionen unterstützt (Mazzola et al., 2012). In einem Review fasste Garcia-

1. Einleitung

Larrea mehrere Studien über die multimodale und multilokale Schmerzverarbeitung zusammen und stellte die Hypothese auf, dass der Informationsfluss zunächst durch die posteriore und erst dann durch die anteriore Insula geht, in der die sensorischen Ereignisse in interne Emotionen und vegetative Reaktionen umgewandelt werden (Garcia-Larrea & Peyron, 2013). Auch die Ergebnisse von Frot et al. (Frot, Faillenot, & Mauguiere, 2014) und Bastuji et al. (Bastuji et al., 2016) deuten darauf hin, dass die Schmerzinformation zuerst in der PI im Sinne von Intensität und anatomischer Lage verarbeitet wird und erst dann in der Insula anterior, in der die emotionale Reaktion verarbeitet wird.

Die vorliegende Arbeit konzentriert sich auf die Untersuchung der PI, da sie, wie oben beschrieben, am frühesten nozizeptiven Input empfängt, die meisten Projektionen der spinothalamischen Bahn erhält und an der Kodierung der Schmerzintensität beteiligt ist.

Im nächsten Abschnitt wird diskutiert, welche Rolle die Neurotransmitter Glutamat und GABA als zentrale aktivierende und inhibierende Transmitter in der zentralen Schmerzverarbeitung spielen.

1. 3. GABA und Glutamat in der Schmerzverarbeitung

1. 3. 1. Biochemische Grundlagen von GABA und Glutamat

Glutamat (Glu)

Glu ist der wichtigste exzitatorische Neurotransmitter des zentralen Nervensystems (ZNS). Glu ist eine nicht-essentielle Aminosäure mit multiplen Funktionen in-vivo. Die Synthese von Glu erfolgt im Citratzyklus aus α -Ketoglutarat. Der Glutaminzyklus ist neben der de-novo-Synthese eine wichtige Glutamatquelle im Gehirn: das freigesetzte Glu der Synapse wird durch Astrozyten aufgenommen, die Glu und NH_4^+ (Ammoniumion) durch die Glutaminsynthetase in Glutamin (Gln) umwandeln. Das Glutamin wird in den Extrazellulärraum abgegeben und schließlich durch das Neuron wieder aufgenommen, das Glutamin durch die Glutaminase in Glu umwandelt (Abbildung 4). Bei der Wirkung des in dem synaptischen Spalt freigesetzten Glu wird zwischen ionotropen Glutamatrezeptoren (NMDA-, AMPA-, Kainat-Rezeptoren) und metabotropen Glutamatrezeptoren unterschieden. Die Glutamatwirkung wird schließlich durch die Wiederaufnahme in das freisetzende Neuron und in angrenzende Astrozyten über Glutamattransporter beendet (Graeve, 2014).

1. Einleitung

γ-Aminobuttersäure (GABA)

GABA ist der wichtigste inhibitorische Neurotransmitter des ZNS. Die Synthese von GABA erfolgt hauptsächlich im Rahmen des GABA-Shunts: Glu wird durch die Glutamatdecarboxylase (GAD) zu GABA decarboxyliert (Abbildung 4). Es gibt zwei Isoformen der GAD. Die tonisch-aktive 67kDa GAD im Zytoplasma des Neurons besitzt eine metabolische Rolle. Die phasisch-aktive 65kDa GAD in den Vesikeln der Präsynapse ist wichtig für die inhibitorische Neurotransmission (Martin & Rimvall, 1993). Bei Depolarisation des präsynaptischen Neurons wird GABA in den synaptischen Spalt freigesetzt und bindet an spezifische Rezeptoren. Die Bindung von GABA an GABA_{A/C}-Rezeptoren bewirkt den Einstrom von Chloridionen in das postsynaptische Neuron und damit die Hyperpolarisation der Membran. Die Untereinheiten des GABA_A-Rezeptors weisen allosterische Bindungsstellen für mehrere pharmakologische Substanzen auf, was die sedative, teilweise anxiolytische und antikonvulsive Wirkung dieser Substanzen erklärt. So steigern Benzodiazepine und Barbiturate die Öffnungswahrscheinlichkeit des Chloridkanals und Alkohol aktiviert den Rezeptor. Der metabotrope GABA_B-Rezeptor ist G-Protein gekoppelt und führt durch intrazelluläre Signalwege wie cAMP und IP3/DAG zur Modulation der Aktivität anderer Ionenkanäle und hat somit einen inhibitorischen Effekt auf die Erregbarkeit des Neurons. Pharmakologisch wird er durch Baclofen aktiviert. Die Wiederaufnahme von GABA durch präsynaptische Neuronen oder Gliazellen beendet die Wirkung (Graeve, 2014).

1. Einleitung

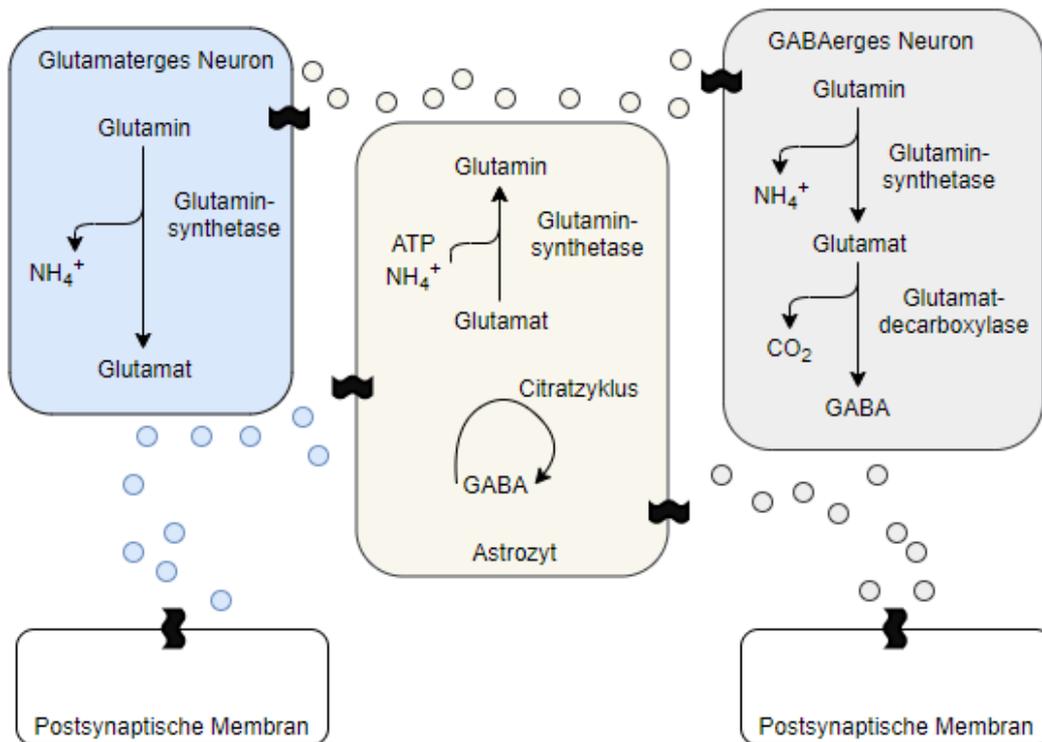


Abbildung 4: Der Metabolismus von Glutamat und GABA im Zentralnervensystem, nach (Aufhaus, 2011).

1. 3. 2. Die Rolle von GABA und Glutamat als Schmerzmodulatoren

GABA und Glu sind an der Verarbeitung und Modulation des Schmerzes beteiligt und spielen in der nozizeptiven Übertragung auf spinaler und supraspinaler Ebene eine wichtige Rolle (Goudet et al., 2009). GABA-Rezeptoren modulieren die Schmerzentstehung und -übertragung durch zahlreiche Mechanismen im Rückenmark. Als Schmerzmittel beim Menschen wurde früher Baclofen, ein GABA_B Rezeptoragonist, in präklinischen Studien eingesetzt, welches akute (Corli et al., 1984) und chronische (Patel et al., 2001) Schmerzen reduzierte. Auch Natriumoxybat, ein Salz des GABA, zeigte in präklinischen Studien einen guten Effekt gegen Schmerz und andere Symptome der Fibromyalgie (FM) (Spaeth et al., 2013). Durch die Schmerzmodulation, die sie bewirken, zeigen die Medikamente in diesen Studien die zentrale Rolle, die GABA in der Schmerzmodulation besitzt.

1. 3. 3. GABA-Konzentration als Marker für interindividuelle Unterschiede

Die Magnetresonanzspektroskopie (MRS) ermöglicht es, in-vivo Neurotransmitter zu identifizieren und zu quantifizieren (2. 4. 2. ¹H-MR-Spektren und ihre Metabolitenkonzentrationen). Viele Studien machen sich heutzutage die Spektroskopie zunutze,

1. Einleitung

um den Zusammenhang zwischen der GABA-Konzentration in verschiedenen Arealen des Gehirns und bestimmten Eigenschaften zu untersuchen. Nach diesen Studien scheint es eine Korrelation zwischen der GABA-Konzentration in bestimmten Gehirnbereichen und dem kognitiven Verhalten einer Stichprobe zu geben. Es wurde zum Beispiel gezeigt, dass die GABA-Konzentration in der Insula anterior mit den emotionalen Aspekten von Empathie positiv korreliert (Wang et al., 2014). Die GABA-Konzentration im frontalen Augenfeld, nicht aber in der Sehrinde, ist in der Studie von Sumner et al. mit der Fähigkeit von einzelnen Personen assoziiert, ihre Aufmerksamkeit mit einem Blick auf einen Stimulus zu richten, ohne sich von einer visuellen Störkomponente ablenken zu lassen (Sumner, Edden, Bompas, Evans, & Singh, 2010). Es wurde auch gezeigt, dass die GABA-Konzentration im sensomotorischen Kortex einer Person, nicht aber im okzipitalen Kortex, mit ihrer Fähigkeit korreliert, die Frequenz von unterschiedlichen Vibrationen zu unterscheiden, und zwar indem höhere GABA-Level in diesem Areal mit niedrigeren Wahrnehmungsschwellen für Vibrationsunterschiede signifikant assoziiert waren (Puts, Edden, Evans, McGlone, & McGonigle, 2011).

Die GABA-Konzentration in einzelnen Gehirnbereichen könnte also als neurochemischer Indikator für kognitive Leistungen und Persönlichkeitseigenschaften dienen. Da GABA auch in der Schmerzübertragung bedeutsam ist, wird hier diskutiert, ob auch die wahrgenommene Schmerzintensität mit der GABA-Konzentration in der Insula eines Menschen im Zusammenhang steht.

1. 3. 4. Glu und GABA in Zusammenhang mit Schmerzempfinden im Tierexperiment

Die Studie von Jasmin et al. untersuchte bei Ratten den Zusammenhang zwischen der Konzentration von GABA im rostral gelegenen agranulären Areal der Inselrinde (RAIC: rostral agranular insular cortex) und der Schmerzschwelle. Die GABA-Konzentration im RAIC wurde erhöht, was eine beidseitige dauerhafte Analgesie bei den Ratten induzierte (Jasmin, Rabkin, Granato, Boudah, & Ohara, 2003). In dieser Studie wurde gezeigt, dass erhöhtes GABA im RAIC direkten Einfluss auf die Schmerzschwelle hat und dass der Effekt sich in anderen Gehirnbereichen nicht reproduzieren ließ. In einer neueren Studie wurde nach chronischer Ischiasnervenkonstriktion in Ratten nachgewiesen, dass der GABA-Wert in der Insula niedriger und der Glu-Wert höher waren als bei gesunden Ratten.

1. Einleitung

Außerdem führte die Reduzierung der endogenen Konzentration an GABA und die Erhöhung von Glu in der Insula von gesunden Ratten direkt zu thermischer Hyperalgesie und mechanischer Allodynie (Watson, 2016).

1. 3. 5. Glu und GABA in Zusammenhang mit Schmerzempfinden bei Menschen

Viele MRS-Studien zeigen Unterschiede in den Neurotransmitter-Leveln bei Patienten mit chronischen Schmerzsyndromen (Review von (Chang, Munsaka, Kraft-Terry, & Ernst, 2013)). Die FM ist ein durch chronisch diffuse muskuloskeletale Schmerzen charakterisiertes Syndrom, welches von anderen somatischen Symptomen begleitet wird (Abeles, Pillinger, Solitar, & Abeles, 2007) und sich als Modell für verstärkte Nozizeption eignet.

Es wurde gezeigt, dass FM-Patientinnen im Vergleich zu gesunden Probanden (HC) signifikant niedrigere GABA-Konzentrationen in der rechten anterioren Inselrinde aufweisen. Dies könnte darauf hindeuten, dass die inhibitorische Wirkung von GABA bei diesen Patienten in der Modulation der affektiven Schmerzverarbeitung vermindert ist. Darüber hinaus korrelierte die GABA-Konzentration der posterioren Inselrinde der FM-Patienten signifikant mit deren Schmerzschwelle. Diese Korrelation ließ sich bei den HC nicht beobachten (Foerster et al., 2012). Signifikant höhere Glu- und Glx- (Kombination aus Glu und Gln) Konzentrationen bei FM-Patienten im Vergleich zu HC wurden ebenfalls in der rechten PI nachgewiesen.

Glx und Glu wiesen eine negative Korrelation mit der Schmerzschwelle in der ganzen FM- und HC-Stichprobe auf (Harris et al., 2009). Schließlich korrelierte in einer kleinen Studie bei Patienten mit FM das Ausmaß der Schmerzreduktion nach Schmerztherapie mit der Verminderung der Glu-Konzentrationen in der PI (Harris et al., 2008). Eine Pilotstudie demonstrierte höhere Glu-Level und niedrigere GABA-Level in der PI von Patienten mit diabetischer Neuropathie (Petrou et al., 2012). Die Ergebnisse dieser Studien deuten auf ein erhöhtes Glu/GABA-Verhältnis in der Insula bei chronischen Schmerzsyndromen hin (Chang et al., 2013; Harris & Clauw, 2012) und betonen die wichtige Rolle dieser exzitatorischen und inhibitorischen Neurotransmitter sowohl in der physiologischen als auch in der pathologischen Schmerzverarbeitung.

Die Untersuchung von Glu und GABA in der Insula von gesunden Menschen würde ein besseres Verständnis der Schmerzverarbeitung ermöglichen. Wenige Studien

1. Einleitung

haben bis jetzt diese Fragestellung untersucht. Zunhammer et al. (2016) zeigten, dass gemittelte Level an Glx über schmerzverarbeitenden Regionen im Gehirn signifikant positiv mit der Schmerzsensibilität korrelieren. Es wurde kein Zusammenhang mit gepoolten GABA-Leveln in diesen Regionen gefunden (Zunhammer et al., 2016). Dabei wurde die ganze Insel untersucht, jedoch nicht die PI isoliert.

Anhand der MRS wollen wir in dieser Dissertationsarbeit untersuchen, inwieweit die GABA- und Glu-Konzentration in der PI mit der Schmerzsensibilität einer Person korreliert.

1. 4. Die Borderline-Persönlichkeitsstörung und Fragestellung Schmerz

1. 4. 1. Definition der Borderline-Persönlichkeitsstörung

Die Borderline-Persönlichkeitsstörung (BPS) ist ein psychisches Krankheitsbild, charakterisiert nach dem *Diagnostischen und statistischen Leitfaden psychischer Störungen (DSM-5)* als ein „durchdringendes Muster von Instabilität in zwischenmenschlichen Beziehungen, im Selbstbild, in den Emotionen, sowie eine markierte Impulsivität, beginnend im jungen Erwachsenenalter und vorhanden in verschiedenen Kontexten“ ((APA), 2013). Die BPS ist keine seltene Erkrankung und kommt in der Bevölkerung mit einer Prävalenz von 1,5-3% vor (Trull, Jahng, Tomko, Wood, & Sher, 2010). In klinischen Stichproben ist die BPS die häufigste Persönlichkeitsstörung mit einer Prävalenz von 10% der psychiatrischen ambulanten Patienten und zwischen 15-20% der psychiatrischen stationären Patienten (Leichsenring, Leibing, Kruse, New, & Leweke, 2011).

Als Ursache der BPS werden psychosoziale Faktoren wie schwerwiegende Traumatisierungen in der Kindheit (sexueller Missbrauch, körperliche Gewalt, schwere Vernachlässigung) und neurobiologische Faktoren angesehen. Häufige Komorbiditäten mit anderen psychiatrischen Störungen werden beobachtet, wie zum Beispiel bipolare Störungen, narzisstische und schizotypische Persönlichkeitsstörungen, soziale Phobien und posttraumatische Belastungsstörungen (Grant et al., 2008). Es gibt keinen Unterschied in der Prävalenz für BPS zwischen Frauen und Männern (Grant et al., 2008). Die erhöhte Rate an Frauen mit BPS in Behandlung und in klinischen Studien könnte dadurch

1. Einleitung

erklärt werden, dass Frauen eher psychiatrische Hilfe aufsuchen als Männer (Leichsenring et al., 2011).

Die Diagnose BPS wird gestellt, wenn mindestens fünf der neun Kriterien des *DSM-5* zutreffen ((APA), 2013), Tabelle 1.

Tabelle 1: Diagnosekriterien der Borderline-Persönlichkeitsstörung, nach ((APA), 2013)

Diagnosekriterien der Borderline-Persönlichkeitsstörung, nach ((APA), 2013)

- 1 Verzweifeltes Bemühen, ein reales oder imaginäres Alleinsein zu verhindern (cave: beinhaltet kein suizidales Verhalten oder Selbstverletzungsverhalten, in Kriterium 5 eingeschlossen)
- 2 Ein Muster von instabilen und intensiven zwischenmenschlichen Beziehungen, gekennzeichnet durch einen Wechsel zwischen den Extremen an Idealisierung und Abwertung
- 3 Identitätsstörung: ausgeprägte und andauernde Instabilität des Selbstbilds oder des Selbstgefühls
- 4 Impulsivität in mindestens zwei potentiell selbstschädigenden Bereichen (z.B. Geld ausgeben, Geschlechtsverkehr, Substanzmissbrauch, rücksichtsloses Fahren, Essattacken) (cave: beinhaltet kein suizidales Verhalten oder Selbstverletzungsverhalten, in Kriterium 5 eingeschlossen)
- 5 Wiederkehrende Suiziddrohungen, Suizidandeutungen oder –versuche oder selbstschädigendes Verhalten
- 6 Affektive Instabilität, die durch die ausgeprägte Reaktivität der Stimmung gekennzeichnet wird (z.B. intensive episodische Dysphorie, Reizbarkeit oder Angst, meistens über wenige Stunden andauernd, selten mehr als wenige Tage)
- 7 Chronisches Gefühl der Leere
- 8 Unangemessene, starke Wut oder Schwierigkeiten, Ärger zu kontrollieren (z.B. häufige Wutausbrüche, andauernder Ärger, wiederholte körperliche Auseinandersetzungen)
- 9 Vorübergehende, stressabhängige paranoide Vorstellungen oder schwere dissoziative Symptome

1. 4. 2. Die Schmerzwahrnehmung bei Borderline-Persönlichkeitsstörung

Ein hervorstechendes Charakteristikum der BPS ist die veränderte Schmerzwahrnehmung von Patienten gegenüber gesunden Probanden. Multiple Studien unterstützen die Hypothese, dass Patienten mit BPS signifikant höhere Schmerzschwellen aufweisen als gesunde Probanden (Ludascher et al., 2007; Schmahl et al., 2010). Die Schmerzunterdrückung in BPS ist generalisiert und unabhängig von Schmerzmodalitäten (mechanisch, thermisch, chemisch) (Magerl, Burkart, Fernandez, Schmidt, & Treede, 2012). Die Höhe der Schmerzschwelle bei Patienten mit BPS wird jedoch durch den Anspannungsgrad der Patienten bei Reizapplikation moduliert. In der Studie von Bohus et al. war die Schmerzschwelle bei angespannten Patienten höher als bei entspannten Patienten. Trotzdem blieb die Schmerzschwelle bei entspannten Patienten signifikant höher als bei HC (Bohus et al., 2000).

Bis zu 90% der Patienten mit BPS zeigen ein selbstverletzendes Verhalten (SVV) (Zanarini et al., 2008). Dies wird als kompulsives Verhalten erklärt, welches innere aversive Spannungen und negative Gefühle reduzieren soll. Die am häufigsten beobachteten SVV-Methoden sind Schneiden in 80% der Fälle, Verbrennen und Beißen (Kleindienst et al., 2008). Des Weiteren besteht ein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein eines SVV und der Schmerzsensibilität bei BPS. Es wurde gezeigt, dass die Schmerzschwelle von Patienten, die mit SVV aufgehört hatten, signifikant niedriger war als bei Patienten mit aktuellem SVV. Sie blieb jedoch auch hier signifikant höher als bei HC (Ludascher et al., 2009).

Die Ursachen für die verminderte Schmerzsensibilität bei Patienten mit BPS wurden untersucht; sie lässt sich weder durch Aufmerksamkeitsdefizite (Schmahl et al., 2004) noch durch somatosensorische Defizite erklären (Ludascher et al., 2014; Pavony & Lenzenweger, 2014). Sie ist also nicht auf eine gestörte afferente sensorisch-diskriminative Verarbeitung, sondern eher auf eine veränderte intrakortikale Verarbeitung zurückzuführen. Möglicherweise beruht sie auf einer Alteration der integrativen affektiv-motivationalen und der allgemeinen kognitiv-evaluativen Schmerzkomponenten (Ducasse, Courtet, & Olie, 2014). Nach einer weiteren Hypothese resultieren die wiederholten Selbstverletzungen in veränderten endogenen Opioid-Level bei BPS-Patienten (Ducasse et al., 2014). In einer Studie wurde gezeigt, dass BPS-Patienten, die ein SVV aufweisen, einen

1. Einleitung

niedrigeren Level an β -Endorphin und Met-Enkephalin besitzen als psychiatrische Patienten ohne SVV (Stanley et al., 2010). Die Autoren diskutieren, ob sich die niedrigen Opioid-Level klinisch als chronisches Gefühl der Leere äußern könnten und ob durch SVV das Opioid-System stimuliert werden würde, was in einer erhöhten Schmerzlinderung und einem gesteigerten Wohlbefinden resultieren könnte (Stanley & Siever, 2010).

Obwohl die verminderte Schmerzsensibilität für akute Schmerzreize bei der BPS gut und oft untersucht wurde, gab es bislang keine Spektroskopie-Studie, welche innerhalb der PI die Neurometabolite untersuchte und diese mit einem gesunden Kollektiv verglich.

In Bezug auf die zuvor genannten Erkenntnisse wird in der vorliegenden Arbeit untersucht, ob HC und BPS Patientinnen, die weniger schmerzempfindlich sind, signifikante Unterschiede an Neurotransmittern in der PI aufweisen. Des Weiteren wird analysiert, ob zwischen den Metaboliten und der Schmerzsensibilität beider Gruppen Zusammenhänge bestehen.

