

Aus dem Centrum für Biomedizin und Medizintechnik Mannheim (CBTM)  
der Medizinischen Fakultät Mannheim  
(Direktor: Prof. Dr. med. Rolf-Detlef Treede)

Charakterisierung von Inzisionsschmerz  
bei Patientinnen mit Borderline-Persönlichkeitsstörung  
mittels Psychophysik und funktioneller Magnetresonanztomographie

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

vorgelegt von  
Natalie Alexandra Schloss

aus  
Heidelberg  
2020

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd

Referent: Prof. (apl.) Dr. med. Ulf Baumgärtner

# INHALTSVERZEICHNIS

Seite

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	1
1 EINLEITUNG .....	3
1.1 Definition: Nicht-suizidales selbstverletzendes Verhalten (NSSV) .....	3
1.2 Die Borderline-Persönlichkeitsstörung (BPS) .....	5
1.2.1 Epidemiologie .....	8
1.2.2 Klinik .....	9
1.2.3 NSSV in BPS .....	9
1.2.4 Komorbiditäten .....	10
1.2.5 Ätiologie .....	11
1.2.6 Therapie und Prognose .....	12
1.3 Schmerz .....	12
1.3.1 Schmerzfasern, -bahnen und Schaltkreise .....	13
1.3.2 Kortikale Verarbeitung von Schmerz .....	15
1.3.3 Schmerzempfinden bei BPS .....	20
1.4 Fragestellung .....	22
2 MATERIAL UND METHODEN .....	26
2.1 Patientenkollektiv .....	26
2.1.1 Rekrutierung .....	26
2.1.2 Diagnostik .....	27
2.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien .....	27
2.2 Instrumente und Apparaturen .....	28
2.2.1 Fragebögen .....	28
2.2.2 Psychophysische Algesietestung .....	29
2.2.3 funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) – Bildgebung .....	34
2.3 Versuchsablauf .....	34
2.3.1 Erster Teil: Psychophysische Algesietestung .....	34

2.3.2	Zweiter Teil: fMRT-Messung.....	37
2.4	Statistische Analysen .....	43
2.4.1	Psychophysik.....	43
2.4.2	fMRT-Auswertung.....	44
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>51</b>
3.1	Versuchspersonen.....	51
3.1.1	Demographie .....	51
3.2	Erster Teil: Psychophysische Algesietestung .....	53
3.2.1	Inzision .....	53
3.2.2	Neuer Reiz: Blade (4096 mN, 7 Sekunden).....	55
3.2.3	Vergleich Inzision/Blade .....	58
3.2.4	Stimulus-Response-Ratings (non-invasive phasische Stimuli: Blade, PinPricks, Laser, Kugeln) .....	59
3.2.5	SES-Ratings .....	60
3.2.6	Dissoziation .....	70
3.3	Zweiter Teil: fMRT-Messung .....	70
3.3.1	Taktiler vs. Wärmeempfinden (nicht-nozizeptiv) .....	70
3.3.2	Schmerz- und „unpleasantness“-Ratings.....	71
3.3.3	fMRT-Ergebnisse.....	76
<b>4</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>89</b>
4.1	Psychophysische Algesietestung .....	89
4.1.1	Inzisionsschmerz .....	89
4.1.2	„Blade“ .....	96
4.1.3	Non-invasive mechanische und thermische Stimuli; Kontrollstimuli... 98	
4.1.4	Veränderte Schmerzwahrnehmung in BPS? .....	103
4.2	Bildgebungsergebnisse .....	108
4.2.1	Aktivierete Gehirnregionen unter Schmerzstimulation in BPS .....	109
4.2.2	Interpretation und Einordnung der Aktivierung bestimmter Regionen .....	111
4.3	Stärken, Limitationen und Ausblick.....	116

5 ZUSAMMENFASSUNG.....	120
6 LITERATURVERZEICHNIS.....	122
7 TABELLARISCHER ANHANG.....	140
8 LEBENSLAUF .....	144
9 DANKSAGUNG .....	145

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACC	Anteriorer cingulärer Cortex
Amy	Amygdala
ANS	Autonomes Nervensystem
APA	American Psychiatric Association
ASP	Antisoziale Persönlichkeitsstörung
BA	Brodman-Areal
BAQ	Body Awareness Questionnaire
BL	Baseline
BOLD	Blood-Oxygen-Level Dependent
BPS	Borderline-Persönlichkeitsstörung
BSL	Borderline-Symptom-Liste
bzw.	beziehungsweise
CCL-5	CC-Chemokin-Ligand-5
CSI	Cardiac Sympathetic Index
d.h.	das heißt
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DLPFC	Dorsolateraler Präfrontaler Kortex
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fünfte Auflage
DSS	Dissoziations-Spannungsskala
EEG	Elektroenzephalografie
EMG	Elektromyografie
EOS	Endogenes Opioidsystem
EPI	Echo-Planar-Imaging
etc.	et cetera
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FWE	Family-Wise Error
FWHM	Full Width at Half Maximum
GK	Gesunde Kontrollen
Hip	Hippocampus
HPA	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde-Achse
HRF	Hemodynamic Response Function
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
IFN- $\gamma$	Interferon- $\gamma$
IL-	Interleukin
L	links
M1	Primär motorischer Kortex
MCC	Medialer cingulärer Kortex
MCP-1	Monocyte Chemoattractant Protein-1
MNI	Montreal Neurological Institute
mN	Millinewton
MW	Mittelwert
NRS	Numerische Rating Skala
NSSV	Nicht-suizidales selbstverletzendes Verhalten
OFC	Orbitofrontaler Cortex
PAG	Periaquäduktales Grau
PCC	Posteriorer cingulärer Cortex

PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC	Präfrontaler Kortex
PPC	Posteriorer parietaler Kortex
PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung
PVG	Periventrikuläres Grau
R	rechts
ROI	Region of Interest
RSA	Respiratory Sinus Arrhythmia
S1	Primärer somatosensorischer Kortex
S2	Sekundärer somatosensorischer Kortex
SAM	Self-Assessment-Manikin
SD	Standard Deviation/Standardabweichung
SDF-1	Stromal cell-derived factor 1
Sek./s	Sekunde
SEM	Standard Error of the Mean
SES	Schmerzempfindungsskala
SMA	Supplementär motorisches Areal
SNR	Signal-to-Noise-Ratio/Signal-Rausch-Verhältnis
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SPM	Statistical Parametric Mapping
SSRI	Selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
SVC	Small Volume Correction
TE	Echozeit
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor- $\alpha$
TR	Repetitionszeit
UMM	Universitätsmedizin Mannheim
VAS	Visuelle Analogskala
VNS	Vagusnervstimulation
WFU	Wake Forest University
WHO	World Health Organization
ZI	Zentralinstitut für Seelische Gesundheit
ZNS	Zentralnervensystem

## 1 EINLEITUNG

Warum verletzt man sich selbst? Sich aus bestimmten Gründen absichtlich Schmerz und Schaden zuzufügen, wirkt auf den ersten Blick unverständlich. Es liegt doch an sich in der Natur des Menschen, sich zu schützen und von Schmerzen fernzuhalten; schon Sigmund Freud behauptete: „*Wir streben mehr danach, Schmerz zu vermeiden als Freude zu gewinnen.*“ (Sigmund Freud, 1856 – 1939). Doch scheint dies im Widerspruch zu einer Situation zu stehen, in der sich Menschen bewusst und gezielt selbst verletzen.

80% der Personen mit Borderline-Persönlichkeitsstörung (BPS) zeigen selbstverletzendes Verhalten (Zanarini et al., 2008). Diese autodestruktive Form belastet Betroffene, Familie und Angehörige, Freunde, behandelnde Therapeuten und Ärzte und in großem Ausmaß die ganze Gesellschaft. Doch was macht diese Art des Schmerzes so „attraktiv“? Fühlt sich der Schmerz für BPS-Patientinnen anders an – gibt es unterschiedliche neuronale Korrelate? Welche Funktion erfüllt er, dass sich Menschen dieser Form bedienen?

Der erste Abschnitt der Einleitung soll zunächst einen Überblick über selbstverletzendes Verhalten bieten (1.1) und über die Funktion, welche diese bei der Borderline-Persönlichkeitsstörung zu erfüllen scheint sowie generell über die BPS als komplexes Störungsbild (1.2) informieren. Im zweiten Teil der Einleitung (1.3) wird die Bedeutung des Schmerzes genauer beleuchtet – seine Komponenten, seine Schaltkreise und Verarbeitung – und dies in Verbindung mit den bisherigen Erkenntnissen über das Schmerzempfinden bei Borderline-Patientinnen<sup>1</sup> gebracht.