1. 5. Hypothesenformulierung

1. 5. 1. Schmerzempfindlichkeit

Hypothese: Wir können die zahlreichen Ergebnisse der Literatur replizieren und zeigen, dass BPS Patientinnen weniger schmerzempfindlich sind als HC. Dementsprechend sind die Schmerzratings für gleiche Reize für Patienten mit BPS niedriger als die der HC.

1. 5. 2. Vergleich der GABA- und Glutamat-Konzentrationen zwischen Patienten mit BPS und Kontrollprobanden

Bei Tieren, gesunden Probanden und Patienten mit chronischen Schmerzsyndromen wurden Glu und GABA in der Insula untersucht. Die Ergebnisse deuten auf erhöhte Glu- und/oder reduzierte GABA-Konzentrationen bei Schmerzpatienten hin. Gleichzeitig haben Patienten mit BPS erhöhte Schmerzschwellen in multiplen Studien.

Hypothese: Die Konzentration an GABA in der PI ist bei Patienten mit BPS höher als bei Kontrollprobanden und die Konzentration an Glu ist niedriger.

1. Einleitung

1. 5. 3. Schmerzsensibilität korreliert mit Glu- und GABA-Konzentration

Verschiedene Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen dem Glu- und/oder GABA-Level in schmerzverarbeitenden Regionen und dem Schmerzempfinden innerhalb einer Stichprobe.

Hypothese: Die Konzentration an GABA in der PI bei Patienten mit BPS und HC korreliert negativ mit ihrer Bewertung der definierten Schmerzreize. Die Konzentration an Glu in der PI bei Patienten mit BPS und HC korreliert positiv mit ihrer Bewertung der definierten Schmerzreize.

2. Material und Methoden

2. 1. Probandenkollektiv und Studienprotokoll

Die vorliegende Studie wurde von der Ethik-Kommission genehmigt (2011-243N-MA).

Diese Studie ist ein individuelles Projekt des übergeordneten Forschungsprojekts *Gewebeverletzung und Schmerz* der **Klinischen Forschergruppe 256, KFO256** (kfo256) (Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim, <http://www.kfo256.de/de/startseite.html>, Stand 28.02.2018). Die KFO256 befasst sich im Allgemeinen mit den Mechanismen der gestörten Emotionsverarbeitung bei der BPS. 23 Patientinnen mit BPS und 21 HC wurden vom Zentralprojekt der KFO256 für diese Studie rekrutiert.

Die 21 HC wurden über soziale Netze rekrutiert und füllten ein Datenblatt aus, in dem psychische Komorbiditäten abgefragt wurden. Alle HC wurden telefonisch von dem Zentralprojekt nachgescreent und unterzogen sich dem *International Personality Disorder Examination* (IPDE, 2. 5. 4. IPDE) Interview. Bei keiner der Probandinnen ergab sich ein Hinweis auf eine psychiatrische Störung. Alle Patientinnen unterzogen sich einer psychiatrischen Diagnostik. Bei allen wurde die Diagnose BPS bestätigt, mit mindestens 5 von 9 Kriterien nach dem IPDE-Fragebogen (siehe Ergebnisse). Anhand des Strukturierten Klinischen Interviews für DSM-IV (SKID, 2. 5. 3. SKID) wurden die psychiatrischen Komorbiditäten und Selbstverletzungsverhalten bei den BPS-Patientinnen erfasst. Am Tag der Rekrutierung füllten die Patientinnen ebenfalls die Selbstverletzungs-Checkliste und die Borderline-Symptom-Liste aus.

Einschlusskriterien für die Studie waren, dass die Patientinnen akut an BPS erkrankt waren und SVV mit Hautläsion in den letzten sechs Monaten vor der Studie aufweisen sollten. Andere Ein- und Ausschlusskriterien sind Tabelle 2 zu entnehmen.

2. Material und Methoden

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten und gesunde Probanden

Einschlusskriterien BPS

- Akute BPS mit Erstdiagnose im Erwachsenenalter
- Selbstverletzungsverhalten mit Hautläsion in den letzten sechs Monaten
- Frauen, Alter zwischen 18-50 Jahre, BMI $\geq 16,5$
- Ausreichend deutsches Sprachverständnis
- In der Lage, schriftliches Einverständnis zu geben

Einschlusskriterien HC

- Frauen, Alter zwischen 18-50 Jahre, BMI $\geq 16,5$
- Ausreichend deutsches Sprachverständnis
- In der Lage, schriftliches Einverständnis zu geben

Ausschlusskriterien BPS

- Psychopharmaka und Schmerzmedikation mit Ausnahme von SSRI
- Bipolar-I-Störung (lifetime) und Schizophrenie (lifetime), Epilepsie, Multiple Sklerose, Hirntumor
- Mittlere bis starke chronische Schmerzen
- Alkohol- und Drogenmissbrauch
- Schwangerschaft zur Zeit der Studie
- MRT-untaugliche und nicht entfernbare Metallteile oder Implantate

Ausschlusskriterien HC

- Psychiatrische Störungen, Epilepsie, Multiple Sklerose, Hirntumor
- Mittlere bis starke chronische Schmerzen
- Alkohol- und Drogenmissbrauch
- Schwangerschaft zur Zeit der Studie
- MRT-untaugliche und nicht entfernbare Metallteile oder Implantate

Nach Aufklärung über die gesamte Studie und die ^1H -MRS-Untersuchung gaben alle Probanden ihre schriftliche Einverständniserklärung. Sie füllten am Tag der Spektroskopie ein Datenblatt zur Erhebung des Alkohol- und Zigarettenkonsums, der Medikamenteneinnahme und demographischer Daten (2. 5. 1. Datenblatt und Ergebnisse) aus.

Unsere Spektroskopie-Studie war Teil des individuellen Projekts Nummer 6 des übergeordneten Forschungsprojekts *Gewebeverletzung und Schmerz* der KFO256, in dem bei denselben Probandinnen (Shabes et al., 2016) und Patientinnen Schmerzmessungen und funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)-Messungen erfolgten.

Chronologisch erfolgte zuerst die Schmerzdaterhebung (2. 2. 1. Schmerzdaterhebung). Später, während der gleichen Woche, fanden die MRT-Messungen an einem zweistündigen Termin statt. Hierbei wurde als erstes die fMRT-Messung mit ergänzenden Schmerzuntersuchungen durchgeführt, welche

2. Material und Methoden

nicht für unsere Spektroskopie-Studie verwendet wurde. Anschließend fand die Spektroskopie statt. Bei wenigen Probanden erfolgte keine fMRT-Messung vor der Spektroskopie.

2. 2. Schmerzdaten

Natalie Schloss erfasste die Schmerzdaten bei den Patientinnen mit BPS und Polina Shabes bei den HC.

2. 2. 1. Schmerzdatenerhebung

Es wurden punktuelle mechanische Stimuli anhand von Pinprick der Stärken 32mN, 64mN, 128mN, 256mN und 512mN appliziert. Pinprick-Stimuli sind Bestandteil der *Quantitativen Sensorischen Testung (QST)*, ein Verfahren, welches von dem *Deutschen Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz (DFNS)* etabliert wurde (Rolke, Baron, et al., 2006). Ebenfalls wurden Blade-Stimuli der Stärken 256mN, 512mN, 1024mN, 2048mN und 4096mN appliziert. Das Blade ist eine nicht-invasive Klinge, als neues scharfes mechanisches Schmerzmodell etabliert, welches ähnliche Schmerzratings erreicht wie ein echter Einschnitt (Shabes et al., 2016). Zudem wurden schmerzhafte Laser-Reize mit den Energieintensitäten 320mJ, 370mJ, 420mJ, 470mJ und 520mJ appliziert. Diese Laser-Reize sind ein bekanntes Modell für punktuelle Hitzeschmerz-Reize, welche in fMRI-Studien oft eingesetzt werden (Baumgartner et al., 2010). Schließlich wurden als nicht-schädliche mechanische Kontrolle stumpfe Druck-Reize der Stärken 256mN, 512mN, 1024mN, 2048mN und 4096mN appliziert.

Die Probandinnen wurden aufgefordert, alle Stimuli auf einer Numerischen Rating-Skala (NRS) von 0 (kein Schmerz) bis 100 (stärkst vorstellbarer Schmerz) zu bewerten. Die Reize wurden am rechten Vorderarm senkrecht zur Hautoberfläche auf akut unverletzter Haut für 1s appliziert. Für jede Schmerzmodalität (Pinprick-, Blade-, Laser- und stumpfe Druck-Reize) wurden fünf Durchgänge mit jeweils allen Reizstärken in pseudo-randomisierter Reihenfolge gemessen (Shabes et al., 2016).

2. 2. 2. Logarithmieren der Schmerzdaten

Für das Rating (orig-Datei) jeder Stärke jeder Schmerzmodalität wurde der Mittelwert berechnet (avg orig). Diese Daten sind für die gesamte Stichprobe und innerhalb der Patienten- und Kontrollen-Gruppen nicht normalverteilt. Aus diesem Grund wurden

2. Material und Methoden

die Schmerzdaten anhand folgender Formel logarithmiert (Rolke, Magerl, et al., 2006):

$$\log\text{-Datei} = \log(\text{orig} + 0,1)$$

Für jede Schmerzstärke jeder Modalität wurde schließlich der Mittelwert berechnet (avg log).

2. 3. Grundlagen der Wasserstoff-Magnetresonanztomographie

2. 3. 1. Physikalische Grundlagen der Magnetresonanzspektroskopie

Die Wasserstoff-MRS (^1H -MRS) ist eine nicht invasive Bildgebungsmethode, die es ermöglicht, in einem definierten Volumen (Voxel) verschiedene Stoffe in-vivo im intakten Gewebe zu identifizieren und zu quantifizieren. Die Magnet-Resonanz macht sich die Tatsache zunutze, dass gewisse Atome aufgrund ihrer Kernzusammensetzung ein magnetisches Moment besitzen. Der MR-Tomograph und die Spule erzeugen Magnetfelder, welche die Kerne anregen. Aus dieser Magnetisierung wird ein MR-Signal erzeugt, in dem das Frequenzspektrum aller Metaboliten aus der Probe enthalten ist. Mittels Fourier-Transformation kann dieses komplexe Signal wiederum in einzelne Metabolitensignale aufgetrennt werden. Die jeweilige Fläche unter dem Peak im ^1H -Spektrum ist dann proportional zu der Konzentration des Metaboliten im Voxel.

Jedoch ist die ^1H -MRS aus mehreren Gründen anspruchsvoll. Erstens hat das ^1H -Spektrum eine relativ kleine chemische Verschiebung der nachweisbaren Metaboliten, was dazu führt, dass sich die Resonanzen vieler Metaboliten überlappen. Für z.B. GABA, Glu und Glutathion müssen aus diesem Grund spezielle Anregungssequenzen (Editing-Sequenzen) benutzt werden, um diese messbar zu machen (Graaf, 2007). Zweitens ist die in-vivo ^1H -reichste Substanz Wasser (H_2O). Die Wasserresonanz überlagert die in niedrigen Konzentrationen vorhandenen Metaboliten und muss deswegen mittels Suppressionstechniken unterdrückt werden (Abbildung 5).

2. Material und Methoden

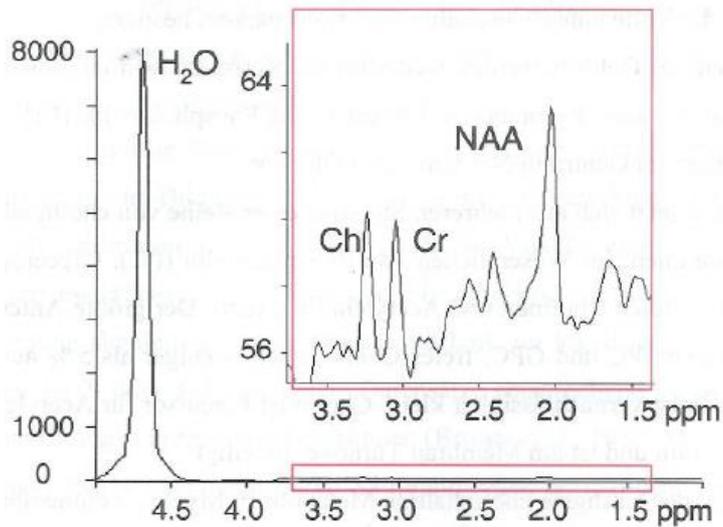


Abbildung 5: In vivo MR-Spektrum, in dem man die Metaboliten-Resonanzen erst nach starker Vergrößerung erkennen kann, nach (Ende, 2004). Deswegen ist die Unterdrückung der Wasserresonanz wesentlich.

2. 3. 2. Messbare Metaboliten der Wasserstoff-Magnetresonanztomographie

Im folgenden Abschnitt und in Abbildung 6 werden die wichtigsten darstellbaren Metaboliten des ¹H-MRS aufgeführt.

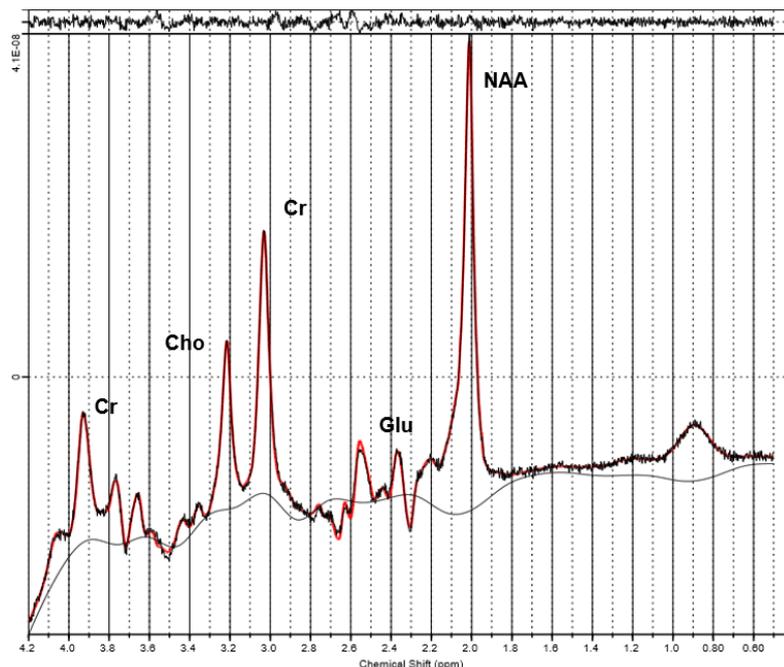


Abbildung 6: MR-Spektrum aus der posterioren Insula mit LCMoFit.

N-Acetylaspartat (NAA)

Das größte Metabolitensignal im in-vivo ¹H-Spektrum des menschlichen Gehirns wird von der Methyl-Gruppe von NAA erzeugt. Die Resonanz für NAA wird als Marker für die neuronale Densität benutzt. Die Höhe des NAA-Levels könnte aber eher eine neuronale Dysfunktion widerspiegeln als einen Verlust von Neuronen (Graaf, 2007).

2. Material und Methoden

Kreatin (Cr) und Phosphokreatin (PCr), zusammen tCr

Im Gehirn findet man tCr in Neuronen und in Gliazellen. Zusammen mit Adenosintriphosphat (ATP) spielt tCr eine Rolle im Energiemetabolismus, wobei die exakte Rolle noch nicht ganz verstanden ist (Graaf, 2007). Das Kreatinsignal wird zur Skalierung anderer Metabolitensignale benutzt, da es als robuster Parameter angesehen wird.

Cholinhaltige Substanzen (tCho)

Im in-vivo ¹H-Spektrum setzt sich der Peak von tCho aus freiem Cholin, Glycerophosphorylcholin und Phosphorylcholin zusammen. Die cholinhaltigen Substanzen sind an Phospholipidsynthese und -abbau beteiligt und spiegeln somit den Zellmembranumsatz wider (Graaf, 2007).

Glutathion (GSH)

GSH ist ein Tripeptid und wird aus Glycin, Cystein und Glu gebildet. GSH ist ein Antioxidans und kann in reduzierter (GSH) und oxidiertes (GSSH) Form vorkommen, wobei im Gehirn vor allem GSH zu finden ist.

Glutamat (Glu) und Glutamin (Gln)

Siehe Kapitel 1. 3. 1. Im Gehirn ist Gln vor allem wichtig als Zwischenspeicher und Vorläufer von Glu. Deswegen sind sich die Strukturen von Glu und Gln sehr ähnlich, was ihre Trennung bei 3T erschwert. Einige Studien berechnen aus diesem Grund die Summe aus beiden (Glx) (Graaf, 2007). Dennoch gibt es MRS-Methoden, die eine Quantifizierung von Glu und Gln separat ermöglichen (Ramadan, Lin, & Stanwell, 2013), siehe 2. 4. 2. für die detaillierte Messmethode dieser Studie.

γ-Aminobuttersäure (GABA)

Siehe Kapitel 1. 3. 1. Der GABA-Nachweis mit der MRS erfolgt oft mit speziellen Anregungssequenzen (Graaf, 2007), siehe 2. 4. 2. ¹H-MR-Spektren und Metabolitenkonzentrationen für die detaillierte Messmethode dieser Studie.

2. 4. Spektroskopie-Messungen und Auswertung der Spektren

Die Durchführung der ¹H-MRS-Messungen erfolgte an einem Ganzkörper-Tomographen mit einer 12-Kanal Kopfspule (Siemens Magnetom TIM Trio) und einer Feldstärke von 3,0 Tesla am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim.

2. 4. 1. Die Spektroskopie-Messung: Voxelplatzierung

Die Platzierung des Voxels war ausschlaggebend für die Studie und musste mit Genauigkeit in der PI erfolgen. Die Messung verlief nach folgenden Schritten.

1. Zuerst erfolgte die Übersichtsmessung des Gehirns, um alle nachfolgenden Messungen zu zentrieren.
2. Dann erfolgte die 10-minütige anatomische T1-gewichtete 3D Messung des Gehirns, mprage (magnetization prepared rapid acquisition gradient-echo imaging).
3. Die rechte Insula posterior wurde lokalisiert, kontralateral zu der Schmerzapplikationsseite der am gleichen Tag durchgeführten ergänzenden Schmerzmessungen der fMRT, analog zu anderen Spektroskopie Studien (Harris et al., 2009). Die transversale und die frontale Ebene wurden nach der Neigung des zentralen Sulcus der Insula rekonstruiert. Um eine gute Qualität der Messung zu gewährleisten, wurde die Ebene um nicht mehr als 42° entlang des zentralen Sulcus der Insula gekippt.
4. Unser 30×40×20 mm³ Voxel wurde zuerst auf der sagittalen Ebene in die Insula posterior gelegt, da hier die beste Trennung zwischen anteriorer und posteriorer Insula zu sehen ist. Die Position wurde dann in der rekonstruierten transversalen und frontalen Ebene mit Berücksichtigung der Liquorräume, Blutgefäße und Knochen angepasst, um so wenig wie möglich im Voxel einzuschließen. Um ein ausreichendes Signal-Rausch-Verhältnis zu erhalten (Ende, 2015), war unser Voxel größer als die alleinige posteriore Insula, beinhaltete aber nicht die anteriore Insula, Abbildung 7 (A).
5. Innerhalb dieses Voxels wurde das Magnetfeld mit der automatischen FASTMAP-Software (fast, automatic shimming technique by mapping along projections (Gruetter, 1993)) homogenisiert, anschließend wurde mit Hilfe eines optimierten manuellen Shim nachjustiert. Die durchschnittliche im manuellen Shimming erreichte water peak line width war 19Hz ± 1,2Hz.
6. Anschließend erfolgte die Wasserunterdrückung, da die Wasserresonanz die in niedrigeren Konzentrationen vorhandenen Metaboliten überlagert.
7. Schließlich fand die eigentliche 10-minütige Metaboliten-Messung, die Spektroskopie, statt, siehe 2. 4. 2. ¹H-MR-Spektren und Metaboliten-Konzentrationen für die verwendeten Sequenzen.

2. Material und Methoden

Für die ganze Spektroskopie-Messung wurden ungefähr 40 Minuten benötigt.

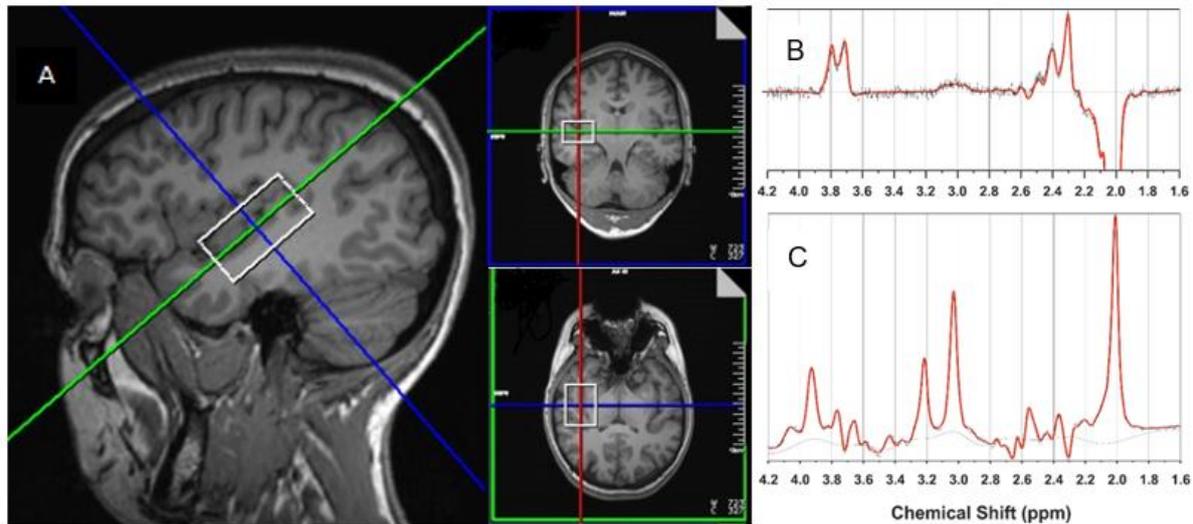


Abbildung 7: (A) Repräsentative Positionierung des $30 \times 40 \times 20 \text{ mm}^3$ Voxel in der posterioren Insula. Die Linien stehen für sagittale (rot), koronare (blau) und transversale (grün) Ebene. (B) Repräsentatives GABA-Spektrum erfasst aus der Voxelpositionierung von (A). (C) Uneditiertes Spektrum.

2. 4. 2. ^1H -MR-Spektren und Metaboliten-Konzentrationen

Die in-vivo Spektren wurden anhand der MEscher-GARwood Point RESolved Spectroscopy (MEGA-PRESS) mit folgenden Parametern erhoben: Echozeit $TE = 68\text{ms}$, Wiederholungszeit $TR = 3\text{ms}$, 196 Mittelungen, 96 editierte und 96 uneditierte. Die Frequenz des editierenden Pulses in der MEGA-PRESS-Sequenz wurde zwischen 1,9ppm und 1,5ppm (1,5ppm als zweite editierende Frequenz) alternierend gewechselt. Dieses Editierschema verringert die Kontamination durch überlappende Makromolekül-Resonanzen (Aufhaus et al., 2013; Henry, Dautry, Hantraye, & Bloch, 2001). Die erhaltenen Rohdaten-Spektren, zum Beispiel Abbildung 8, wurden mithilfe eines internen Algorithmus frequenzkorrigiert (Sack, 2016).