### 1.1 Definition: Nicht-suizidales selbstverletzendes Verhalten (NSSV)

Nicht-suizidales selbstverletzendes Verhalten (NSSV) wird definiert als das bewusste und gezielte Verletzen ohne suizidale Absicht (Klonsky, 2007). Es findet sich gehäuft bei Jugendlichen sowie bei Patienten mit diversen psychischen Erkrankungen (Osuch, Noll, & Putnam, 1999; Zlotnick, Mattia, & Zimmerman, 1999). Das Thema NSSV wurde in den letzten Jahren sehr intensiv erforscht: Die Zahl der veröffentlichten Studien hat

---

<sup>1</sup> In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit für die BPS-Patientinnen das generische Femininum verwendet. Männliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

sich von 2000 bis 2010 mehr als verdreifacht (Nock, 2010). Hinzugekommen ist aktuell auch der Aspekt, dass NSSV bisher nur als Kriterium der BPS galt, seit 2015 aber auch als eigenständiges diagnostisches Kriterium in die überarbeitete Version des „Diagnostical Statistical Manual of Mental Disorders“ (DSM-V) der amerikanischen psychiatrischen Gesellschaft (APA) aufgenommen wurde (Plener, Kapusta, Brunner, & Kaess, 2014). Selbstverletzung ist außerdem ein breitgefächertes Begriff und nicht nur eindimensional zu erklären. Ein großes Hindernis, das es zu überwinden gilt, ist die Untersuchung der Selbstverletzung unter Standardbedingungen. Bisherige Studien konnten durch Fragebögen und Berichte der Betroffenen die am häufigsten angewandten Formen herausarbeiten: Führend ist „sich schneiden“ – die Inzision – gefolgt von „sich verbrennen, kratzen, schlagen“ sowie den Kopf gegen einen Gegenstand schlagen (Briere & Gil, 1998). Suizidalität wird hierbei vorerst außer Acht gelassen, auch wenn Selbstverletzung eine wichtige Komponente des Suizids darstellt. Dies ist immer noch ein umstrittener Punkt, da zum einen die Theorie besteht, dass selbstverletzendes Verhalten einen Risikofaktor für einen späteren Suizid darstellt (Klonsky, May, & Glenn, 2013), man andererseits aber postuliert, dass es ein protektives, „antisuizidales“ Verhalten sei (Suyemoto, 1998). Thema der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung des Schmerzes bei BPS-Patientinnen, die die häufigste Form der Selbstverletzung ohne suizidale Absichten ausüben.

Unterschieden wird bei NSSV die direkte von der indirekten Selbstschädigung (Nock, 2010). Nock unterteilt die direkte Form ohne suizidalen Hintergedanken dabei wiederum in drei Einheiten: Zunächst beschreibt er die vorsätzlich durchgeführte Zerstörung eigenen Körpergewebes als „Selbstmorddrohung/-geste“, bei der zwar keine suizidale Absicht besteht, man aber die Umwelt und seine Mitmenschen glauben lassen möchte, dass man sich das Leben nehmen will. Hierbei gilt es, seine Hilflosigkeit und sein Leiden auszudrücken in Hoffnung auf Zuwendung anderer (Nock & Kessler, 2006). Daneben zählen nach Nock schon die Gedanken, die sich mit Selbstverletzung beschäftigen, als Vorboten einer Selbstschädigung. Zuletzt stuft er Intensität und Frequenz der selbstverletzenden Handlung an sich ein (von mild mit geringer Frequenz bis stark mit hoher Frequenz).

Da sich diese Studie mit Borderline-Patientinnen beschäftigt und diese sehr häufig direkte Selbstverletzung zeigen, wird im Folgenden nur kurz auf die Form der indirekten Selbstschädigung eingegangen. Diesen Bereich enger einzugrenzen, gestaltet sich jedoch als schwierig. Wo fängt Selbstschädigung an – wo hört sie auf?

Alkohol trinken, Zigaretten rauchen, ungesundes Essen verzehren etc. bis hin zu Bungeejumping oder Skydiving können als indirekt selbstschädigendes Verhalten eingestuft werden. Das Eingehen von Risiken aufgrund persönlich empfundener positiver Effekte stellt eine Gemeinsamkeit zwischen direkter und indirekter Selbstverletzung dar, jedoch besteht der große Unterschied u.a. in dem möglicherweise entstehenden physischen Schaden (z.B. Narben) sowie dem starken psychischen Leidensdruck bei direkter Selbstverletzung.