2. Material und Methoden

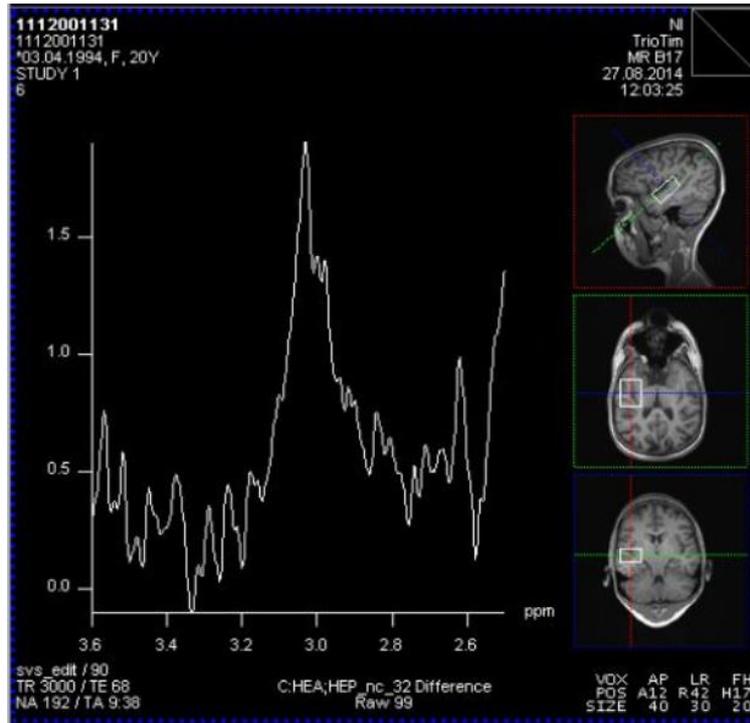


Abbildung 8: Beispielspektrum der GABA-Messung. Rohspektrum von einem Screenshot der MR-Konsole mit arbiträren Einheiten der y-Achse, Voxelpositionierung (rechts), Probandennummer (links oben) und technischen Angaben (links unten).

Die GABA-Quantifizierung wurde mit der jMRUI-Software auf Basis des editierten Spektrums durchgeführt (Stefan et al., 2009; Vanhamme, Van Huffel, Van Hecke, & van Ormondt, 1999), Abbildung 7 (B). Sie basiert auf Phantommessungen und wurde für die Kompartimentierung des Voxels, bestehend aus grauer Hirnsubstanz (Grey Matter, GM), weißer Hirnsubstanz (White Matter, WM) und cerebrospinaler Flüssigkeit (CSF) (Aufhaus et al., 2013; Weber-Fahr et al., 2002) korrigiert.

Wasser-unsupprimierte Spektren wurden von demselben Voxel mit einer PRESS Sequenz für die absolute Glu-Quantifizierung aus dem nicht-editierten Spektrum gewonnen (TR/TE = 10000/30 ms), Abbildung 7 (C). Hier wurde LCModel (Aufhaus et al., 2013; Provencher, 1993) mit einem simulierten Basisdatensatz zur Quantifizierung benutzt. Die Konzentrationen wurden aus dem Wasser-unsupprimierten Signal erhoben und ebenfalls für die Voxel-Kompartimentierung mit einem internen Algorithmus korrigiert. Das Metabolitensignal wurde hierzu zu dem zusätzlich aufgenommenen Wassersignal ohne Supprimierungspulse in Relation gesetzt. (Weber-Fahr et al., 2002).

Alle Spektren wurden schließlich zur Qualitätssicherung optisch kontrolliert. Alle Konzentrationen werden in *institutional units* [i.u.] angegeben.

2. 5. Erfasste Fragebögen

2. 5. 1. Datenblatt

Alle Probanden beantworteten einen Fragebogen zu allgemeinen Daten wie Alter, Körpergewicht, -größe, Schulbildung, Beruf, psychiatrischen Erkrankungen in der Familie, Beruf der Eltern. Die Medikamenteneinnahme, Nikotin- und Alkoholkonsum wurden ebenfalls eruiert, Anhang (A).

2. 5. 2. Selbstverletzendes Verhalten Checkliste

In der SVV-Checkliste werden bewusste Handlungen ohne Tötungsabsicht, die auf eine Schädigung des eigenen Körpers abzielen, abgefragt. Für den letzten Monat vor dem Versuch sollte die Anzahl der Selbstverletzungen pro Art der Selbstverletzung aufgeschrieben werden. Für die elf Monate davor sollte das Kästchen *Ja* oder *Nein* bei jeder Selbstverletzungsart angekreuzt werden, Anhang (B).

2. 5. 3. SKID

Das Strukturierte Klinische Interview für DSM-IV (Fydrich, 1997) ist ein Interview, welches zur Diagnostik psychischer Störungen nach dem DSM-IV dient ((APA), 2000). In unserer Studie diente es zur Erfassung der psychiatrischen Komorbiditäten und des Selbstverletzungsverhaltens bei den BPS-Patientinnen.

2. 5. 4. IPDE

Das International Personality Disorder Examination (IPDE) (Armand W. Loranger, 1997) ist ein strukturiertes Interview zur Diagnostik von Persönlichkeitsstörungen nach ICD-10. Bei allen Patientinnen wurde die Diagnose BPS bestätigt.

2. 6. Statistik

Zur statistischen Auswertung wurde die Software IBM SPSS (Statistical Package oft the Social Sciences) Statistics 23 verwendet.

p -Werte $< 0,05$ (*) wurden als statistisch signifikant und $p < 0,01$ (**) als hoch signifikant betrachtet. Die Gruppen wurden mit dem T-Test für unabhängige Stichproben verglichen. Die Korrelationen wurden anhand der Pearson-Korrelation mit einem zweiseitigen T-Test berechnet, bei normalverteilten Daten. Die Korrelationen mit Korrektur für eine oder mehrere Störvariablen wurden anhand der partiellen Korrelation berechnet.

3. Ergebnisse

3. 1. Probandenkollektiv

Die Stichprobe unserer Studie bestand aus 38 Teilnehmerinnen: 19 Patientinnen mit BPS und 19 gesunden Probandinnen.

HC

21 gesunde Probandinnen wurden über soziale Medien rekrutiert. Aufgrund von Platzangst im Scanner bei einer Probandin und eines Spektrums mit schlechter Qualität wurden 19 Probandinnen in die Studie eingeschlossen. Das mittlere Alter lag bei $24,3 \pm 4,9$ Jahren, von 19 bis 42 Jahren reichend. Der BMI betrug im Schnitt $20,8 \pm 1,8$ kg/m², Tabelle 3.

17 von 19 der allgemeinen Datenbögen waren für die gesunden Probandinnen vollständig und verwertbar. Alle HC hatten eine Allgemeine Fachhochschulreife. In der Stichprobe gab es zwei Raucherinnen, der Zigarettenkonsum betrug zwei Zigaretten pro Tag für die eine und zehn Zigaretten pro Tag für die andere. Der Alkoholkonsum betrug im Mittel 15g Alkohol pro Woche pro Probandin (also ca. eine Flasche Bier oder zwei Gläser Wein pro Woche). Alle Probandinnen wurden telefonisch auf psychiatrische Erkrankungen gescreent. Keine der Probandinnen litt unter einer psychischen Erkrankung. Acht Probandinnen nahmen eine orale hormonelle Kontrazeption ein. Eine Probandin nahm Adalimumab, eine L-Thyroxin und zwei Cetirizin ein.

BPS

23 Patientinnen mit BPS wurden vom Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim rekrutiert. Die Messung einer Patientin wurde aufgrund von Stress abgebrochen, drei Spektren wiesen eine zu schlechte Qualität auf, sodass insgesamt 19 Patientinnen mit BPS in die Studie eingeschlossen wurden.

Die BPS Patientinnen wurden vom Zentralinstitut für Seelische Gesundheit rekrutiert und unterzogen sich dem IPDE-Interview, dem SKID-Interview und der SVV-Checkliste. Das mittlere Alter war $28,4 \pm 10,2$ Jahre, von 19 bis 49 Jahren reichend. Der BMI betrug im Schnitt $24,4 \pm 5,9$ kg/m², Tabelle 3.

17 von 19 der allgemeinen Datenbögen waren für die Patientinnengruppe vollständig und verwertbar. Unter den Patientinnen hatte eine den Hauptschulabschluss, sieben

3. Ergebnisse

die Mittlere Reife, vier die Fachhochschulreife und fünf die Allgemeine Fachhochschulreife. Der Alkoholkonsum betrug im Mittel 10g Alkohol pro Monat pro Proband (also ca. ein Glas Wein pro Woche). In der BPS-Gruppe gab es acht Raucherinnen mit im Durchschnitt 18,4 Zigaretten pro Tag. Eine Patientin nahm Tianeptin (modulierende Wirkung auf NMDA- und AMPA Glu-Rezeptoren), drei Protonenpumpeninhibitoren, drei L-Thyroxin, drei Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), eine Cetirizin, eine die 3-Monats-Spritze, eine Johanniskraut, zwei eine orale hormonelle Kontrazeption, eine Salbutamol und eine Propanolol ein.

Der Vergleich des Alters zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Der BMI bei den Patientinnen war mit 24,4 signifikant höher als bei den HC mit 20,8 im Mittel, Tabelle 3.

Tabelle 3: Alter und BMI im Vergleich innerhalb der Stichprobe. Berechnet mit dem T-Test für unabhängige Stichproben. T:T-Wert und df: Freiheitsgrade.

	HC	BPS	p	T	df
Alter , in Jahren	24,3 ± 4,9	28,4 ± 10,2	0,125	-1,59	25,79
BMI , in kg/m ²	20,8 ± 1,8	24,4 ± 5,9	0,018*	-2,56	21,17

3. 2. Komorbiditäten und SVV in der BPS Stichprobe

Alle Patientinnen der Stichprobe erfüllten die Kriterien einer BPS nach dem IPDE. Nach dem SKID war die häufigste Komorbidität auf Lebenszeit die affektive Störung mit 83% und die häufigste derzeitige Komorbidität die Angststörung mit 33% und ebenfalls die affektive Störung mit 33% der Patientinnen, Tabelle 4.

3. Ergebnisse

Tabelle 4: Anzahl der BPS-Kriterien nach IPDE und psychiatrische Komorbiditäten der Patientinnen.

Anzahl an BPS-Kriterien, nach IPDE	Anzahl: 19, fehlend 0
5 Kriterien	4 (21%)
6 Kriterien	5 (26%)
7 Kriterien	4 (21%)
8 Kriterien	5 (26%)
9 Kriterien	1 (5%)
Psychiatrische Komorbiditäten, nach SKID	Anzahl: 18, fehlend 1
Affektive Störung, derzeit	6 (33%)
Affektive Störung, lifetime	15 (83%)
Substanzmissbrauch, lifetime	8 (44%)
Angststörung, derzeit	6 (33%)
Angststörung, lifetime	8 (44%)
Essstörung, derzeit	4 (22%)
Essstörung, lifetime	6 (33%)

Alle Patientinnen wiesen ein SVV in den letzten 6 Monaten auf. Darunter waren die am häufigsten verwendeten Methoden das Schneiden (71%) und das Kratzen mit Bluten (41%), Tabelle 5.

Tabelle 5: Selbstverletzungsverhalten in den letzten 6 Monaten vor Studie, nach der SVV-Checkliste

Anzahl an Patienten mit SVV-Methode in den 6 Monaten vor Studie	Anzahl: 17, fehlend 2
Anzahl an Patienten mit SVV in den letzten 6 Monaten	17 (100%)
Schneiden	12 (71%)
Verbrennen/Verbrühen	4 (24%)
Kopf an die Wand schlagen	4 (24%)
Blut abnehmen	1 (6%)
Stechen	2 (12%)
Sich selbst schlagen	7 (41%)
Kratzen mit Bluten	8 (47%)
Haut abziehen	4 (24%)
Haare ausreißen	4 (24%)
Andere Methoden	4 (24%)

3. Ergebnisse

3. 2. Ergebnisse der Schmerz-Messungen

3. 2. 1. Pinprick

Der Vergleich der Schmerzratings zeigte für BPS signifikant niedrigere Schmerzratings als für HC im Mittel für Pinprick-Reize der Stärke 256mN und 512mN, Tabelle 6 und Abbildung 9.

Tabelle 6: Mittelwerte der logarithmierten Schmerzratings für die verschiedenen Pinprick-Stärken, bei HC und BPS. Vergleich der beiden Gruppen berechnet mit dem T-Test für unabhängige Stichproben. T:T-Wert und df: Freiheitsgrade.

	HC	BPS	p	T	df
Pinprick 32mN	-0,65 ± 0,58	-0,79 ± 0,39	0,388	0,88	31,60
Pinprick 64mN	-0,52 ± 0,58	-0,72 ± 0,44	0,248	1,17	36
Pinprick 128mN	-0,19 ± 0,73	-0,46 ± 0,59	0,225	1,23	36
Pinprick 256mN	0,36 ± 0,63	-0,15 ± 0,62	0,016*	2,54	36
Pinprick 512mN	0,84 ± 0,45	0,25 ± 0,69	0,004**	3,10	36

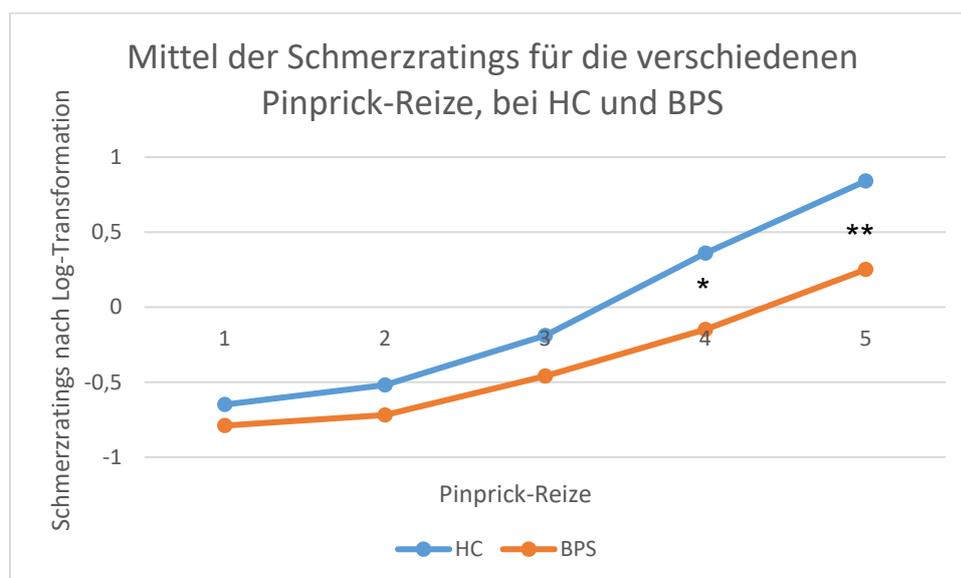


Abbildung 9: Visuelle Darstellung der Mittelwerte der Schmerzratings für die verschiedenen Pinprick-Stärken bei HC und BPS. Pinprick-Reiz 1: 32mN, Pinprick-Reiz 2: 64mN, Pinprick-Reiz 3: 128mN, Pinprick-Reiz 4: 256mN, Pinprick-Reiz 5: 512mN

3. 2. 2. Blade

Der Vergleich der Schmerzratings zeigte für BPS signifikant niedrigere Schmerzratings als für HC im Mittel für Blade-Reize der Stärken 1024mN, 2048mN und 4096mN, Tabelle 7 und Abbildung 10.

3. Ergebnisse

Tabelle 7: Mittelwerte der logarithmierten Schmerzzratings für die verschiedenen Blade-Stärken, bei HC und BPS. Vergleich der beiden Gruppen berechnet mit dem T-Test für unabhängige Stichproben. T:T-Wert und df: Freiheitsgrade.

	HC	BPS	p	T	df
Blade 256mN	-0,41 ± 0,71	-0,65 ± 0,57	0,264	1,13	36
Blade 512mN	0,06 ± 0,75	-0,39 ± 0,75	0,074	1,84	36
Blade 1024mN	0,47 ± 0,65	-0,17 ± 0,83	0,011*	2,67	36
Blade 2048mN	1,09 ± 0,43	0,31 ± 0,75	0,000**	3,93	28,82
Blade 4096mN	1,31 ± 0,30	0,75 ± 0,66	0,002**	3,40	25,23

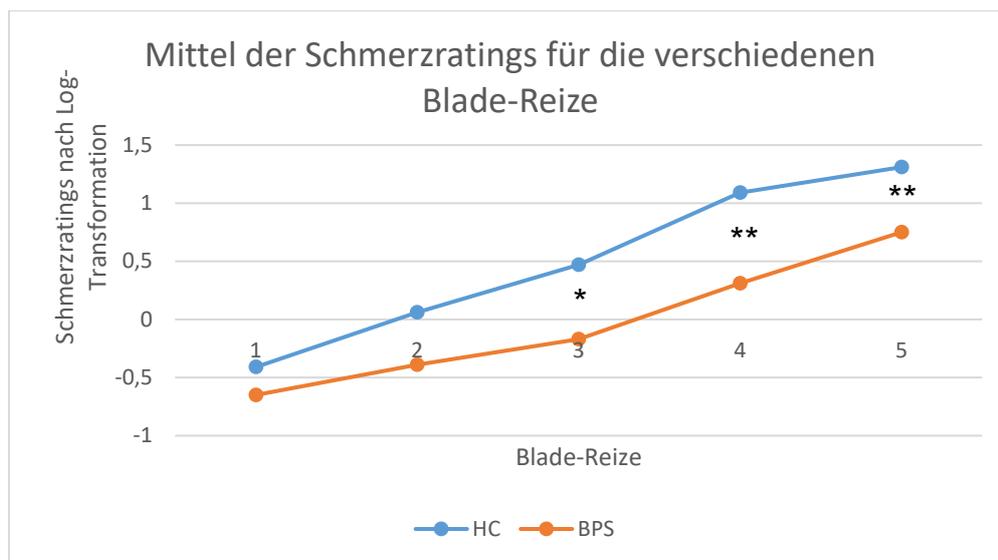


Abbildung 10: Visuelle Darstellung der Mittelwerte der logarithmierten Schmerzzratings für die verschiedenen Blade-Stärken bei HC und BPS. Blade-Reiz 1: 256mN, Blade-Reiz 2: 512mN, Blade-Reiz 3: 1024mN, Blade-Reiz 4: 2048mN, Blade-Reiz 5: 4096mN

3. 2. 3. Laser-Reize

Der Vergleich der Schmerzzratings zeigte für BPS signifikant niedrigere Schmerzzratings als für HC im Mittel für Laser-Reize von 520mJ und einen Trend für die Stärke 470mJ, Tabelle 8 und Abbildung 11.

Tabelle 8: Mittelwerte der logarithmierten Schmerzzratings für die verschiedenen Laser-Stärken, bei HC und BPS. Vergleich der beiden Gruppen berechnet mit dem T-Test für unabhängige Stichproben. T:T-Wert und df: Freiheitsgrade.

	HC	BPS	p	T	df
Laser 320mJ	0,30 ± 0,78	0,25 ± 0,70	0,835	0,21	36
Laser 370mJ	0,71 ± 0,69	0,36 ± 0,72	0,139	1,51	36
Laser 420mJ	0,82 ± 0,68	0,53 ± 0,68	0,201	1,30	36
Laser 470mJ	0,96 ± 0,69	0,55 ± 0,66	0,067	1,89	36
Laser 520mJ	1,11 ± 0,54	0,64 ± 0,74	0,033*	2,22	36

3. Ergebnisse

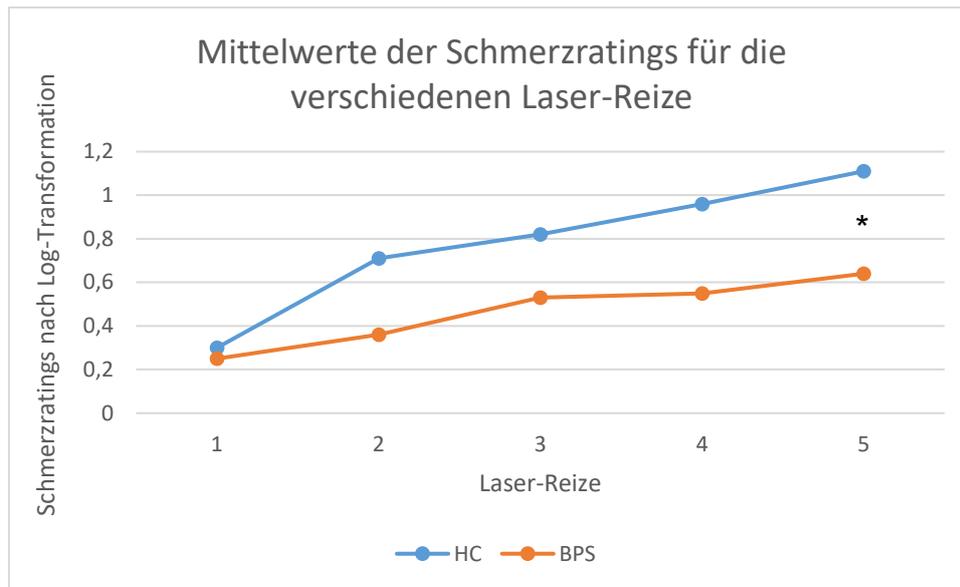


Abbildung 11: Visuelle Darstellung der Mittelwerte der logarithmierten Schmerzratings für die verschiedenen Laser-Stärken bei HC und BPS. Laser-Reiz 1: 320mJ, Laser-Reiz 2: 370mJ, Laser-Reiz 3: 420mJ, Laser-Reiz 4: 470mJ, Laser-Reiz 5: 520mJ

3. 2. 4. Druck

Es fanden sich in den nicht schmerzhaften Druckmessungen keine signifikanten Unterschiede zwischen HC und BPS, Tabelle 9.

Tabelle 9: Mittelwerte der logarithmierten Ratings für die verschiedenen Druckintensitäten bei HC und BPS. Vergleich der beiden Gruppen berechnet mit dem T-Test für unabhängige Stichproben. T:T-Wert und df: Freiheitsgrade.

	HC	BPS	p	T	df
Kugel 256mN	-0,98 ± 0,09	-1,00 ± 0	0,331	1,00	18,00
Kugel 512mN	-1,00 ± 0	-1,00 ± 0	1	Nicht berechenbar	
Kugel 1024mN	-1,00 ± 0	-1,00 ± 0	1	Nicht berechenbar	
Kugel 2048mN	-0,93 ± 0,21	-0,99 ± 0,05	0,272	1,12	19,88
Kugel 4096mN	-0,75 ± 0,39	-0,91 ± 0,17	0,111	1,63	24,52

3. 3. Ergebnisse der Spektroskopie

3. 3. 1. Allgemeine Daten

Nach automatischem Shim und anschließendem manuellem Shim betrug die durchschnittliche Halbwertsbreite (FWHM: Full Width Half Maximum) des Wassersignals $19\text{Hz} \pm 1,2\text{Hz}$. Die line-width des Spektrums betrug $0,044\text{ppm}$ im uneditierten Spektrum und $0,052\text{ppm}$ im editierten Spektrum. Die Spektren zeigten insgesamt eine gute Qualität. Die mittlere Signal-to-Noise-Ratio (SNR) im nicht editierten Spektrum betrug $49,9 \pm 6,1$. Die mittlere SNR im editierten Spektrum

3. Ergebnisse

betrug $35,1 \pm 7,3$. Die Cramer-Rao-Lower-Bounds (CRLB) der Glu-Intensität betrug $4,2\% \pm 0,6\%$ und die der Gln-Intensität $8,7\% \pm 1,7\%$ im uneditierten Spektrum.

3. 3. 2. GABA

Die Auswertung der GABA-Konzentration wurde mittels AMARES von der Java-based Magnetic Resonance User Interface (jMRUI) Software aus dem editierten Spektrum durchgeführt (Stefan et al., 2009; Vanhamme et al., 1999).

Es gab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der GABA-Konzentration und dem Alter ($r=0,019$; $p=0,909$) oder mit dem BMI ($r=0,189$; $p=0,255$) aller Probanden. Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen der GABA-Konzentration und der Grey-Matter/Brain-Matter-Ratio (GM/BM-Ratio) ($r=0,113$; $p=0,500$).

Es fand sich ein Trend zur Korrelation zwischen dem GABA-Level und dem Messdatum ($r=0,307$; $p=0,061$). Da in unserer Studie aus organisatorischen Gründen am Anfang mehr HC und am Ende mehr BPS Patientinnen gemessen wurden, wurde dies für den Gruppeneffekt korrigiert. Nach Korrektur für die Gruppe gab es keinen Trend mehr zur Korrelation zwischen dem GABA-Level und dem Messdatum ($r=0,087$; $p=0,610$).

BPS-Patientinnen zeigten im Vergleich zu HC signifikant höhere Konzentrationen an GABA in der PI, Tabelle 10 und Abbildung 12.

Tabelle 10: GABA-Konzentration nach jMRUI Software im Mittel \pm Standardabweichung in i.u. für HC und BPS. Vergleich der beiden Gruppen berechnet mit dem T-Test für unabhängige Stichproben. T:T-Wert und df: Freiheitsgrade.

	HC	BPS	P	T	df
GABA jMRUI	$1,63 \pm 0,43$	$1,99 \pm 0,38$	$0,009^{**}$	-2,77	36

3. Ergebnisse

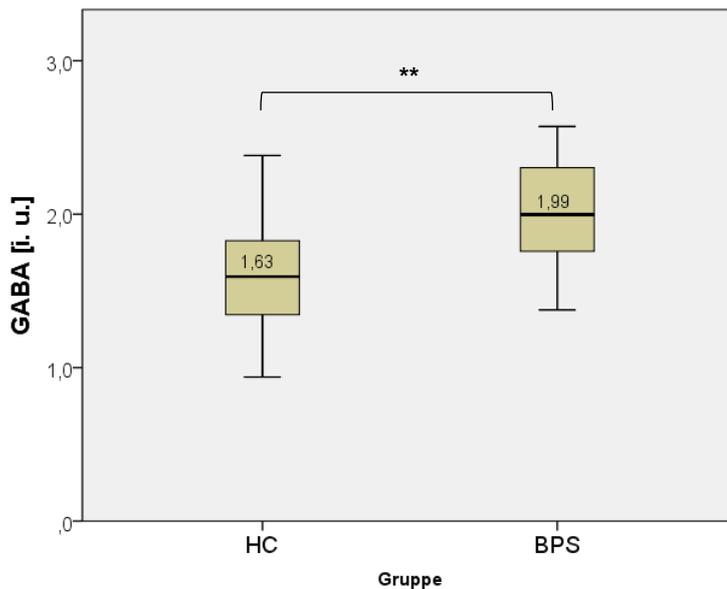


Abbildung 12: GABA-Konzentration in der PI nach jMRUI Software in i.u. für HC und BPS

Korrelation von GABA mit den Schmerzratings bei HC

Die Schmerzratings für Pinprick der Stärken 256mN und 512mN korrelierten signifikant negativ mit dem GABA-Level in der PI von HC, Tabelle 11 und Abbildung 13 (A).

Die Schmerzratings für Blade 1024mN korrelierten signifikant negativ mit dem GABA-Level in der PI von HC. Bei den Blade-Reizen der Stärken 2048mN und 4096mN zeigten sich Trends zur Korrelation, Tabelle 11 und Abbildung 13 (B).

Die Schmerzratings für die Laser-Intensitäten 420mJ, 470mJ und 520mJ korrelierten signifikant negativ mit dem GABA-Level in der PI von HC, Tabelle 11 und Abbildung 13 (C).

Die Schmerzratings für die Kugel-Reize zeigten keinen signifikanten Zusammenhang mit dem GABA-Level in der PI von HC, Abbildung 13 (D).

3. Ergebnisse

Tabelle 11: Korrelation nach Pearson der verschiedenen Ratings für Pinprick, Blade und Laser Stärken mit den GABA-Leveln in der PI bei HC

	Pinprick 32mN	Pinprick 64mN	Pinprick 128mN	Pinprick 256mN	Pinprick 512mN
Pearson's r	-0,218	-0,210	-0,331	-0,593**	-0,537*
P	0,369	0,388	0,166	0,007	0,018
	Blade 256mN	Blade 512mN	Blade 1024mN	Blade 2048mN	Blade 4096mN
Pearson's r	-0,142	-0,413	-0,627**	-0,424	-0,444
P	0,563	0,079	0,004	0,071	0,057
	Laser 320mJ	Laser 370mJ	Laser 420mJ	Laser 470mJ	Laser 520mJ
Pearson's r	-0,401	-0,383	-0,503*	-0,616**	-0,579**
P	0,089	0,106	0,028	0,005	0,010

Korrelation von GABA mit den Schmerzratings bei BPS

Die Schmerzratings für Pinprick 32mN korrelierten signifikant negativ mit dem GABA-Level in der PI von BPS, Tabelle 12 und Abbildung 13 (A).

Die Schmerzratings für Blade 256mN korrelierten signifikant negativ mit dem GABA-Level in der PI von BPS, Tabelle 12 und Abbildung 13 (B).

Die Schmerzratings für die Laser-Reize zeigten keinen signifikanten Zusammenhang mit dem GABA-Level in der PI von BPS, Abbildung 13 (C).

Die Schmerzratings für die Kugel-Reize zeigten für den Druck 4096mN einen negativen signifikanten Zusammenhang mit dem GABA-Level in der PI von BPS ($r=-0,473$; $p=0,041$). Aufgrund der avg-Daten für die Bewertung der Kugel-Reize, die in der großen Mehrheit 0 entsprach, ist diese Korrelation wahrscheinlich ein Artefakt, siehe Kapitel 4. 3. 1.

3. Ergebnisse

Tabelle 12: Korrelation nach Pearson der verschiedenen Ratings für Pinprick und Blade Stärken mit den GABA-Leveln in der PI bei BPS.

	Pinprick 32mN	Pinprick 64mN	Pinprick 128mN	Pinprick 256mN	Pinprick 512mN
Pearson's r	-0,458*	-0,279	-0,280	-0,221	-0,153
P	0,049	0,248	0,246	0,362	0,532
	Blade 256mN	Blade 512mN	Blade 1024mN	Blade 2048mN	Blade 4096mN
Pearson's r	-0,482*	-0,352	-0,210	-0,128	-0,018
P	0,037	0,139	0,389	0,600	0,943

Korrelation von GABA mit den Schmerzratings über die ganze Stichprobe

Die Schmerzratings für Pinprick 256mN korrelierten signifikant negativ mit dem GABA-Level in der PI über die ganze Stichprobe nach Korrektur des Gruppeneffektes. Für Pinprick 512mN gab es einen Trend zur negativen Korrelation, Tabelle 13 und Abbildung 13 (A).

Die Schmerzratings für Blade der Stärken 512mN und 1024mN korrelierten signifikant negativ mit dem GABA-Level in der PI über die ganze Stichprobe nach Korrektur des Gruppeneffektes. Für Blade 256mN gab es einen Trend zur negativen Korrelation, Tabelle 13 und Abbildung 13 (B).

Tabelle 13: Partielle Korrelation der verschiedenen Ratings für Pinprick und Blade Stärken mit den GABA-Leveln in der PI bei der ganzen Stichprobe, Gruppenzugehörigkeit als Kovariate.

	Pinprick 32mN	Pinprick 64mN	Pinprick 128mN	Pinprick 256mN	Pinprick 512mN
Partielle Korrelation	-0,305	-0,237	-0,309	-0,420*	-0,305
P	0,066	0,158	0,062	0,010	0,066
	Blade 256mN	Blade 512mN	Blade 1024mN	Blade 2048mN	Blade 4096mN
Partielle Korrelation	-0,284	-0,384*	-0,399*	-0,232	-0,128
P	0,089	0,019	0,015	0,166	0,451

Die Schmerzratings für die höhergradigen Laser-Reize zeigten einen Trend zur negativen Korrelation mit dem GABA-Level in der PI über die ganze Stichprobe, Laser 420mJ ($r=-0,316$; $p=0,057$), Laser 470mJ ($r=-0,315$; $p=0,057$), Laser 520mJ ($r=-0,291$; $p=0,080$) nach Korrektur des Gruppeneffektes, Abbildung 13 (C).

3. Ergebnisse

Die Schmerzratings für die Kugel-Reize zeigten für den Druck 4096mN einen negativen signifikanten Zusammenhang mit dem GABA-Level in der PI über die ganze Stichprobe, nach Korrektur des Gruppeneffektes ($r=-0,325$; $p=0,050$). Hier gehen wir von dem gleichen Artefakt aus, wie oben beschrieben.

3. Ergebnisse

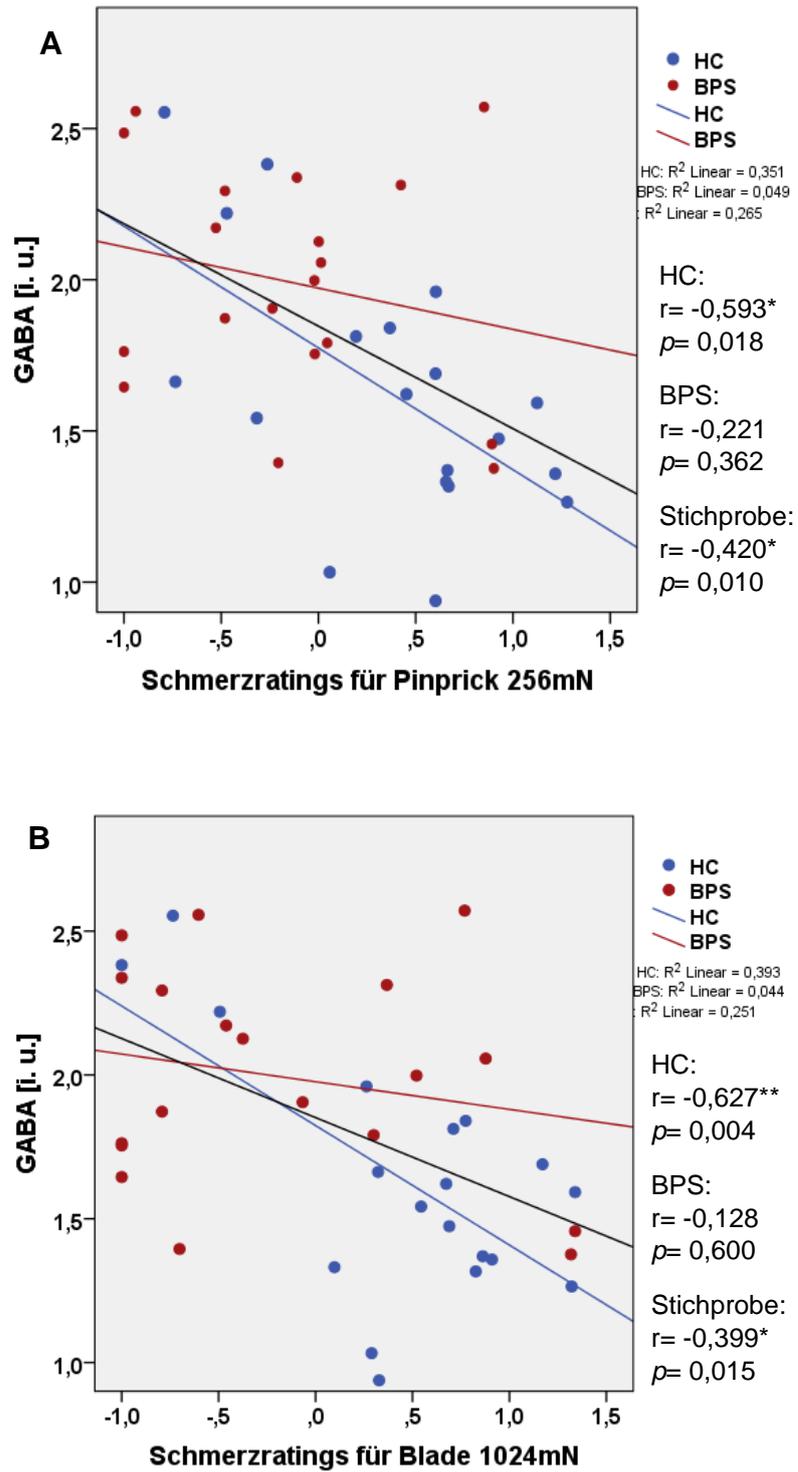


Abbildung 13: Korrelationen der logarithmierten Schmerzratings bei den verschiedenen Stimuli mit dem GABA-Level für HC, BPS und über die ganze Stichprobe nach Korrektur des Gruppeneffektes. (A) Bei Pinprick 256mN. (B) Bei Blade 1024mN.

3. Ergebnisse

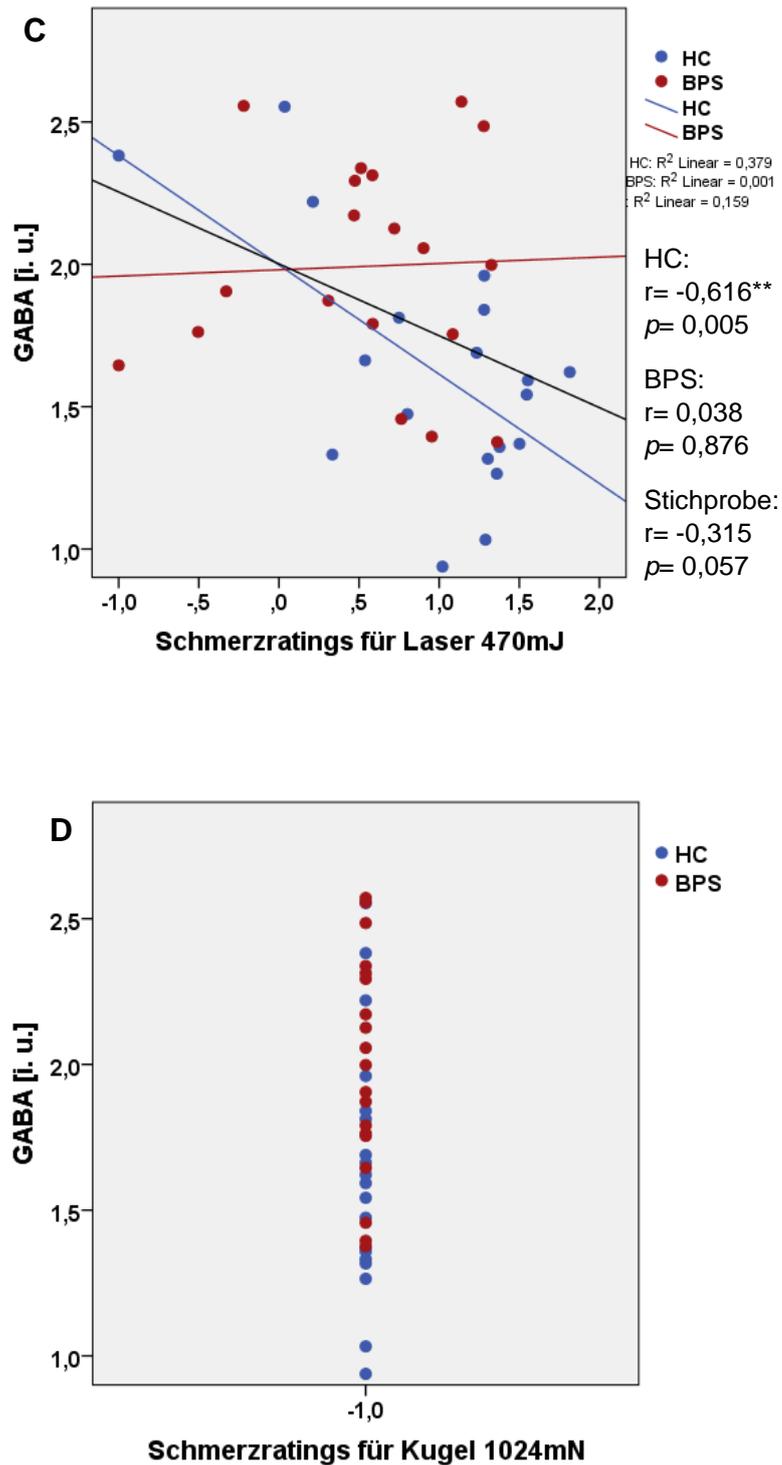


Abbildung 13: Korrelationen der logarithmierten Schmerzratings bei den verschiedenen Stimuli mit dem GABA-Level für HC, BPS und über die ganze Stichprobe nach Korrektur des Gruppeneffektes. (C) Bei Laser 470mJ. (D) Bei Kugel 1024mN findet sich keine Korrelation, da die Schmerzratings alle 0 auf der NRS betragen.

3. Ergebnisse

3. 3. 3. Glutamat

Die Auswertung der Glu-Konzentration wurde mit dem LCModel aus dem uneditierten Spektrum durchgeführt.

Es fand sich keine Korrelation von Glu-Leveln mit dem Alter ($r=-0,199$; $p=0,232$) oder mit dem BMI ($r=-0,153$; $p=0,360$). Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der Glu-Konzentration und der GM/BM-Ratio ($r=0,364$; $p=0,025$). Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen Glu- und GABA-Leveln ($r=-0,240$; $p=0,146$).

Die Glu-Level waren bei den BPS Patientinnen nicht signifikant höher als bei der HC-Gruppe, Tabelle 14.

Tabelle 14: Glutamat-Konzentration in der PI im Mittel \pm Standardabweichung in i.u. HC und BPS. Vergleich der beiden Gruppen berechnet mit dem T-Test für unabhängige Stichproben. T:T-Wert und df: Freiheitsgrade.

	HC	BPS	p	T	Df
Glutamat, in i.u.	4,06 \pm 0,48	4,16 \pm 0,35	0,486	-0,71	33,12

Korrelation von Glutamat mit den Schmerzratings bei HC

Die Schmerzratings der HC für Pinprick 256mN korrelierten signifikant positiv mit dem Glu-Level in der PI. Es gab einen Trend zur positiven Korrelation für Pinprick 512mN, Tabelle 15 und Abbildung 14 (A).

Tabelle 15: Korrelation nach Pearson der verschiedenen Ratings für Pinprick Stärken mit den Glutamat-Leveln in der PI bei HC.

	Pinprick 32mN	Pinprick 64mN	Pinprick 128mN	Pinprick 256mN	Pinprick 512mN
Pearson's r	0,100	0,111	0,236	0,484*	0,450
P	0,685	0,650	0,331	0,036	0,053

Die Schmerzratings für die Blade-, Druck- und Laser-Reize zeigten keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Glu-Level in der PI bei HC, Abbildung 14 (B) und (C).

Korrelation von Glutamat mit den Schmerzratings bei BPS

Die Schmerzratings für die Pinprick- und Blade-Reize zeigten keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Glu-Level in der PI bei BPS, Abbildung 14 (A) und (B).

Die Schmerzratings für die Laser-Reize der Stärken 320mJ, 370mJ, 420mJ und 470mJ korrelierten signifikant positiv mit dem Glu-Level in der PI von BPS

3. Ergebnisse

Patientinnen. Es gab einen Trend zur positiven Korrelation für Laser-Reize der Stärke 520mJ, Tabelle 16 und Abbildung 14 (C).

Tabelle 16: Korrelation nach Pearson der verschiedenen Ratings für Laser Stärken mit den Glutamat Leveln in der PI bei BPS.

	Laser 320mJ	Laser 370mJ	Laser 420mJ	Laser 470mJ	Laser 520mJ
Pearson's r	0,537*	0,520*	0,463*	0,471*	0,438
p	0,027	0,022	0,046	0,042	0,061

Die Schmerzratings für die Druckreize zeigten einen signifikanten Zusammenhang mit dem Kugel-Reiz 4096mN ($r = 0,507$; $p = 0,027$). Hier ist von dem gleichem Artefakt auszugehen wie oben beschrieben.

Korrelation von Glutamat mit den Schmerzratings über die ganze Stichprobe

Die Schmerzratings für die Pinprick-Reize der Stärke 256mN und 512mN korrelierten signifikant positiv mit dem Glu-Level in der PI über die ganze Stichprobe bei Korrektur des Gruppeneffektes, Tabelle 17 und Abbildung 14 (A).

Tabelle 17: Partielle Korrelation der Pinprick Schmerzratings mit den Glutamat Leveln über die ganze Stichprobe.

	Pinprick 32mN	Pinprick 64mN	Pinprick 128mN	Pinprick 256mN	Pinprick 512mN
Partielle Korrelation	0,008	0,103	0,247	0,380*	0,326*
p	0,960	0,545	0,141	0,020	0,049

Die Schmerzratings für die Blade-, Druck- und Laser-Reize zeigten keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Glu-Level in der PI über die ganze Stichprobe, Abbildung 14 (B) und (C).