## **1.2 Die Borderline-Persönlichkeitsstörung (BPS)**

Die BPS ist ein komplexes Störungsbild, bei welchem selbstverletzendes Verhalten eines der Hauptkriterien darstellt. Das aktuelle Verständnis, das auf klinischem Hintergrund basiert, sieht bei BPS-Patientinnen Störungen auf den folgenden Ebenen:

- Affektregulation
- Selbstbild
- Psychosoziale Integration
- Kognitive Funktionsfähigkeit
- Verhaltensebene

NSSV ist hierbei sowohl dem Problembereich Affektregulation sowie Verhaltensebene zuzuordnen. Die meisten Forschungsarbeiten beschäftigen sich mit der Emotionsregulation, da viele Patientinnen ihr Leiden in den hohen Erregungs- und starken aversiven Spannungszuständen und dem daraus oft resultierendem impulsiven Verhalten begründet sehen. Für die durchgängig hohe Anspannung scheint chronischer Stress eine wichtige Rolle zu spielen, da Zusammenhänge mit traumatischen Erlebnissen in der Vorgeschichte der Patientinnen beobachtet werden können (Fiedler, 2001; Sansone, Pole, Dakroub, & Butler, 2006).

Der Begriff „Borderline“ wurde 1938 durch den amerikanischen Psychoanalytiker A. Stern geprägt, als er einige seiner Patienten als „borderline group“ bezeichnete, da er ihre Störungen weder den reinen Neurosen noch Psychosen zuordnen konnte; wobei das psychoanalytische Grundverständnis eines Kontinuums zwischen neurotischen und psychotischen Störungen durch Sigmund Freud erarbeitet wurde. Weitere wichtige Grundsteine, die zum heutigen Verständnis der BPS beitrugen, legten Kernbergs Arbeit „Borderline Personality Organization“ (Kernberg, 1967) sowie Gunderson und Singer mit ihrer häufig zitierten Darbietung von fünf Dimensionen

(1975), die die BPS auf phänomenologisch-deskriptiver Ebene abbilden (dysphorische Affekte, impulsive Handlungen, gestörte zwischenmenschliche Beziehungen, psychoseähnliche Kognition, Anpassungsstörungen im sozialen Bereich) (Bohus, 2002).

Um die Diagnose Borderline-Persönlichkeitsstörung stellen zu können, müssen vorab folgende allgemeine Kriterien einer Persönlichkeitsstörung nach DSM-V erfüllt sein.

### **Diagnostische Kriterien nach DSM-V (APA, 2013)**

für die Borderline-Persönlichkeitsstörung 301.83 (F60.3)

*Ein tiefgreifendes Muster von Instabilität in den zwischenmenschlichen Beziehungen, im Selbstbild und in den Affekten, sowie von deutlicher Impulsivität. Die Störung beginnt im frühen Erwachsenenalter und tritt in den verschiedensten Situationen auf. Mindestens fünf der folgenden Kriterien müssen erfüllt sein:*

1. verzweifelt Bemühen, tatsächliches oder vermutetes Verlassenwerden zu vermeiden.

**Beachte:** Hier werden keine suizidalen oder selbstverletzenden Handlungen berücksichtigt, die in Kriterium 5 enthalten sind.

2. ein Muster instabiler, aber intensiver zwischenmenschlicher Beziehungen, das durch einen Wechsel zwischen den Extremen der Idealisierung und Entwertung gekennzeichnet ist.
3. Identitätsstörung: ausgeprägte und andauernde Instabilität des Selbstbildes oder der Selbstwahrnehmung,
4. Impulsivität in mindestens zwei potentiell selbstschädigenden Bereichen (Geldausgaben, Sexualität, Substanzmissbrauch, rücksichtsloses Fahren, „Fressanfälle“).

**Beachte:** Hier werden keine suizidalen oder selbstverletzenden Handlungen berücksichtigt, die in Kriterium 5 enthalten sind.