3. Ergebnisse

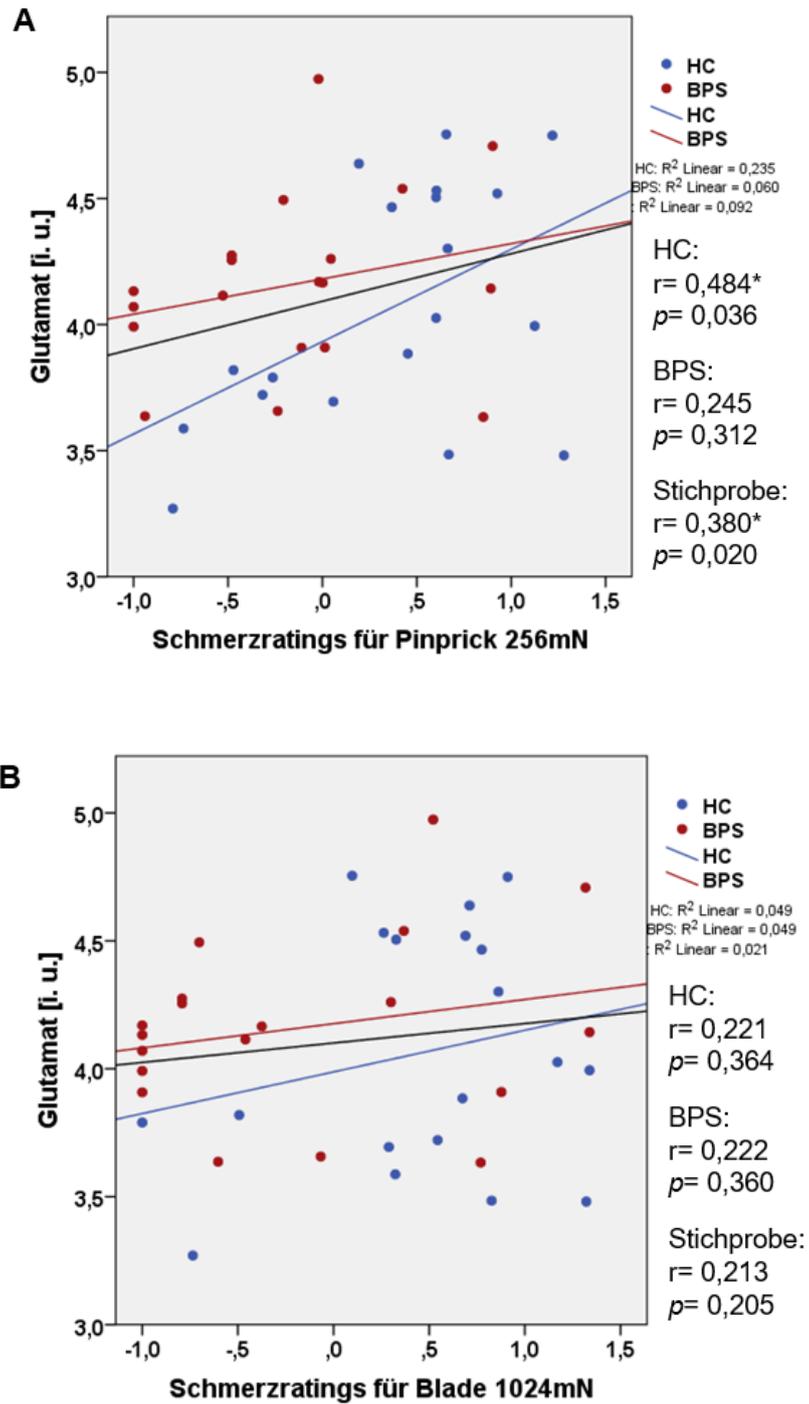


Abbildung 14: Korrelationen der logarithmierten Schmerzratings bei den verschiedenen Stimuli mit dem Glutamat-Level für HC, BPS und über die ganze Stichprobe nach Korrektur des Gruppeneffektes. (A) Bei Pinprick 256mN. (B) Bei Blade 1024mN.

3. Ergebnisse

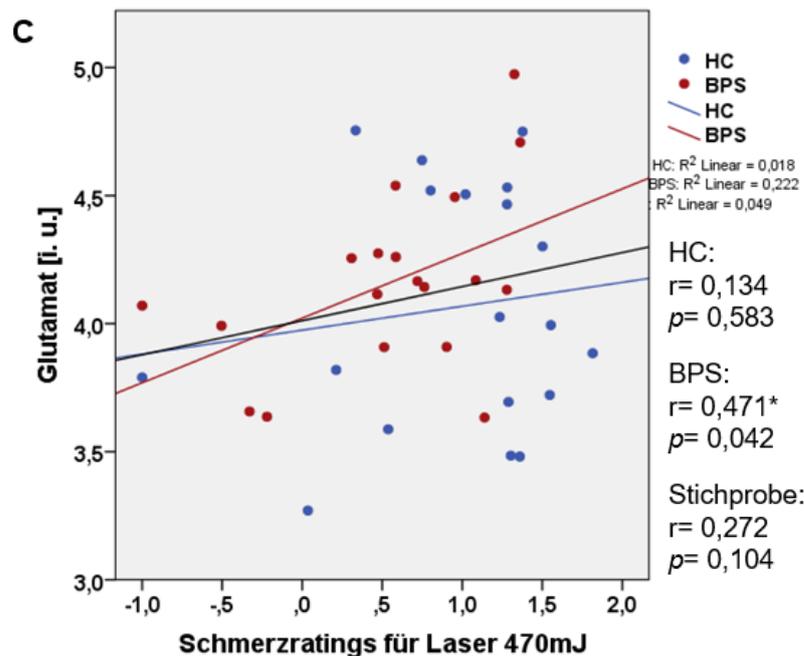


Abbildung 14: Korrelationen der logarithmierten Schmerzratings bei den verschiedenen Stimuli mit dem Glutamat-Level für HC, BPS und über die ganze Stichprobe nach Korrektur des Gruppeneffektes. (C) Bei Laser 470mJ.

3. 3. 5. Andere Metaboliten

Für die Auswertung der anderen Metaboliten-Konzentrationen wurde das uneditierte Spektrum genutzt und mit LCModel ausgewertet. Es konnte keine Korrelation zwischen dem Alter und den verschiedenen Metaboliten-Konzentrationen gefunden werden.

Alle sonstigen Metaboliten-Konzentrationen in der PI bei HC und BPS Patientinnen zeigten keine signifikanten Unterschiede, Tabelle 18.

Tabelle 18: Metaboliten-Konzentrationen \pm Standardabweichung in i.u. bei HC und BPS. Alle CRLB \leq 20%. Vergleich der beiden Gruppen berechnet mit dem T-Test für unabhängige Stichproben. T:T-Wert und df: Freiheitsgrade.

	HC	BPS	<i>p</i>	T	df
Glutamin	1,38 \pm 0,29	1,42 \pm 0,24	0,647	-0,46	36
Glx	5,44 \pm 0,69	5,58 \pm 0,47	0,480	-0,72	33,32
Glutathion	0,78 \pm 0,17	0,83 \pm 0,15	0,352	-0,94	36
t-Cr	5,56 \pm 0,46	5,72 \pm 0,35	0,236	-1,21	36
NAA	6,69 \pm 0,68	6,75 \pm 0,69	0,775	-0,29	36
t-Cho	1,24 \pm 0,16	1,28 \pm 0,13	0,500	-0,68	36
Myo-Inositol	4,65 \pm 0,75	4,65 \pm 0,56	0,999	0,00	36

4. Diskussion

Die vorliegende Studie konnte bestätigen, dass BPS Patientinnen eine niedrigere Schmerzsensibilität aufweisen als HC. Passend zu dieser veränderten Schmerzwahrnehmung fanden sich auch im Mittel erhöhte GABA-Konzentrationen in der PI der Patientinnen. In der Gruppe der HC gab es einen signifikanten negativen Zusammenhang von überschwelligen Schmerzratings mit dem GABA-Wert in der PI. In der BPS Gruppe ließ sich ein solcher Zusammenhang nicht nachweisen.

4. 1. Patientenkollektiv und Studienlage

Die häufigsten Komorbiditäten auf Lebenszeit unter unseren BPS Patientinnen waren die affektive Störung (83%), die Angststörung (44%) und der Substanzmissbrauch (44%). Dies entspricht den häufigsten Komorbiditäten in der Studienlage (Leichsenring et al., 2011; Skodol et al., 2005).

In unserem Probandenkollektiv hatten BPS Patientinnen einen signifikant höheren BMI als die HC Gruppe. Der BMI zeigte in unseren Ergebnissen keinen Zusammenhang mit den Metaboliten-Konzentrationen. Es ist also unwahrscheinlich, dass die festgestellten Gruppenunterschiede auf den BMI-Unterschied zurückzuführen sind. Es ist beschrieben, dass die Essstörung ebenfalls eine relativ häufige Komorbidität in der BPS ist (Skodol et al., 2005). Vier unserer Patientinnen waren auch derzeit an einer Essstörung erkrankt. Frankenburg et al. fanden in einer longitudinalen Studie heraus, dass bei BPS ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Zunahme des BMI über die Zeit mit der SVV- und Dissoziation-Häufigkeit besteht (Frankenburg & Zanarini, 2011).

Frühere MRS-Studien zeigten einen Zusammenhang der intrazerebralen GABA-Konzentration und Makromolekülen mit dem Alter der Probanden (Gao et al., 2013; Mader et al., 2002). Dies ließ sich in unseren Daten nicht finden ($r=0,019$; $p=0,909$), was sich auf die untersuchten Regionen und kleinere Altersspanne in unserer Gruppe (Range: 19-49 Jahre, Mittelwert: $26,3 \pm 8,1$) zurückführen lassen könnte. In der Studie von Gao et al. wurde die Insula nicht untersucht und die Alters-Range war von 20-76 Jahre mit einem Mittelwert bei ca. 45 Jahren.

In unserer Studie war die häufigste SVV-Methode das Schneiden (71%). Dieses Ergebnis entspricht dem der Literatur, in der beschrieben wird, dass die häufigste

4. Diskussion

SVV-Methode in 80-90% der Fälle das Schneiden ist (Kleindienst et al., 2008; Zanarini et al., 2008). Eine ebenfalls häufige SVV-Methode in unserem Kollektiv war das Kratzen bis zum Bluten (47%). Naoum et al. untersuchten, ob der Anblick von Blut an sich während eines SVV den Stress von BPS Patienten reduzierte. Der Anblick von Blut nach Stressexposition reduzierte den Erregungszustand aber nicht signifikant mehr als der alleinige Blade-Reiz, ebenso nicht objektive Stressparameter wie die Herzfrequenz (Naoum et al., 2016).

4. 2. Schmerzdaten

4. 2. 1. Vergleich der Schmerzratings zwischen den Gruppen

In unserer Studie wurden keine Schmerzschwellen explizit bestimmt, sondern Schmerzreize auf einer NRS bewertet. Im standardisierten Protokoll zur QST war der Mittelwert für die mechanische Schmerzschwelle bei den Pinprick-Stimuli auf der Hand bei ca. 80mN (Rolke, Baron, et al., 2006). Da die Schmerzreize in unserer Studie auf der Vorderseite des Vorderarmes appliziert wurden, kann man davon ausgehen, dass die Schmerzschwelle ebenfalls ca. 80-100mN auf der Innenseite des Vorderarmes bei den HC betrug. Für die BPS Gruppe ist kein solcher Referenzwert bekannt.

Da sich die Schmerzratings von HC und BPS für niedrige Pinprick Stärken nicht signifikant unterschieden, ist es wahrscheinlich, dass sie für beide Gruppen unerschwellig waren. Die Pinprick-Stimuli der Stärken 256mN und 512mN, die überschwellig bei der HC Gruppe waren, waren wie erwartet signifikant weniger schmerzhaft für die BPS Gruppe. Die Blade-Stimuli mit 1024mN, 2048mN und 2049mN waren ebenfalls signifikant weniger schmerzhaft für die BPS Gruppe. Auch bei den Laser-Stimuli war der intensivste Reiz signifikant weniger schmerzhaft in der BPS Gruppe. Wie erwartet gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen für die Bewertung der Druck-Reize, da sie als nicht-schmerzhafte Kontrollen fungierten und BPS Patienten keine somatosensorischen Defizite aufweisen.

Unsere Ergebnisse replizieren die Ergebnisse anderer Studien über Schmerzsensibilität in BPS, welche eine Schmerzunterdrückung in BPS für mechanische und thermische Reize im Vergleich zu HC beschreiben (Magerl et al., 2012; Schmahl et al., 2010). Die meisten Studien haben mit Schmerzschwellen

4. Diskussion

gearbeitet und zeigten höhere Schmerzschwellen für BPS. Wir zeigten, dass es unterhalb der Schmerzschwelle keinen signifikanten Unterschied für die Schmerzratings zwischen beiden Gruppen gab. Darüber hinaus bewerteten Patientinnen mit BPS Stimuli oberhalb der Schmerzschwelle als signifikant weniger schmerzhaft als die HC Gruppe.

4. 2. 2. SVV in BPS und dessen Einfluss auf die Schmerzsensibilität

Ein Einschlusskriterium in unserer Studie war, dass die Patientinnen ein SVV in den letzten sechs Monaten aufweisen mussten. Diesbezüglich besteht ein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein eines SVV und der Schmerzsensibilität bei BPS. Es wurde gezeigt, dass die Schmerzschwelle von Patientinnen, die mit SVV aufgehört hatten, signifikant niedriger war als bei Patientinnen mit aktuellem SVV. Sie blieb jedoch auch hier signifikant höher als bei HC (Ludascher et al., 2009). Eine Metaanalyse zum psychiatrischen Krankheitsbild des nicht-suizidalen selbstverletzenden Verhaltens zeigte, dass Patienten mit diesem Krankheitsbild höhere Schmerzschwellen als HC aufweisen. Patienten mit BPS und SVV wiesen dennoch noch höhere Schmerzschwellen auf als Patienten mit alleinigem nicht-suizidalem selbstverletzendem Verhalten (Koenig, Thayer, & Kaess, 2016). Es ist schwer zu sagen, ob die erniedrigte Schmerzschwelle bei BPS sich im Laufe der Erkrankung entwickelt oder vielleicht durch wiederholtes SVV erlernt wird. Eine Studie zeigte, dass auch schon am Anfang der Erkrankung, bei Adoleszenten mit BPS und 90% SVV, eine erniedrigte Schmerzschwelle zu messen war (Ludascher et al., 2015). Dies würde dafür sprechen, dass die reduzierte Schmerzempfindlichkeit schon am Anfang der Erkrankung nachzuweisen ist und somit keine Folge einer chronischen BPS ist.

Mehrere Studien zeigen eine Deaktivierung der Amygdala bei BPS in fMRT-Studien als Antwort auf Schmerzstimuli (Reitz et al., 2015; Schmahl et al., 2006) und formulieren die Hypothese, dass das SVV ein dysfunktionales Muster ist, welches diese limbische Erregung verringern soll. Diese Deaktivierung der Amygdala nach Schmerzen wurde nach Gruppen-dialektischer-behaviouraler Therapie (DBT) der Patienten wiederholt untersucht. Die Amygdala-Deaktivierung war nach der Therapie bei diesen Patienten nicht mehr nachweisbar. Die Autoren deuten darauf hin, dass die beruhigende Wirkung von Schmerzen bei BPS Patienten nach DBT reduziert wurde (Niedtfeld et al., 2017). Willis et al. zeigte, dass die Applikation von

4. Diskussion

Blade-Stimuli zu einer signifikanten Reduzierung des Erregungszustandes (arousal) in BPS führten. Der Effekt von Gewebeschäden auf die Reduzierung des Erregungszustandes im Vergleich zu dem der Schmerzen war lediglich klein. Dies spricht am ehesten für eine Stressreduzierung durch den Schmerz und weniger durch die Gewebsverletzung (Willis et al., 2017).

4. 3. GABA und Glutamat in Relation zur Schmerzwahrnehmung

Unsere Ergebnisse zeigten signifikant höhere GABA-Werte bei BPS gegenüber HC. Dies entspricht unserer Anfangshypothese und weist darauf hin, dass die inhibitorischen Prozesse in der PI bei BPS Patientinnen verändert sein könnten, im Sinne einer Hemmung der Neurone in dieser Region. In der HC Gruppe korrelierten die GABA-Level negativ mit den Schmerzratings für höhere Intensitäten aller schmerzhaften Stimuli.

4. 3. 1. Korrelation von PI GABA mit der Schmerzempfindlichkeit

HC

Passend zu unserer Hypothese korrelierten die GABA-Level in der PI von HC signifikant negativ mit den geäußerten Schmerzratings bei den überschwelligen und zwei stärksten Pinprick-Stimuli 256mN und 512mN. Die Blade-Ratings für 1024mN korrelierten signifikant negativ mit dem GABA-Level und es gab einen Trend für eine solche Korrelation für höhere Blade-Intensitäten in HC. Ebenso korrelierten die GABA-Level in der PI von HC signifikant negativ mit den geäußerten Schmerzratings bei den Laser-Reizen der stärksten Intensitäten.

BPS

Entgegen unserer Hypothese und anders als in der HC Gruppe, zeigte sich bei der gesamten BPS Gruppe keine Korrelation der GABA-Level in der PI mit den stärksten Intensitäten bei Pinprick-, Blade- und Laser-Stimuli. Es zeigte sich eine signifikant negative Korrelation mit Pinprick 32mN und Blade 256mN, jeweils die kleinsten Intensitäten der Stimuli. Ebenfalls zeigte sich eine signifikant negative Korrelation mit dem Kugel-Reiz 4096mN. Wahrscheinlich handelt es sich bei diesen Korrelationen um ein Artefakt, weil die Range der Ratings (nicht logarithmiert) sehr klein war, da diese Stimuli zur großen Mehrheit mit 0 auf der NRS bewertet wurden (Pinprick 32mN avg: $0,41 \pm 0,91$. Blade 256mN avg: $0,97 \pm 2,26$. Kugel 4096mN avg: $0,12 \pm 0,26$).

4. Diskussion

Gesamte Stichprobe

Nach Korrektur des Gruppeneffektes zur Vermeidung artifizieller Korrelationen (Ende, 2015) zeigten die GABA-Level in der PI über die gesamte Stichprobe eine signifikant negative Korrelation zur zweithöchsten Pinprick-Intensität und einen Trend für eine solche Korrelation für die höchste Pinprick-Intensität. Die Ratings für die mittleren Blade-Intensitäten korrelierten signifikant negativ mit GABA. Für die Laser-Reize fand sich bei den höheren Intensitäten ein Trend zur negativen Korrelation mit GABA. Über die ganze Gruppe korrelieren die Schmerzratings nicht so eindeutig mit den GABA-Werten wie bei der alleinigen HC Gruppe. Das spricht dafür, dass das Fehlen einer Korrelation bei BPS nicht auf statistische Fehler zurückzuführen ist, wie z.B. eine zu kleine Range der Schmerzratings, welche eine Korrelation womöglich verbergen würden. Die Hypothese, dass der GABA-Wert in der PI unabhängig von der Erkrankung mit der Schmerzsensibilität korreliert, konnte nicht bestätigt werden. Die Ergebnisse deuten insgesamt darauf hin, dass der GABA-Wert zumindest bei HC mit der Schmerzsensibilität korreliert und dass diese Eigenschaft bei BPS nicht vorhanden ist.

Zusammenfassend fällt also auf, dass es bei den HC eine negative Korrelation zwischen der Bewertung von überschwelligem Schmerzreizen und der GABA-Konzentration in der PI gibt, die bei BPS Patientinnen nicht auftritt oder nicht nachweisbar ist.

4. 3. 2. Korrelation von PI Glutamat mit der Schmerzempfindlichkeit

Entgegen unserer Hypothese gab es keinen signifikanten Unterschied der Glu-Konzentration zwischen beiden Gruppen.

HC

Die Glu-Level in der PI von HC korrelierten signifikant positiv mit den geäußerten Schmerzratings bei dem überschwelligem, zweithöchsten Pinprick-Stimulus und zeigten einen Trend für die höchste Pinprick-Intensität. Überraschenderweise und anders als bei GABA korrelierten weitere Ratings für Blade- und Laser-Stimuli nicht mit den Glu-Leveln. Für die Kugel-Reize gab es keinen Zusammenhang zwischen Glu in der PI mit den geäußerten Ratings.

4. Diskussion

BPS

Die Schmerzratings für die Pinprick-, Blade- und Druck-Reize zeigten keinen signifikanten Zusammenhang mit Glu-Level in der PI bei BPS.

Die Schmerzratings für alle Laser-Stimuli korrelierten signifikant positiv oder auf Trendlevel mit dem Glu-Level in der PI von BPS. Dies ist überraschend, vor allem weil in der HC Gruppe so ein Zusammenhang nicht bestand. Sie scheinen nicht auf Artefakte einer zu kleinen Range der Schmerzratings oder Ausreißer zurückzuführen zu sein. Laser-Reize unterscheiden sich von den anderen Pinprick- und Blade-Reizen dadurch, dass sie thermische und nicht mechanische Reize sind. Nach diesen Ergebnissen korrelieren bei BPS Patienten thermische Schmerzreize mit dem Glu-Level in der PI.

Anders als bei GABA haben die BPS Patientinnen nicht signifikant unterschiedliche Glu-Level als HC in der PI. Dennoch fand sich eine positive Korrelation zwischen Glu-Leveln mit überschwelligem Pinprick-Stimuli in der HC Gruppe, so wie sich ebenfalls eine negative Korrelation zwischen GABA- und überschwelligem Pinprick-Stimuli in der HC Gruppe fand.

4. 3. 3. Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Ergebnisse zeigen einen korrelativen Zusammenhang zwischen GABA, Glu oder der Ratio Glu/GABA in der PI mit der Schmerzempfindlichkeit. Die Glu/GABA-Ratio war signifikant höher bei HC, was wahrscheinlich durch die höhere GABA-Konzentration bedingt war. Die Untersuchung der Glu/GABA-Ratio konnte keine zusätzlichen Hinweise liefern als die alleinige und separate Untersuchung von GABA- und Glu-Leveln.

Abbildung 15 zeigt eine Zusammenfassung der wichtigsten Erkenntnisse dieser Arbeit.

4. Diskussion

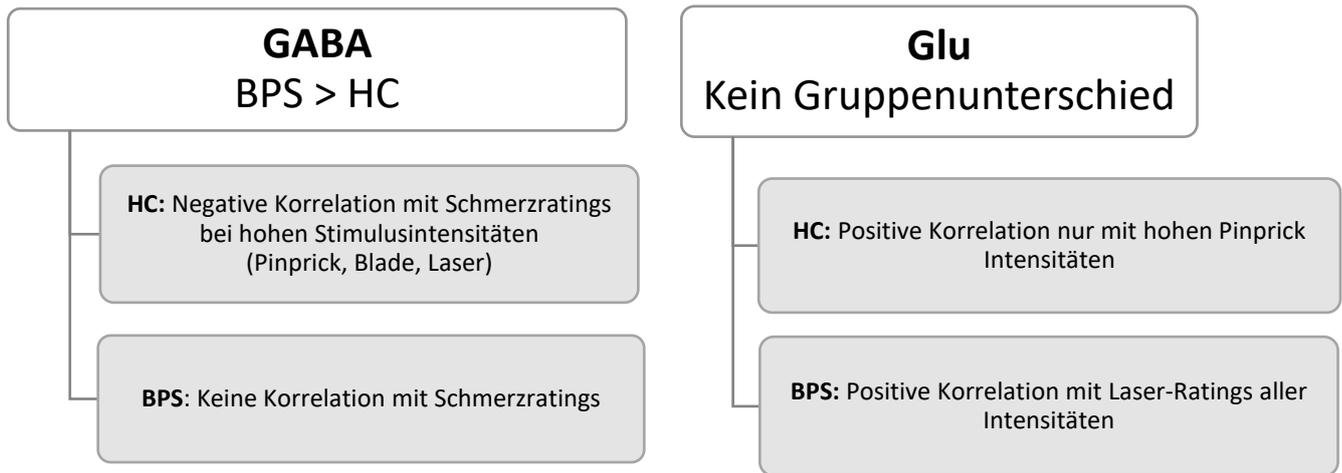


Abbildung 15: Zusammenfassendes Diagramm zu den Ergebnissen dieser Arbeit.

Bemerkenswert war, dass unsere Ergebnisse bei HC eine Korrelation für die GABA- und Glu-Spiegel mit den Schmerzratings der stärksten, überschwelligen Pinprick-Stimuli 256mN und 512mN und der stärksten Blade- und Laser-Reize zeigten, nicht aber für Stimuli geringerer Intensitäten. Frot et al. zeigten, dass Elektroden, die in der PI eingebracht waren, Stimulusintensitätsschwankungen nur im schmerzhaften Bereich kodieren ohne zu habituieren. Im Gegensatz zum sekundären somatosensorischen Kortex ließen sich in der Insula für sehr niedrige Stimuli keine Stimulusintensitätsänderungen detektieren (Frot et al., 2007). Unsere Ergebnisse zeigen in dieselbe Richtung wie die Ergebnisse dieser Studie. Die Neurotransmitterwerte in der PI korrelieren mit der subjektiven Schmerzempfindlichkeit nur für Stimulusintensitäten oberhalb der Schmerzschwelle.

4. 4. Neurometabolite in Korrelation zur Schmerzempfindlichkeit in der Literatur

4. 4. 1. GABA und Glu in Korrelation zur Schmerzempfindlichkeit in der Insula

Unsere Ergebnisse bei HC sind im Einklang mit Tierstudien, in denen gezeigt wurde, dass erhöhte GABA-Level im rostralen agranulären Kortex von Ratten eine Analgesie hervorrufen (Jasmin et al., 2003). Diese Ergebnisse wurden vor kurzem bestätigt. Die Zu- und Abnahme von GABA in der rostralen Insula von naiven Ratten senkte oder erhöhte direkt die Schmerzempfindlichkeit. Jeweils inverse Ergebnisse fanden sich für Glu (Watson, 2016). In diesen Studien wurde nicht zwischen anteriorer und posteriorer Inselrinde unterschieden.

4. Diskussion

Auch bei gesunden Probanden wurden die Glx- und GABA-Level in schmerzverarbeitenden Regionen untersucht, wie dem ACC, dem midcingulären Kortex, dem dorsolateralen präfrontalen Kortex, dem Thalamus und der Insula (Zunhammer et al., 2016). Die gemittelten Glx-Level über diese schmerzverarbeitenden Regionen korrelierten positiv mit der Schmerzempfindlichkeit, wobei keine Korrelation zu GABA gefunden wurde. Unterschiede zwischen diesen Ergebnissen und der HC Gruppe in unserer Studie können dadurch erklärt werden, dass die Gruppe ein anderes MRS-Protokoll verwendete und die ganze Insula untersucht wurde. Der GABA-Spiegel könnte in der PI eine stärker ausgeprägte inverse Korrelation zu der Schmerzempfindlichkeit aufweisen. Somit stehen diese Ergebnisse nicht im Widerspruch zu unseren, sondern stützen beide die Hypothese, dass sowohl die exzitatorischen als auch die inhibitorischen Neurotransmitterspiegel in schmerzverarbeitenden Gehirnbereichen mit der individuellen Schmerzempfindlichkeit zusammenhängen.

Die exzitatorischen und inhibitorischen Neurotransmitter in der Insula wurden in einigen chronischen Schmerzzuständen untersucht und diese Ergebnisse weisen in die gleiche Richtung wie unsere Ergebnisse (Chang et al., 2013; Harris & Clauw, 2012). Patienten mit diabetischer Neuropathie zeigten sowohl erhöhte Glx- als auch reduzierte GABA-Spiegel in der PI im Vergleich zu HC (Petrou et al., 2012). Bei FM Patienten wurden erhöhte Glu-Spiegel in der rechten PI und nicht in der anterioren Insula nachgewiesen. Die Glx-Level zeigten eine inverse Korrelation mit der Schmerzschwelle über die gesamte FM und HC Stichprobe (Harris et al., 2009). In einer anderen Studie zeigten Foerster et al., dass FM Patienten niedrigere GABA-Spiegel in der anterioren Insula als HC aufwiesen. Eine positive Korrelation zwischen der Druckschmerzschwelle und den GABA-Werten in der rechten PI wurde gefunden, obwohl eine solche Korrelation in der HC Gruppe nicht bestand (Foerster et al., 2012). Interessanterweise fanden wir eine negative Korrelation der GABA-Werte in der rechten PI mit den Schmerzratings bei den HC, welches einen Surrogat-Parameter für eine positive Korrelation mit den Schmerzschwellen darstellt. Dies könnte entweder auf den Unterschieden in der Beurteilung der Druckschmerzen durch Pinprick-Stimuli in unserer Studie beruhen oder auf anderen methodischen Unterschieden zwischen den beiden Studien.

4. Diskussion

Insgesamt finden sich in unserer Arbeit ebenso wie in der Literatur zahlreiche Hinweise dafür, dass die GABA- und Glu-Konzentrationen in der Inselrinde eng mit der Schmerzsensibilität verbunden sind.

4. 4. 2. Neurometabolite in Korrelation zur Schmerzempfindlichkeit in schmerzverarbeitenden Regionen

Funktionelle bildgebende Studien konnten schmerzassoziierte Regionen identifizieren, welche bei Schmerz aktiviert werden und bezeichneten sie als „Pain Matrix“. Diese Regionen werden zwar bei Schmerzen aktiviert, ihre Aktivierungsmuster sind aber nicht schmerzspezifisch (Iannetti & Mouraux, 2010). Die Pain Matrix setzt sich zusammen aus Insula, SI, SII, supplementären motorischen Arealen, Thalamus, Amygdala, ACC, anterior frontalem und posterior parietalem Kortex. Sie bilden ein Netzwerk, welches mehrere Schmerzmodalitäten wie Schmerzintensitätskodierung und -lokalisation integriert, sowie emotionale, vegetative und motorische Reaktion auf Schmerz (Mazzola et al., 2012; Peyron, Laurent, & Garcia-Larrea, 2000).

Diese Arbeit konzentrierte sich auf die PI. Es ist jedoch bekannt, dass es außer dem insulären Kortex innerhalb der Pain Matrix auch noch andere Bereiche gibt, die für die Schmerzverarbeitung verantwortlich sind, wie den dorsalen präfrontalen Kortex oder den Thalamus, in denen abnorme Neurotransmitterzusammensetzungen auftreten können (Aguila et al., 2016; Chang et al., 2013; Grachev, Fredrickson, & Apkarian, 2000).

Patienten mit chronischen unspezifischen Rückenschmerzen hatten in einer kleinen Studie signifikant niedrigere Glu-Level im ACC und signifikant weniger NAA in der anterioren Insula. Die Autoren gingen davon aus, dass das erniedrigte Glu eine desorganisierte glutamaterge Transmission aufgrund der chronischen Schmerzempfindung darstellen und das erniedrigte NAA den Verlust von Neuronen und Gliazellen widerspiegeln könnte (Gussew, Rzanny, Gullmar, Scholle, & Reichenbach, 2011). Bei FM Patienten verringerte sich der klinische Schmerzwert nach einer direkten transkraniellen Stromstimulation. Diese Schmerzreduktion war mit niedrigeren Glx-Spiegeln im ACC, höheren NAA-Spiegeln in der PI und einem Trend zu erhöhten GABA-Leveln in der anterioren Insula verbunden. In dieser Studie korrelierte der Baseline GABA-Level im ACC mit Schmerzen auf einer visuellen Analogskala (VAS) (Foerster et al., 2015).

4. Diskussion

Die GABA-Level waren im ACC bei Patienten mit chronischen Beckenschmerzsyndromen niedriger als bei Kontrollen. Bei den Patienten fand sich ebenfalls eine negative Korrelation zwischen den GABA-Leveln im ACC mit den Glx-Leveln in der posterioren Insula. Diese Korrelation war in der gesunden Gruppe nicht nachweisbar. Insgesamt interpretieren die Autoren diese Ergebnisse als einen weiteren Hinweis dafür, dass ein Ungleichgewicht von inhibitorischen und exzitatorischen Neurotransmittern ein möglicher Mechanismus für chronische Schmerzen sein könnte (Harper et al., 2018).

Insgesamt ist die MRS eine vielversprechende Methode bei der Untersuchung der Pain Matrix, um Einblicke in die Rolle der Neurotransmitter in bestimmten Hirnregionen bei der Schmerzverarbeitung zu gewinnen. Die Summe der Ergebnisse von MRS-Studien in chronischen Schmerzsyndromen scheint die Hypothese eines Ungleichgewichtes zwischen Glx und GABA in schmerzverarbeitenden Regionen zu bestätigen. Unter der Annahme, dass weniger GABA die lokale Erregbarkeit erhöht, könnte die verminderte Schmerzsensibilität in BPS auf eine erhöhte inhibitorische Neurotransmission (erhöhtes GABA) in der PI zurückzuführen sein.

4. 5. MRS-Anwendung in psychiatrischen Krankheitsbildern

Diese Arbeit ist nach unserem Wissensstand die Erste, welche mittels MRS die Insula bei BPS Patienten in Bezug auf die Fragestellung Schmerz untersuchte.

Mehrere Studien befassten sich aber mit anderen psychiatrischen Krankheitsbildern oder HC und berichten über signifikante Korrelationen von MRS-Metaboliten mit neuropsychologischen Tests, siehe (Ende, 2015) für ein Review.

Die Impulsivität ist beispielsweise ein wichtiges Merkmal der BPS. Die Studie von Hoerst et al. zeigte, dass die Glu-Konzentrationen im ACC bei Patienten mit BPS signifikant höher war als bei HC. Es fand sich eine positive signifikante Korrelation zwischen der Summe im *Barrat Impulsiveness Scale*, einem Fragebogen zur Erfassung von Impulsivität, und der Unterkategorie für kognitive Impulsivität mit dem Glu-Level (Hoerst et al., 2010). Neuere Ergebnisse bestätigten, dass Glu/tCr eine positive Korrelation zur Impulsivität aufweist und zeigten, dass ebenfalls ein Trend zur negativen Korrelation zwischen dem Impulsivitätsscore und den GABA-Leveln im ACC für eine gesamte Stichprobe bestehend aus BPS,

4. Diskussion

Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung Patienten und HC besteht (Ende et al., 2016).

Gesunde Probanden wurden anhand des *State-Trait Anxiety Inventory* in eine Gruppe mit hoher Ängstlichkeit und eine Gruppe mit niedriger Ängstlichkeit klassifiziert. Dieser Test misst die Angst als Zustand (State) und als Eigenschaft (Trait). Die Gruppe mit hoher Ängstlichkeit hatte dabei signifikant mehr Glx und Glu im ACC als die Gruppe mit niedriger Ängstlichkeit. Es zeigte sich ebenfalls eine signifikante Korrelation zwischen dem totalen Score und der Eigenschaft Angst im Test mit der Glu/tCr-Ratio (Modi, Rana, Kaur, Rani, & Khushu, 2014). Bei Patienten mit Posttraumatischer Belastungsstörung fand sich signifikant weniger GABA in der rechten anterioren Insula im Vergleich zu HC. Es gab eine signifikante negative Korrelation zwischen dem GABA-Level mit dem Zustand und der Eigenschaft Angst (Rosso et al., 2014). Die GABA-Level in der anterioren Insula von gesunden Probanden korrelierten positiv und signifikant mit emotionalen Aspekten der Empathie im *Interpersonal Reactivity Index*, einem Test, welcher emotionale und kognitive Dimensionen von Empathie misst (Wang et al., 2014).

4. 6. Limitationen der Studie

Unser Voxel umfasste ein größeres Volumen als nur die Größe der PI und schloss nicht die anteriore Insula ein. Somit erfolgte unsere Messung in der PI, aber auch in der unmittelbaren Umgebung. Dies könnte die Korrelationsergebnisse abgeschwächt haben. Wir entschieden uns die vordere Insula nicht einzuschließen, um sicherzustellen, dass unsere Ergebnisse für die PI spezifisch waren. Weitere Untersuchungen oder Studien sollten Voxel sowohl in der anterioren als auch in der PI platzieren, um zu untersuchen, ob Schmerzratings in beiden Inselregionen mit Neurotransmitter-Leveln korrelieren.

Die MRS-Messmethode kann GABA nicht in den verschiedenen Zellkompartimenten unterscheiden. Es existiert zytoplasmatisches GABA, welches eine metabolische Rolle besitzt (Martin & Rimvall, 1993), vesikuläres GABA, welches in der prä-Synapse im Neuron eine Rolle bei der inhibitorischen synaptischen Transmission spielt (Martin & Rimvall, 1993) und auch extrazelluläres GABA, welches eine neuromodulatorische Rolle bei der kortikalen Hemmung zu haben scheint (Belelli et al., 2009). Dementsprechend sollten die Ergebnisse von GABA MRS-Messungen mit Vorsicht interpretiert werden. Angesichts der Beziehung zwischen den GABA-Werten

4. Diskussion

in MRS-Messungen und verschiedenen Studienergebnissen korrelieren die MRS GABA-Level zumindest mit den Neurotransmitter- und Neuromodulator-Pools an GABA (Stagg, Bachtiar, & Johansen-Berg, 2011).

Ebenso misst die MRS den gesamten Pool an Glu im Voxel und unterscheidet nicht zwischen dem metabolischen Pool an Glu und jenem Glu, welches als Neurotransmitter verwendet wird.

Die Ähnlichkeit der molekularen Strukturen von Glu und Gln macht es schwierig, beide Stoffe in der 3T MRS zu trennen und zu quantifizieren. Dennoch war die spektrale Auflösung und die Fit-Qualität unserer Daten mit CRLBs von $4\% \pm 1\%$ für Glu und $9\% \pm 2\%$ für Gln sehr gut, was darauf hindeutet, dass beide Resonanzen vernünftig unterschieden werden können (Wijtenburg & Knight-Scott, 2011).

4. 7. Schlussfolgerung und Ausblick

Diese Studie untersuchte GABA und Glu in der PI in Bezug auf die Schmerzsensibilität in HC und BPS Patientinnen.

Die vorliegende Arbeit konnte die Ergebnisse mehrerer BPS-Studien bestätigen, dass BPS Patientinnen bei identischen Schmerzreizen signifikant niedrigere Schmerzratings als HC aufweisen. BPS Patientinnen wiesen erhöhte GABA-Level in der PI auf im Vergleich zu HC. Die erhöhten GABA-Level bei BPS Patientinnen könnten eine erhöhte inhibitorische Neurotransmission widerspiegeln. Somit stehen unsere Ergebnisse im Einklang mit dem klinisch reduzierten akuten Schmerzempfinden. In der HC Gruppe gab es eine negative Korrelation zwischen dem Rating von schmerzhaften Stimuli verschiedener Modalitäten (mechanisch und thermisch) und GABA-Werten in der PI. Diese Korrelation fand sich in der BPS Gruppe nicht und deutet auf eine Alteration der Schmerzverarbeitung in der PI bei diesem Krankheitsbild hin.

Das reduzierte Schmerzempfinden ist eine bekannte Charakteristik des BPS und scheint mit dem SVV in Zusammenhang zu stehen. Patienten mit BPS leiden ebenfalls unter Emotionsdysregulationen. Die Insula ist neben der Schmerzverarbeitung auch ein wichtiger Ort für die Emotionsverarbeitung, weshalb sie in Zukunft auch weiterhin studiert werden sollte.

4. Diskussion

Wie in dieser Arbeit zusammengefasst untersuchten bereits zahlreiche MRS-Studien schmerzverarbeitende Bereiche wie die Insula in chronischen Schmerzsyndromen. Diese neurochemischen Veränderungen und Korrelationen zum Schmerzempfinden sind dennoch nur beschreibend. Es sollten verschiedene Methoden wie die fMRT, die Spektroskopie und mehrere Messungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten in allen Regionen der Pain Matrix kombiniert werden. Somit könnten in Zukunft kausale Zusammenhänge zwischen Änderungen in den Neurotransmitter-Leveln und der interindividuellen Schmerzsensibilität erforscht werden.

Zusammenfassung

Diese Arbeit befasst sich mit der Untersuchung der Konzentrationen der häufigsten exzitatorischen und inhibitorischen Neurotransmitter im Zentralnervensystem, Glutamat und GABA, in der posterioren Insula und deren Zusammenhang mit dem Schmerzempfinden bei Patientinnen mit Borderline Persönlichkeitsstörung und gesunden Kontrollen.

Die posteriore Insula als eine der Regionen, die am frühesten nozizeptiven Input empfängt und die meisten sensorischen Projektionen aus dem spinothalamischen Trakt erhält, ist eine Schlüsselregion für die Schmerzverarbeitung. In Tierexperimenten, bei gesunden Probanden und Patienten mit chronischen Schmerzsyndromen wurden Glutamat und GABA mittels Magnetresonanztomographie in der Inselrinde untersucht. Die Ergebnisse dieser Studien deuten auf erhöhte Glutamat- und/oder reduzierte GABA-Konzentrationen bei Schmerzpatienten hin. Patientinnen mit Borderline Persönlichkeitsstörung zeigen in multiplen Studien erhöhte Schmerzschwellen unabhängig von der Schmerzmodalität, aber keine somatosensorischen Defizite.

In Bezug auf diese Erkenntnisse wurden folgende Hypothesen formuliert:

1. Patientinnen mit Borderline Persönlichkeitsstörung haben ein reduziertes Schmerzempfinden im Vergleich zu gesunden Probandinnen
2. Patientinnen mit Borderline Persönlichkeitsstörung haben mehr GABA und weniger Glutamat in der posterioren Inselrinde als gesunde Probandinnen
3. Die Konzentration an GABA in der posterioren Insula bei Patientinnen mit Borderline Persönlichkeitsstörung und gesunden Probandinnen korreliert negativ mit ihrer Bewertung der definierten Schmerzreize
4. Die Konzentration an Glutamat in der posterioren Insula bei Patientinnen mit Borderline Persönlichkeitsstörung und gesunden Probandinnen korreliert positiv mit ihrer Bewertung der definierten Schmerzreize

Um diese Hypothesen zu prüfen wurden zuerst die Schmerzmessungen durchgeführt. Es wurden jeweils fünf verschiedene Intensitäten folgender Stimuli benutzt: Pinprick-, Blade- und Laser- sowie stumpfe Druck-Reize als nicht schmerzhafte Kontrollstimuli. Von allen Probanden wurde an einem zweiten Termin eine Magnetresonanztomographie der posterioren Insula erhoben.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit waren:

1. In Übereinstimmung mit vorgehenden Studien zeigten auch in dieser Studie Patientinnen mit Borderline Persönlichkeitsstörung für überschwellige Schmerzreize in allen gemessenen Schmerzmodalitäten signifikant niedrigere Schmerzratings als die gesunden Probandinnen.
2. Hypothesenkonform konnte bei den Patientinnen signifikant mehr GABA in der posterioren Insula als bei den Kontrollen nachgewiesen werden. Jedoch fand

sich kein signifikanter Unterschied in der Glutamat-Konzentration zwischen beiden Gruppen.

3. Die GABA-Konzentration korrelierte signifikant negativ oder auf Trendniveau, variierend für die unterschiedlichen Stimulus-Intensitäten, mit Schmerzratings für überschwellige Stimulusintensitäten (Pinprick, Blade, Laser) in der Kontrollgruppe. In der Borderline Gruppe gab es keine solche Korrelation.
4. Die Glutamat-Konzentration korrelierte signifikant positiv oder auf Trendniveau nur mit Schmerzratings für überschwellige Pinprick-Stimuli in der Kontrollgruppe. In der Borderline Gruppe korrelierte die Glutamat-Konzentration signifikant positiv oder auf Trendniveau nur mit den Laser-Ratings.

Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass die Neurotransmitter-Konzentrationen in der posterioren Insula mit der interindividuellen Schmerzempfindlichkeit verknüpft sind.

Die Patientinnen berichteten weniger Schmerzen und zeigten höhere GABA-Level in der posterioren Insula im Vergleich zur Kontrollgruppe. Dies könnte eine erhöhte inhibitorische Neurotransmission in dieser Region widerspiegeln. Diese Ergebnisse weisen in die gleiche Richtung wie die der Studien, bei denen Patienten mit chronischen Schmerzsyndromen verminderte Konzentrationen an GABA und/oder erhöhte Glutamat-Level im Vergleich zu Kontrollen hatten.

In der gesunden Gruppe gab es eine signifikante negative Korrelation oder einen Trend dazu zwischen den schmerzhaften Stimuli verschiedener Modalitäten (mechanisch und thermisch) und dem GABA-Level. Diese Korrelation fand sich in der Borderline Gruppe nicht. Dies deutet auf eine Alteration der Schmerzverarbeitung bei diesem Krankheitsbild hin, im Einklang mit dem klinisch charakteristischerweise reduzierten akuten Schmerzempfinden.

Es gab keinen signifikanten Unterschied im Glutamat-Level in der posterioren Insula zwischen den Gruppen. Doch wie bei GABA fand sich eine signifikante Korrelation zwischen dem Glutamat-Level mit überschwelligen Pinprick-Stimuli nur in der Kontrollgruppe, welche für Glutamat positiv ausgeprägt war. Innerhalb der Borderline Gruppe fand sich eine signifikante positive Korrelation zwischen dem Glutamat-Wert und den Schmerzratings für thermische Schmerzreize (Laser).

Die vorliegende Arbeit zeigt Korrelationen zwischen den Neurotransmitter-Levels und dem subjektiven Schmerzempfinden innerhalb der posterioren Insel. Diese Zusammenhänge sind aber nur beschreibend und ermöglichen keine kausalen Schlussfolgerungen. In Zukunft sollten verschiedene Methoden wie die funktionale Magnetresonanztomographie und mehrere Messungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Borderline Erkrankung kombiniert werden. Somit könnte eine präzisere Interpretation dieser Ergebnisse ermöglicht werden und die Pathogenese der veränderten Schmerzwahrnehmung in der Borderline Persönlichkeitsstörung besser verstanden werden.

Literaturverzeichnis

- (APA), A. P. A. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)*
- (APA), A. P. A. (Ed.) (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition (DSM-IV)*.
- Abeles, A. M., Pillinger, M. H., Solitar, B. M., & Abeles, M. (2007). Narrative review: the pathophysiology of fibromyalgia. *Ann Intern Med*, *146*(10), 726-734.
- Aguila, M. R., Rebbeck, T., Leaver, A. M., Lagopoulos, J., Brennan, P. C., Hubscher, M., & Refshauge, K. M. (2016). The Association between Clinical Characteristics of Migraine and Brain GABA Levels: an Exploratory Study. *J Pain*. doi:10.1016/j.jpain.2016.06.008
- Apkarian, A. V., Bushnell, M. C., Treede, R. D., & Zubieta, J. K. (2005). Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain*, *9*(4), 463-484. doi:10.1016/j.ejpain.2004.11.001
- Armand W. Loranger, P. (1997). *IPDE, International Personality Disorder Examination*: PAR, Psychological Assessment Resources, Inc.
- Aufhaus, E. (2011). *GABA im anterioren cingulären Kortex - Untersuchung der inhibitorischen Neurotransmission durch Magnetresonanztomographie*. Universität Heidelberg.
- Aufhaus, E., Weber-Fahr, W., Sack, M., Tunc-Skarka, N., Oberthuer, G., Hoerst, M., . . . Ende, G. (2013). Absence of changes in GABA concentrations with age and gender in the human anterior cingulate cortex: a MEGA-PRESS study with symmetric editing pulse frequencies for macromolecule suppression. *Magn Reson Med*, *69*(2), 317-320. doi:10.1002/mrm.24257
- Bastuji, H., Frot, M., Perchet, C., Magnin, M., & Garcia-Larrea, L. (2016). Pain networks from the inside: Spatiotemporal analysis of brain responses leading from nociception to conscious perception. *Hum Brain Mapp*. doi:10.1002/hbm.23310
- Baumgartner, U., Iannetti, G. D., Zambreanu, L., Stoeter, P., Treede, R. D., & Tracey, I. (2010). Multiple somatotopic representations of heat and mechanical pain in the operculo-insular cortex: a high-resolution fMRI study. *J Neurophysiol*, *104*(5), 2863-2872. doi:10.1152/jn.00253.2010
- Belelli, D., Harrison, N. L., Maguire, J., Macdonald, R. L., Walker, M. C., & Cope, D. W. (2009). Extrasynaptic GABA_A receptors: form, pharmacology, and function. *J Neurosci*, *29*(41), 12757-12763. doi:10.1523/JNEUROSCI.3340-09.2009
- Bohus, M., Limberger, M., Ebner, U., Glocker, F. X., Schwarz, B., Wernz, M., & Lieb, K. (2000). Pain perception during self-reported distress and calmness in patients with borderline personality disorder and self-mutilating behavior. *Psychiatry Res*, *95*(3), 251-260.
- Bornhovd, K., Quante, M., Glauche, V., Bromm, B., Weiller, C., & Buchel, C. (2002). Painful stimuli evoke different stimulus-response functions in the amygdala, prefrontal, insula and somatosensory cortex: a single-trial fMRI study. *Brain*, *125*(Pt 6), 1326-1336.
- Brooks, J. C., & Tracey, I. (2007). The insula: a multidimensional integration site for pain. *Pain*, *128*(1-2), 1-2. doi:10.1016/j.pain.2006.12.025
- Cerliani, L., Thomas, R. M., Jbabdi, S., Siero, J. C., Nanetti, L., Crippa, A., . . . Keysers, C. (2012). Probabilistic tractography recovers a rostrocaudal trajectory of connectivity

- variability in the human insular cortex. *Hum Brain Mapp*, 33(9), 2005-2034.
doi:10.1002/hbm.21338
- Chang, L., Munsaka, S. M., Kraft-Terry, S., & Ernst, T. (2013). Magnetic resonance spectroscopy to assess neuroinflammation and neuropathic pain. *J Neuroimmune Pharmacol*, 8(3), 576-593. doi:10.1007/s11481-013-9460-x
- Corli, O., Roma, G., Bacchini, M., Battagliarin, G., Di Piazza, D., Brambilla, C., & Grossi, E. (1984). Double-blind placebo-controlled trial of baclofen, alone and in combination, in patients undergoing voluntary abortion. *Clin Ther*, 6(6), 800-807.
- Ducasse, D., Courtet, P., & Olie, E. (2014). Physical and social pains in borderline disorder and neuroanatomical correlates: a systematic review. *Curr Psychiatry Rep*, 16(5), 443. doi:10.1007/s11920-014-0443-2
- Dum, R. P., Levinthal, D. J., & Strick, P. L. (2009). The spinothalamic system targets motor and sensory areas in the cerebral cortex of monkeys. *J Neurosci*, 29(45), 14223-14235. doi:10.1523/JNEUROSCI.3398-09.2009
- Ende, G. (2004). *In vivo H-Magnet-Resonanz-Spektroskopische-Bildgebung des Gehirns: Anwendung in der psychiatrischen Forschung.* (Kumulative Habilitationsschrift), Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg.
- Ende, G. (2015). Proton Magnetic Resonance Spectroscopy: Relevance of Glutamate and GABA to Neuropsychology. *Neuropsychol Rev*, 25(3), 315-325. doi:10.1007/s11065-015-9295-8
- Ende, G., Cackowski, S., Van Eijk, J., Sack, M., Demirakca, T., Kleindienst, N., . . . Schmahl, C. (2016). Impulsivity and Aggression in Female BPD and ADHD Patients: Association with ACC Glutamate and GABA Concentrations. *Neuropsychopharmacology*, 41(2), 410-418. doi:10.1038/npp.2015.153
- Foerster, B. R., Nascimento, T. D., DeBoer, M., Bender, M. A., Rice, I. C., Truong, D. Q., . . . DaSilva, A. F. (2015). Excitatory and inhibitory brain metabolites as targets of motor cortex transcranial direct current stimulation therapy and predictors of its efficacy in fibromyalgia. *Arthritis Rheumatol*, 67(2), 576-581. doi:10.1002/art.38945
- Foerster, B. R., Petrou, M., Edden, R. A., Sundgren, P. C., Schmidt-Wilcke, T., Lowe, S. E., . . . Harris, R. E. (2012). Reduced insular gamma-aminobutyric acid in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, 64(2), 579-583. doi:10.1002/art.33339
- Frankenburg, F. R., & Zanarini, M. C. (2011). Relationship between cumulative BMI and symptomatic, psychosocial, and medical outcomes in patients with borderline personality disorder. *J Pers Disord*, 25(4), 421-431. doi:10.1521/pedi.2011.25.4.421
- Frot, M., Faillenot, I., & Mauguiere, F. (2014). Processing of nociceptive input from posterior to anterior insula in humans. *Hum Brain Mapp*. doi:10.1002/hbm.22565
- Frot, M., Magnin, M., Mauguiere, F., & Garcia-Larrea, L. (2007). Human SII and posterior insula differently encode thermal laser stimuli. *Cereb Cortex*, 17(3), 610-620. doi:10.1093/cercor/bhk007
- Frot, M., Rambaud, L., Guenot, M., & Mauguiere, F. (1999). Intracortical recordings of early pain-related CO₂-laser evoked potentials in the human second somatosensory (SII) area. *Clin Neurophysiol*, 110(1), 133-145.
- Fydrich, H.-U. W. M. Z. T. (Ed.) (1997). *SKID, Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV, Achse I und II*: Hogrefe, Verlag für Psychologie, Göttingen, Bern, Toronto, Seattle.
- Gao, F., Edden, R. A., Li, M., Puts, N. A., Wang, G., Liu, C., . . . Barker, P. B. (2013). Edited magnetic resonance spectroscopy detects an age-related decline in brain GABA levels. *Neuroimage*, 78, 75-82. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.04.012

- Garcia-Larrea, L., & Peyron, R. (2013). Pain matrices and neuropathic pain matrices: a review. *Pain, 154 Suppl 1*, S29-43. doi:10.1016/j.pain.2013.09.001
- Goudet, C., Magnaghi, V., Landry, M., Nagy, F., Gereau, R. W. t., & Pin, J. P. (2009). Metabotropic receptors for glutamate and GABA in pain. *Brain Res Rev, 60(1)*, 43-56. doi:10.1016/j.brainresrev.2008.12.007
- Graaf, R. d. (2007). *In Vivo NMR Spectroscopy: Principles and Techniques* (Wiley Ed. Second Edition ed.).
- Grachev, I. D., Fredrickson, B. E., & Apkarian, A. V. (2000). Abnormal brain chemistry in chronic back pain: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Pain, 89(1)*, 7-18.
- Graeve, H. M. (Ed.) (2014). *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie*: Springer.
- Grant, B. F., Chou, S. P., Goldstein, R. B., Huang, B., Stinson, F. S., Saha, T. D., . . . Ruan, W. J. (2008). Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV borderline personality disorder: results from the Wave 2 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry, 69(4)*, 533-545.
- Gruetter, R. (1993). Automatic, localized in vivo adjustment of all first- and second-order shim coils. *Magn Reson Med, 29(6)*, 804-811.
- Gussev, A., Rzanny, R., Gullmar, D., Scholle, H. C., & Reichenbach, J. R. (2011). 1H-MR spectroscopic detection of metabolic changes in pain processing brain regions in the presence of non-specific chronic low back pain. *Neuroimage, 54(2)*, 1315-1323. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.09.039
- Harper, D. E., Ichesco, E., Schrepf, A., Halvorson, M., Puiu, T., Clauw, D. J., . . . Network, M. R. (2018). Relationships between brain metabolite levels, functional connectivity, and negative mood in urologic chronic pelvic pain syndrome patients compared to controls: A MAPP research network study. *Neuroimage Clin, 17*, 570-578. doi:10.1016/j.nicl.2017.11.014
- Harris, R. E., & Clauw, D. J. (2012). Imaging central neurochemical alterations in chronic pain with proton magnetic resonance spectroscopy. *Neurosci Lett, 520(2)*, 192-196. doi:10.1016/j.neulet.2012.03.042
- Harris, R. E., Sundgren, P. C., Craig, A. D., Kirshenbaum, E., Sen, A., Napadow, V., & Clauw, D. J. (2009). Elevated insular glutamate in fibromyalgia is associated with experimental pain. *Arthritis Rheum, 60(10)*, 3146-3152. doi:10.1002/art.24849
- Harris, R. E., Sundgren, P. C., Pang, Y., Hsu, M., Petrou, M., Kim, S. H., . . . Clauw, D. J. (2008). Dynamic levels of glutamate within the insula are associated with improvements in multiple pain domains in fibromyalgia. *Arthritis Rheum, 58(3)*, 903-907. doi:10.1002/art.23223
- Hein, G., & Singer, T. (2008). I feel how you feel but not always: the empathic brain and its modulation. *Curr Opin Neurobiol, 18(2)*, 153-158. doi:10.1016/j.conb.2008.07.012
- Henry, P. G., Dautry, C., Hantraye, P., & Bloch, G. (2001). Brain GABA editing without macromolecule contamination. *Magn Reson Med, 45(3)*, 517-520.
- Hoerst, M., Weber-Fahr, W., Tunc-Skarka, N., Ruf, M., Bohus, M., Schmahl, C., & Ende, G. (2010). Correlation of glutamate levels in the anterior cingulate cortex with self-reported impulsivity in patients with borderline personality disorder and healthy controls. *Arch Gen Psychiatry, 67(9)*, 946-954. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.93
- Iannetti, G. D., & Mouraux, A. (2010). From the neuromatrix to the pain matrix (and back). *Exp Brain Res, 205(1)*, 1-12. doi:10.1007/s00221-010-2340-1

- Iannetti, G. D., Zambreanu, L., Cruccu, G., & Tracey, I. (2005). Operculoinsular cortex encodes pain intensity at the earliest stages of cortical processing as indicated by amplitude of laser-evoked potentials in humans. *Neuroscience*, *131*(1), 199-208. doi:10.1016/j.neuroscience.2004.10.035
- Isnard, J., Magnin, M., Jung, J., Mauguiere, F., & Garcia-Larrea, L. (2011). Does the insula tell our brain that we are in pain? *Pain*, *152*(4), 946-951. doi:10.1016/j.pain.2010.12.025
- Jasmin, L., Rabkin, S. D., Granato, A., Boudah, A., & Ohara, P. T. (2003). Analgesia and hyperalgesia from GABA-mediated modulation of the cerebral cortex. *Nature*, *424*(6946), 316-320. doi:10.1038/nature01808
- kfo256. Klinische Forschergruppe, Mechanismen der gestörten Emotionsverarbeitung bei der Borderline Persönlichkeitsstörung. Retrieved from <http://www.kfo256.de/>
- Kleindienst, N., Bohus, M., Ludascher, P., Limberger, M. F., Kuenkele, K., Ebner-Priemer, U. W., . . . Schmahl, C. (2008). Motives for nonsuicidal self-injury among women with borderline personality disorder. *J Nerv Ment Dis*, *196*(3), 230-236. doi:10.1097/NMD.0b013e3181663026
- Klossika, I., Flor, H., Kamping, S., Bleichhardt, G., Trautmann, N., Treede, R. D., . . . Schmahl, C. (2006). Emotional modulation of pain: a clinical perspective. *Pain*, *124*(3), 264-268. doi:10.1016/j.pain.2006.08.007
- Koenig, J., Thayer, J. F., & Kaess, M. (2016). A meta-analysis on pain sensitivity in self-injury. *Psychol Med*, *46*(8), 1597-1612. doi:10.1017/S0033291716000301
- Kurth, F., Eickhoff, S. B., Schleicher, A., Hoemke, L., Zilles, K., & Amunts, K. (2010). Cytoarchitecture and probabilistic maps of the human posterior insular cortex. *Cereb Cortex*, *20*(6), 1448-1461. doi:10.1093/cercor/bhp208
- Kurth, F., Zilles, K., Fox, P. T., Laird, A. R., & Eickhoff, S. B. (2010). A link between the systems: functional differentiation and integration within the human insula revealed by meta-analysis. *Brain Struct Funct*, *214*(5-6), 519-534. doi:10.1007/s00429-010-0255-z
- Leichsenring, F., Leibing, E., Kruse, J., New, A. S., & Leweke, F. (2011). Borderline personality disorder. *Lancet*, *377*(9759), 74-84. doi:10.1016/S0140-6736(10)61422-5
- Ludascher, P., Bohus, M., Lieb, K., Philipsen, A., Jochims, A., & Schmahl, C. (2007). Elevated pain thresholds correlate with dissociation and aversive arousal in patients with borderline personality disorder. *Psychiatry Res*, *149*(1-3), 291-296. doi:10.1016/j.psychres.2005.04.009
- Ludascher, P., Greffrath, W., Schmahl, C., Kleindienst, N., Kraus, A., Baumgartner, U., . . . Bohus, M. (2009). A cross-sectional investigation of discontinuation of self-injury and normalizing pain perception in patients with borderline personality disorder. *Acta Psychiatr Scand*, *120*(1), 62-70. doi:10.1111/j.1600-0447.2008.01335.x
- Ludascher, P., von Kalckreuth, C., Parzer, P., Kaess, M., Resch, F., Bohus, M., . . . Brunner, R. (2014). Pain perception in female adolescents with borderline personality disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. doi:10.1007/s00787-014-0585-0
- Ludascher, P., von Kalckreuth, C., Parzer, P., Kaess, M., Resch, F., Bohus, M., . . . Brunner, R. (2015). Pain perception in female adolescents with borderline personality disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, *24*(3), 351-357. doi:10.1007/s00787-014-0585-0
- Mader, I., Seeger, U., Karitzky, J., Erb, M., Schick, F., & Klose, U. (2002). Proton magnetic resonance spectroscopy with metabolite nulling reveals regional differences of macromolecules in normal human brain. *J Magn Reson Imaging*, *16*(5), 538-546. doi:10.1002/jmri.10190

- Magerl, W., Burkart, D., Fernandez, A., Schmidt, L. G., & Treede, R. D. (2012). Persistent antinociception through repeated self-injury in patients with borderline personality disorder. *Pain*, *153*(3), 575-584. doi:10.1016/j.pain.2011.11.021
- Martin, D. L., & Rimvall, K. (1993). Regulation of gamma-aminobutyric acid synthesis in the brain. *J Neurochem*, *60*(2), 395-407.
- Mazzola, L., Isnard, J., & Mauguiere, F. (2006). Somatosensory and pain responses to stimulation of the second somatosensory area (SII) in humans. A comparison with SI and insular responses. *Cereb Cortex*, *16*(7), 960-968. doi:10.1093/cercor/bhj038
- Mazzola, L., Isnard, J., Peyron, R., & Mauguiere, F. (2012). Stimulation of the human cortex and the experience of pain: Wilder Penfield's observations revisited. *Brain*, *135*(Pt 2), 631-640. doi:10.1093/brain/awr265
- Mesulam, M. M., & Mufson, E. J. (1982). Insula of the old world monkey. I. Architectonics in the insulo-orbito-temporal component of the paralimbic brain. *J Comp Neurol*, *212*(1), 1-22. doi:10.1002/cne.902120102
- Modi, S., Rana, P., Kaur, P., Rani, N., & Khushu, S. (2014). Glutamate level in anterior cingulate predicts anxiety in healthy humans: a magnetic resonance spectroscopy study. *Psychiatry Res*, *224*(1), 34-41. doi:10.1016/j.psychres.2014.03.001
- Naoum, J., Reitz, S., Krause-Utz, A., Kleindienst, N., Willis, F., Kuniss, S., . . . Schmahl, C. (2016). The role of seeing blood in non-suicidal self-injury in female patients with borderline personality disorder. *Psychiatry Res*, *246*, 676-682. doi:10.1016/j.psychres.2016.10.066
- Niedtfeld, I., Schmitt, R., Winter, D., Bohus, M., Schmahl, C., & Herpertz, S. C. (2017). Pain-mediated affect regulation is reduced after dialectical behavior therapy in borderline personality disorder: a longitudinal fMRI study. *Soc Cogn Affect Neurosci*, *12*(5), 739-747. doi:10.1093/scan/nsw183
- Ostrowsky, K., Magnin, M., Ryvlin, P., Isnard, J., Guenot, M., & Mauguiere, F. (2002). Representation of pain and somatic sensation in the human insula: a study of responses to direct electrical cortical stimulation. *Cereb Cortex*, *12*(4), 376-385.
- Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. (1979). *Pain*, *6*(3), 249.
- Patel, S., Naeem, S., Kesingland, A., Froestl, W., Capogna, M., Urban, L., & Fox, A. (2001). The effects of GABA(B) agonists and gabapentin on mechanical hyperalgesia in models of neuropathic and inflammatory pain in the rat. *Pain*, *90*(3), 217-226.
- Pavony, M. T., & Lenzenweger, M. F. (2014). Somatosensory processing and borderline personality disorder: pain perception and a signal detection analysis of proprioception and exteroceptive sensitivity. *Personal Disord*, *5*(2), 164-171. doi:10.1037/per0000017
- Petrou, M., Pop-Busui, R., Foerster, B. R., Edden, R. A., Callaghan, B. C., Harte, S. E., . . . Feldman, E. L. (2012). Altered excitation-inhibition balance in the brain of patients with diabetic neuropathy. *Acad Radiol*, *19*(5), 607-612. doi:10.1016/j.acra.2012.02.004
- Peyron, R., Laurent, B., & Garcia-Larrea, L. (2000). Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiol Clin*, *30*(5), 263-288.
- Provencher, S. W. (1993). Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra. *Magn Reson Med*, *30*(6), 672-679.
- Puts, N. A., Edden, R. A., Evans, C. J., McGlone, F., & McGonigle, D. J. (2011). Regionally specific human GABA concentration correlates with tactile discrimination thresholds. *J Neurosci*, *31*(46), 16556-16560. doi:10.1523/JNEUROSCI.4489-11.2011

- Putz, R. P., R. (Ed.) (2007). *Sobotta - Der komplette Atlas der Anatomie des Menschen in einem Band*: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH.
- Rainer Klinke, H.-C. P., Armin Kurtz, Stefan Silbernagl. (2009). *Physiologie*.
- Ramadan, S., Lin, A., & Stanwell, P. (2013). Glutamate and glutamine: a review of in vivo MRS in the human brain. *NMR Biomed*, *26*(12), 1630-1646. doi:10.1002/nbm.3045
- Reitz, S., Kluetsch, R., Niedtfeld, I., Knorz, T., Lis, S., Paret, C., . . . Schmahl, C. (2015). Incision and stress regulation in borderline personality disorder: neurobiological mechanisms of self-injurious behaviour. *Br J Psychiatry*, *207*(2), 165-172. doi:10.1192/bjp.bp.114.153379
- Rolke, R., Baron, R., Maier, C., Tolle, T. R., Treede, R. D., Beyer, A., . . . Wasserka, B. (2006). Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain*, *123*(3), 231-243. doi:10.1016/j.pain.2006.01.041
- Rolke, R., Magerl, W., Campbell, K. A., Schalber, C., Caspari, S., Birklein, F., & Treede, R. D. (2006). Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *Eur J Pain*, *10*(1), 77-88. doi:10.1016/j.ejpain.2005.02.003
- Rosso, I. M., Weiner, M. R., Crowley, D. J., Silveri, M. M., Rauch, S. L., & Jensen, J. E. (2014). Insula and anterior cingulate GABA levels in posttraumatic stress disorder: preliminary findings using magnetic resonance spectroscopy. *Depress Anxiety*, *31*(2), 115-123. doi:10.1002/da.22155
- Sack, M. (2016). *reFreCS: a fully automated retrospective frequency correction for spectroscopic data*. Paper presented at the ISMRM, Lake Constance, Germany.
- Schmahl, C., Bohus, M., Esposito, F., Treede, R. D., Di Salle, F., Greffrath, W., . . . Seifritz, E. (2006). Neural correlates of antinociception in borderline personality disorder. *Arch Gen Psychiatry*, *63*(6), 659-667. doi:10.1001/archpsyc.63.6.659
- Schmahl, C., Greffrath, W., Baumgartner, U., Schlereth, T., Magerl, W., Philipsen, A., . . . Treede, R. D. (2004). Differential nociceptive deficits in patients with borderline personality disorder and self-injurious behavior: laser-evoked potentials, spatial discrimination of noxious stimuli, and pain ratings. *Pain*, *110*(1-2), 470-479. doi:10.1016/j.pain.2004.04.035
- Schmahl, C., Meinzer, M., Zeuch, A., Fichter, M., Cebulla, M., Kleindienst, N., . . . Bohus, M. (2010). Pain sensitivity is reduced in borderline personality disorder, but not in posttraumatic stress disorder and bulimia nervosa. *World J Biol Psychiatry*, *11*(2 Pt 2), 364-371. doi:10.3109/15622970701849952
- Shabes, P., Schloss, N., Magerl, W., Schmahl, C., Treede, R. D., & Baumgartner, U. (2016). A novel human surrogate model of noninjurious sharp mechanical pain. *Pain*, *157*(1), 214-224. doi:10.1097/j.pain.0000000000000352
- Singer, T., Seymour, B., O'Doherty, J., Kaube, H., Dolan, R. J., & Frith, C. D. (2004). Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science*, *303*(5661), 1157-1162. doi:10.1126/science.1093535
- Skodol, A. E., Gunderson, J. G., Shea, M. T., McGlashan, T. H., Morey, L. C., Sanislow, C. A., . . . Stout, R. L. (2005). The Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study (CLPS): overview and implications. *J Pers Disord*, *19*(5), 487-504. doi:10.1521/pedi.2005.19.5.487
- Spaeth, M., Alegre, C., Perrot, S., Wang, Y., Guinta, D. R., Alvarez-Horine, S., . . . Sodium Oxybate Fibromyalgia Study, G. (2013). Long-term tolerability and maintenance of therapeutic response to sodium oxybate in an open-label extension study in patients with fibromyalgia. *Arthritis Res Ther*, *15*(6), R185. doi:10.1186/ar4375

- Stagg, C. J., Bachtiar, V., & Johansen-Berg, H. (2011). What are we measuring with GABA magnetic resonance spectroscopy? *Commun Integr Biol*, 4(5), 573-575. doi:10.4161/cib.4.5.16213
- Stanley, B., Sher, L., Wilson, S., Ekman, R., Huang, Y. Y., & Mann, J. J. (2010). Non-suicidal self-injurious behavior, endogenous opioids and monoamine neurotransmitters. *J Affect Disord*, 124(1-2), 134-140. doi:10.1016/j.jad.2009.10.028
- Stanley, B., & Siever, L. J. (2010). The interpersonal dimension of borderline personality disorder: toward a neuropeptide model. *Am J Psychiatry*, 167(1), 24-39. doi:10.1176/appi.ajp.2009.09050744
- Stefan, D., Cesare, F. D., Andrasescu, A., Popa, E., Lazariev, A., Vescovo, E., . . . Graveron-Demilly, D. (2009). Quantitation of magnetic resonance spectroscopy signals: the jMRUI software package. *Measurement Science and Technology*, 20(10), 104035.
- Sumner, P., Edden, R. A., Bompas, A., Evans, C. J., & Singh, K. D. (2010). More GABA, less distraction: a neurochemical predictor of motor decision speed. *Nat Neurosci*, 13(7), 825-827. doi:10.1038/nn.2559
- Trepel, M. (2015). *Neuroanatomie, Struktur und Funktion* (U. F. Elsevier Ed. 6. Auflage ed.).
- Trull, T. J., Jahng, S., Tomko, R. L., Wood, P. K., & Sher, K. J. (2010). Revised NESARC personality disorder diagnoses: gender, prevalence, and comorbidity with substance dependence disorders. *J Pers Disord*, 24(4), 412-426. doi:10.1521/pedi.2010.24.4.412
- Vanhamme, L., Van Huffel, S., Van Hecke, P., & van Ormondt, D. (1999). Time-domain quantification of series of biomedical magnetic resonance spectroscopy signals. *J Magn Reson*, 140(1), 120-130. doi:10.1006/jmre.1999.1835
- Wang, Q., Zhang, Z., Dong, F., Chen, L., Zheng, L., Guo, X., & Li, J. (2014). Anterior insula GABA levels correlate with emotional aspects of empathy: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *PLoS One*, 9(11), e113845. doi:10.1371/journal.pone.0113845
- Watson, C. J. (2016). Insular balance of glutamatergic and GABAergic signaling modulates pain processing. *Pain*. doi:10.1097/j.pain.0000000000000615
- Weber-Fahr, W., Ende, G., Braus, D. F., Bachert, P., Soher, B. J., Henn, F. A., & Buchel, C. (2002). A fully automated method for tissue segmentation and CSF-correction of proton MRSI metabolites corroborates abnormal hippocampal NAA in schizophrenia. *Neuroimage*, 16(1), 49-60. doi:10.1006/nimg.2002.1057
- Wijtenburg, S. A., & Knight-Scott, J. (2011). Reconstructing very short TE phase rotation spectral data collected with multichannel phased-array coils at 3 T. *Magn Reson Imaging*, 29(7), 937-942. doi:10.1016/j.mri.2011.03.005
- Willis, F., Kuniss, S., Kleindienst, N., Naoum, J., Reitz, S., Boll, S., . . . Schmahl, C. (2017). The role of nociceptive input and tissue injury on stress regulation in borderline personality disorder. *Pain*, 158(3), 479-487. doi:10.1097/j.pain.0000000000000787
- Zanarini, M. C., Frankenburg, F. R., Reich, D. B., Fitzmaurice, G., Weinberg, I., & Gunderson, J. G. (2008). The 10-year course of physically self-destructive acts reported by borderline patients and axis II comparison subjects. *Acta Psychiatr Scand*, 117(3), 177-184. doi:10.1111/j.1600-0447.2008.01155.x
- Zunhammer, M., Schweizer, L. M., Witte, V., Harris, R. E., Bingel, U., & Schmidt-Wilcke, T. (2016). Combined glutamate and glutamine levels in pain-processing brain regions are associated with individual pain sensitivity. *Pain*, 157(10), 2248-2256. doi:10.1097/j.pain.0000000000000634

Teile dieser Arbeit wurden publiziert und als Postervorträge auf Fachkongressen präsentiert:

Originalpublikation:

Thiaucourt, M., Shabes, P., Schloss, N., Sack, M., Baumgartner, U., Schmahl, C., & Ende, G. (2017). Posterior insular GABA levels inversely correlate with the intensity of experimental mechanical pain in healthy subjects. *Neuroscience*. doi:10.1016/j.neuroscience.2017.09.043

Postervorträge:

Thiaucourt, M.; Shabes, P.; Schloss, N.; Sack, M.; Baumgärtner, U.; Schmahl, C.; Ende, G. (2016). *Borderlinepatienten haben erhöhte GABA-Level in der posterioren Insula - Korrelation zwischen Schmerzsensibilität und GABA-Level in der Posterioren Insula mittels in vivo Magnet-Resonanz-Spektroskopie bei Patientinnen mit Borderline-Persönlichkeitsstörung und gesunden Probandinnen*. Poster presented at the DGPPN Kongress 2016, Berlin.

Thiaucourt, M.; Shabes, P.; Schloss, N.; Sack, M.; Baumgärtner, U.; Schmahl, C.; Ende, G. (2017). *The subjective intensity of pain in healthy subjects is inversely correlated with posterior insular GABA levels*. Poster presented at the ISMRM 25th Annual Meeting & Exhibition, Honolulu, HI, USA.

Tabellarischer Anhang

A. Allgemeines Datenblatt

DATENBLATT SPEKTROSKOPIEMESSUNGEN

ZI-NUMMER	(wird intern ausgefüllt)
STATUS	PATIENT <input type="checkbox"/> PROBAND <input type="checkbox"/>
UNTERSUCHUNGSCODE	
GEBURTSDATUM	

GESCHLECHT	
GEWICHT	
KÖRPERGRÖßE	
HÄNDIGKEIT	RE. <input type="checkbox"/> LI. <input type="checkbox"/> Beidh. <input type="checkbox"/> umgelernt. <input type="checkbox"/>
FAMILIENSTAND	
SCHULJAHRE /ABSCHLUSS	
BERUF oder BERUFSSABSCHLUSS	
PSYCHIATR. ERKR. I. D. FAMILIE	
BERUF DER ELTERN: VATER MUTTER	

ALTER BEI ERSTER DIAGNOSE	
ALKOHOLKONSUM (Menge/Zeiteinheit)	
NIKOTINKONSUM (Menge/Zeiteinheit)	
DROGENKONSUM (Menge/Zeiteinheit)	
MEDIKAMENTE	

UNTERSUCHUNGSCODE (Spek)	
UNTERSUCHUNGSDATUM	
MEDIZINISCHE STUDIE	
MTA	
SPEICHERORT MESSUNG	hobbes/daten/_NI/... bzw.

SVV Checkliste

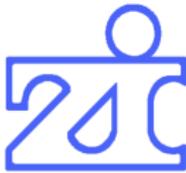
	letzter Monat (Anzahl der SVV)		Monat -2		Monat -3		Monat -4		Monat -5		Monat -6		Monat -7		Monat -8		Monat -9		Monat -10		Monat -11		Monat -12			
	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein		
8. sich selbst schlagen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Strangulieren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Kratzen mit Bluten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Haut abziehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Haare ausreißen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Drogen & Medikamente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Andere, noch nicht genannte Methode	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

C. Protokoll zur Schmerzdatenerhebung

Datum:		VP:		rechts/links		Händigkeit:	
		Alter:				R / L	
pinprick							
128		64		32		256	
64		512		256		128	
256		32		512		64	
512		256		128		32	
32		128		64		512	
blade							
1024		512		256		2048	
512		4096		2048		1024	
2048		256		4096		512	
4096		2048		1024		256	
256		1024		512		4096	
Kugel							
1024		512		256		2048	
512		4096		2048		1024	
2048		256		4096		512	
4096		2048		1024		256	
256		1024		512		4096	
Hitze							
13		12		11		14	
12		15		14		13	
14		11		15		12	
15		14		13		11	
11		13		12		15	

D. Aufklärung für die MRT-Messung

Version 07/2013



Zentralinstitut für Seelische Gesundheit ALLGEMEINES INFORMATIONSBLAATT KERNSPINTOMOGRAPHISCHE FORSCHUNG:

Lieber Patient, lieber Proband,

die Kernspintomographie benutzt Radiowellen (anstelle von Röntgenstrahlen oder radioaktiven Kontrastmitteln) zur Abbildung des Gehirns. Dazu ist es notwendig, dass Sie sich im Magnetfeld des Kernspintomographen befinden. Es wird eine spezielle Kopfspule benutzt, in die Sie Ihren Kopf legen. Die von der Kopfspule empfangenen Signale werden im Computer weiterverarbeitet und zur Erstellung von Schnittbildern verwendet. Diese Technik wird weltweit bereits seit über 20 Jahren eingesetzt. Bei sachgemäßer Durchführung sind **keine gesundheitlichen Gefahren oder Risiken** zu erwarten. In Einzelfällen kann es aber zu einer Beeinträchtigung des subjektiven Wohlbefindens kommen, z.B. durch das Auftreten von Angstsymptomen. Während der Untersuchung stehen Sie durchgängig optisch und akustisch (über Lautsprecher und Mikrofon) mit dem Untersucher in Verbindung. Sie bekommen keine Spritzen, Kontrastmittel, Tabletten o.ä. verabreicht.

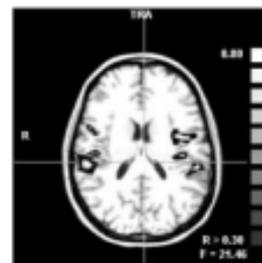
Sie können die Untersuchung im Bedarfsfall jederzeit mit einem Signalknopf abbrechen.

Untersuchungsablauf

Die Untersuchung wird mit einem 3-Tesla Ganzkörper-Kernspintomographen durchgeführt. Sie liegen auf einer beweglichen Liege, mit der Sie in einen röhrenförmigen Magneten hineingefahren werden. Bei der Untersuchung treten Klopfgeräusche auf, die auf elektromagnetischen Schaltvorgängen beruhen. Während der Messung sollten Sie ruhig und entspannt liegen und insbesondere den Kopf nicht bewegen. Die Untersuchung im Tomographen dauert zwischen 30 und 60 Minuten.

Geplante Untersuchungen:

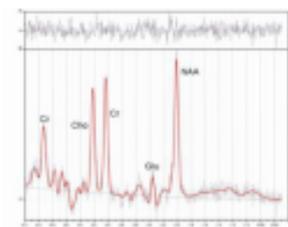
Funktionelle Kernspintomographie



Die bei Ihnen geplante Untersuchung ermöglicht die bildliche Darstellung von funktionellen Zentren des Gehirns. Hierzu werden abwechselnd Bilderserien in Ruhe und während der Ausführung einer

Aktivierungsaufgabe (z.B. visuelle Reize) aufgenommen. Die Aktivierungsaufgabe wird Ihnen vor der Untersuchung ausführlich erläutert.

MR-Spektroskopie



Die bei Ihnen geplante Untersuchung ermöglicht einen Einblick in die Biochemie und den Stoffwechsel des Gehirns.

Volumetrie und / oder DTI



Die bei Ihnen geplante Untersuchung ermöglicht eine sehr detaillierte bildliche Darstellung und strukturelle Analyse aller Teile des Gehirns.

Mögliche Komplikationen

Obwohl die Kernspintomographie als risikoarmes Routineverfahren angesehen wird, kann es in **Einzelfällen** zu folgenden Komplikationen kommen:

- Hautreizungen bis hin zu Verbrennungen, durch metallhaltige Farbstoffe in Make-up oder Tätowierungen.
- Leichte bis mäßige Kopfschmerzen klingen meist von selbst wieder ab.
- **Sehr selten:** im geschlossenen Kernspintomographen kann erstmals eine noch unbekannt Furcht vor engen Räumen (Klaustrophobie) offenkundig werden und fortan immer wieder auftreten.
- **Extrem selten:** Ohrengeräusche (Tinnitus), die in der Regel nach der Untersuchung wieder verschwinden, extrem selten aber auch bleiben können.

Im Falle des Auftretens irgendwelcher Nebenwirkungen oder plötzlichen Unwohlseins teilen Sie dies bitte dem Versuchsleiter umgehend mit.

Diagnostik

Es handelt sich nur um eine klinische Untersuchung mit sehr begrenzter Fragestellung, aus der sich kein Arzt/Patientenverhältnis ergibt. Somit wird eine weitergehende Befunderhebung nicht erfolgen. Es kann daher das Vorliegen einer krankhaften Veränderung an Ihrem Gehirn durch diese Untersuchung nicht ausgeschlossen werden.

Andererseits können sich in seltenen Fällen dennoch zufällig Hinweise auf eine solche Veränderung ergeben. In diesem Fall werden Ihre Bilder von einem Neuroradiologen beurteilt. Falls dieser den Verdacht auf eine krankhafte Veränderung bestätigt, werden wir Sie darüber informieren und Ihnen nahe legen, den Befund durch Ihren Hausarzt klären zu lassen. Mit Ihrer Unterschrift erklären Sie sich mit diesem Vorgehen einverstanden.

Hinweis: Bei Erkrankungen, für die es derzeit keine befriedigende Therapie gibt, kann das Wissen um eine krankhafte Veränderung im Gehirn psychisch belastend sein, oder auch finanzielle Nachteile (z.B. gegenüber Versicherungen) mit sich bringen.

Bitte beachten Sie:

Bei der Untersuchung dürfen Sie keine metallischen Gegenstände mit sich führen, da es sonst zu Unfällen durch sich bewegende oder sich erhitzende Metallteile kommen kann. Gleichzeitig ist zu beachten, dass Uhren, Mobiltelefone und Scheckkarten durch das

starke Magnetfeld zerstört werden können. Legen Sie deshalb alle metallischen Gegenstände in den dafür vorgesehenen Schalen im Eingangsbereich ab. Bitte denken Sie an: Brille, Ringe, Ohrringe, Halsketten, Hörgeräte, Taschenmesser, Zahnprothesen, Haarspangen, Haargummis, Haarklammern und -nadeln, Haarteile, Schmuck, Piercings, Gürtelschnallen, Metallteile an der Kleidung sowie Scheckkarten, Kugelschreiber, Büroklammern, Schlüssel, Sicherheitsnadeln, Geldmünzen in den Taschen etc. Bitte kontrollieren Sie noch einmal alle Taschen, bevor Sie den Untersuchungsraum betreten. Wenn Sie noch Fragen haben oder mehr über die Untersuchungsmethode wissen möchten, stehen wir Ihnen gerne für Auskünfte zur Verfügung.

Einschränkungen

Bei Vorliegen einer der folgenden Situationen muss im Einzelfall überprüft werden, ob sich dadurch individuelle Risiken bei der Kernspintomographie untersuchen ergeben könnten. Beantworten Sie bitte deshalb alle nachfolgenden Fragen:

Sind durch Operationen oder Unfälle in Ihrem Körper Metallteile vorhanden (Metallprothesen, Herzklappen, Platten, Nägel, Drähte, Gefäßclips, Granatsplitter, etc.)?	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Tragen Sie einen Herzschrittmacher, eine implantierte Medikamentenpumpe oder sonstige Implantate?	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Sind Sie an Herz oder Kopf operiert worden?	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Für Frauen: Besteht die Möglichkeit einer Schwangerschaft?	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Für Frauen: Tragen Sie einen Intrauterinpeessar ("Spirale"), der erst in den letzten 4 Wochen eingesetzt wurde?	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Leiden Sie unter Epilepsie?	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Tragen Sie eine künstliche Linse?	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Tragen Sie Piercings, die nicht entfernt werden können?	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Tragen Sie Permanent Make-up?	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Tragen Sie Haarstyling- oder Haarpflegeprodukte mit metallischen Inhaltsstoffen?	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>

Tragen Sie ein therapeutisches Pflaster (Nikotin, Hormon, Schmerz)?	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Leiden Sie unter Platzangst?	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Tragen Sie permanente Tätowierungen? (falls ja, siehe Anlage)	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>

Die Teilnahme an Studien zu Forschungszwecken ist freiwillig.

Sie haben das Recht Ihre Teilnahme an dieser Studie zu jeder Zeit, ohne Auswirkung auf Ihre weitere medizinische Versorgung, abubrechen. Wenn Sie teilnehmen möchten, unterschreiben Sie bitte dieses Formblatt.

Hinweis zur Teilnahme an einer Studie

Die Untersuchung wird unter wissenschaftlichen Gesichtspunkten ausgewertet. Der Ablauf der Untersuchung entspricht im Wesentlichen dem üblichen klinischen Protokoll, zusätzlich wird die funktionelle bzw. spektroskopische oder volumetrische Untersuchung durchgeführt. Diese Methoden werden schon seit langer Zeit erfolgreich am Menschen angewendet. Sie dienen dazu, mehr über die funktionelle Organisation bzw. Biochemie des Gehirns zu erfahren.

Ort, Datum: _____

Unterschrift Patient / Proband

Unterschrift des Studienleiters

Persönliche Daten

Name, Vorname	
Adresse	
Telefonnummer	
Geburtsdatum	
Gewicht	
Körpergröße	

In diesem Text werden wahlweise die weibliche und die männliche Form von Begriffen und Bezeichnungen verwendet. Die weibliche Form eines Begriffes schließt die männliche Form dabei im Allgemeinen ebenso ein wie die männliche Form eines Begriffes die weibliche Form.

Sind alle Fragen durch die Aufklärung beantwortet worden?	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
---	-----------------------------	-------------------------------

E. Protokoll zur Spektroskopie-Messung

Patient/Proband: Datum:
 geboren: Gewicht: Operator:
 Studien-Kennung: ZI-Nr.: Studie: _____

Protokoll: Users/32ch_NI/

(1) Scout (cor, sag, tra) Serie

mprage	
acc_trans rec:	
acc_cor. rec:	

Spektroskopie 2: insula rechts (Gaba), TR=..... ms;

Shim: FWHM = T2* =

TE/ms		BC
series		

VOI Size: L/R: A/P: H/F:

H2o Messungen

BC Messung

Bemerkung:

-raw_dat + IMA auch exportieren!!!!!!!!!!!!!!

Lebenslauf

Personalien

Name: Margot Marie Thiaucourt
Geburtstag/-ort: 27.01.1993, Reims, Frankreich
Staatsangehörigkeit: Französisch
Familienstand: Ledig
Mutter: Florence Thiaucourt, geb. Coqueret
Vater: Laurent Thiaucourt

Schulbildung

09/1999 – 07/2001 *École de la Monnaie*, Molsheim, Frankreich
09/2001 – 07/2004 *École Les Tilleuls*, Molsheim, Frankreich
09/2004 – 07/2008 *Collège Bugatti*, Molsheim, Frankreich
Abschluss: *Brevet des collèges*, äquivalent zur Mittleren Reife
09/2008 – 07/2011 *Lycée International des Pontonniers*, Strasbourg, Frankreich
Abschluss: Deutsche Allgemeine Hochschulreife und *Baccalauréat*, Französisches Abitur

Universitärer Werdegang

10/2011 – 11/2017 Studium der Humanmedizin an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Medizinische Fakultät Mannheim
09/2013 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2014 Beginn der Promotion am Zentral Institut für Seelische Gesundheit Mannheim, Abteilung Neuroimaging
10/2016 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
11/2016 – 10/2017 Praktisches Jahr
12/2017 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Danksagung

An erster Stelle möchte ich meiner Doktormutter Frau **Prof. Dr. Gabi Ende** ganz herzlich danken. Ich verdanke ihr das spannende Thema dieser Arbeit, die hervorragende und professionelle Betreuung durch alle Phasen dieser Dissertation, ihre Geduld, die stets weiterhelfenden Ratschläge und Korrekturen und ihre jederzeitige Ansprechbarkeit. Besonders bedanken möchte ich mich für das in mich gesetzte Vertrauen und die einzigartige Chance unter solch guten Bedingungen wissenschaftlich zu arbeiten.

Vielen Dank an die Teilnehmer des IP6-Projektes. Herrn **Prof. Dr. Christian Schmahl** und Herrn **Prof. Dr. Ulf Baumgärtner** danke ich für die hervorragende Leitung dieser Projekte zusammen mit Frau **Prof. Dr. Gabi Ende** und für die regelmäßigen Treffen, bei denen sie immer motivierende Hilfe und Engagement zeigten. Ebenfalls danke ich Frau **Polina Shabes** und Frau **Natalie Schloss** für die Erhebung und das Teilen der Schmerzdaten sowie für die kollegiale und freundschaftliche Kooperation. Frau **Dr. Franziska Willis** möchte ich ganz besonders für Unterstützung bei der Syntax im SPSS Programm danken. Danke an alle anderen Teilnehmer der IP6-Treffen für die Gespräche und die Freundlichkeit, die meine Motivation immer unterstützten, weiter zu arbeiten.

Danke an die gesamte Abteilung Neuroimaging. Mein besonderer Dank gilt auch Frau **Gunilla Oberthür** für das Einarbeiten in die Spektroskopie-Messung, ihre Anwesenheit bei den zahlreichen Messungen und die stete motivierende gute Laune. Danke an Frau **Dr. Traute Demirakca** für ihre Beratung bei der Statistik und die Korrektur dieser Arbeit, an Herrn **Matthias Ruf** für die schnelle Lösung von IT Problemen, an Herrn **Markus Sack** für die Hilfe bei den technischen Informationen bezüglich der Spektroskopie und natürlich auch an Frau **M.Sc. psych. Vita Cardinale**, Frau **Dr. Julia Van Eijk** und Frau **Dr. Guo-Ying Wang**.

Ein ganz besonderer Dank geht an das gesamte Team des Graduiertenprogramms der Klinischen Forschergruppe (KFO 256) für die regelmäßigen informativen Seminare, Journal Clubs, Progress Reports und die Förderung zur Masterclass.

Danke an meine **Familie**, an meine Geschwister, an meine Eltern, die mich bei allem immer unterstützt haben.

Danke an **Frederic Jungbauer** für die Korrektur dieser Doktorarbeit und vor allem für seine liebevolle einzigartige stetige Unterstützung.