5. wiederholte suizidale Handlungen, Selbstmordandeutungen oder -drohungen oder Selbstverletzungsverhalten,

6. affektive Instabilität infolge einer ausgeprägten Reaktivität der Stimmung (z.B. hochgradige episodische Dysphorie, Reizbarkeit oder Angst, wobei diese Zustände gewöhnlich einige Stunden und nur seltenen Fällen mehr als einige Tage andauern,
7. chronische Gefühle von Leere,
8. unangemessene, heftige Wut oder Schwierigkeit, die Wut zu kontrollieren (z.B. häufige Wutausbrüche, andauernde Wut, wiederholte körperliche Auseinandersetzungen),
9. vorübergehende, durch Belastung ausgelöste paranoide Vorstellungen oder schwere dissoziative Symptome. (American Psychiatric Association, 2013)

### **Nach ICD-10**

Auch in der Diagnose nach dem ICD-10 spielt das selbstverletzende Verhalten eine große Rolle. Hierbei wird die BPS jedoch als Subtypus (= Borderline-Typ (F60.31)) der „emotional instabilen Persönlichkeitsstörung (F60.3)“ definiert:

Eine Persönlichkeitsstörung mit deutlicher Tendenz, Impulse ohne Berücksichtigung von Konsequenzen auszuagieren, verbunden mit unvorhersehbarer und launenhafter Stimmung. Es besteht eine Neigung zu emotionalen Ausbrüchen und eine Unfähigkeit, impulsives Verhalten zu kontrollieren. Ferner besteht eine Tendenz zu streitsüchtigem Verhalten und zu Konflikten mit anderen, insbesondere, wenn impulsive Handlungen durchkreuzt oder behindert werden. Zwei Erscheinungsformen können unterschieden werden: Ein impulsiver Typus, vorwiegend gekennzeichnet durch emotionale Instabilität und mangelnde Impulskontrolle; und ein Borderline- Typus, zusätzlich gekennzeichnet durch Störungen des Selbstbildes, der Ziele und der inneren Präferenzen, durch ein chronisches Gefühl von Leere, durch intensive, aber unbeständige Beziehungen und eine Neigung zu selbstdestruktivem Verhalten mit parasuizidalen Handlungen und Suizidversuchen. (ICD-10-GM-2016)

### **IPDE und BSL**

Außerdem gilt wie für alle Persönlichkeitsstörungen das IPDE (International Personality Disorder Examination) als diagnostisches Mittel der Wahl. Dieses von der

WHO strukturierte Interview enthält die Kriterien des DSM-IV und des ICD-10 (Loranger & Mombour, 1996). Mithilfe der „Borderline-Symptom-Liste“ (BSL) ist es zusätzlich möglich, den Schweregrad der BPS zu quantifizieren (Bohus et al., 2001; Soler et al., 2013).

Zusammengefasst stellt die BPS ein komplexes Störungsbild dar – gekennzeichnet durch eine sowohl neurobiologisch als auch psychosozial begründete Instabilität des Selbstbildes, der Emotionsregulation sowie zwischenmenschlicher Beziehungen. In den folgenden Abschnitten wird dieses genauer beleuchtet und darüber hinaus in Zusammenhang mit NSSV und Schmerzempfinden gebracht.

### **1.2.1 Epidemiologie**

Mit einer Punktprävalenz von 1–2% der Allgemeinbevölkerung und bis zu 20% der sich in stationärer Behandlung befindenden Patientinnen stellt die BPS eine ernstzunehmende Persönlichkeitsstörung dar (Lieb, Zanarini, Schmahl, Linehan, & Bohus, 2004; Skodol et al., 2002). Die Lebenszeitprävalenz liegt sogar bei 3–5,9% (Grant et al., 2008; Tomko, Trull, Wood, & Sher, 2014). Damit ist die BPS häufiger anzutreffen als zum Beispiel die Schizophrenie und verursacht jährlich ca. 30% der Kosten für psychische Störungen (Bohus & Schmahl, 2007). Ihren Beginn hat sie meist bereits im Jugendalter (ca. 14 Jahre) (Jerschke, Meixner, Richter, & Bohus, 1998). Außerdem besteht eine hohe Mortalitätsrate; 10% der Erkrankten begehen Suizid – was damit 50 mal häufiger vorkommt als in der Allgemeinbevölkerung (American Psychiatric Association, 2001).

70% der klinischen Population sind weiblich, wobei Experten aber auch vermuten, dass männliche BPS-Patienten seltener Hilfe suchen und somit weniger erfasst werden. Einen Unterschied zwischen den Geschlechtern und damit eine mögliche Erklärung dafür stellt das Aggressionsverhalten dar: Während BPS-Patientinnen Aggressionen eher gegen sich selbst richten, i.e. sich selbst verletzen und dadurch auch häufiger stationär oder ambulant therapeutisch betreut werden, verhalten sich männliche Patienten im Schnitt vermehrt fremdaggressiv (Mancke, Bertsch, & Herpertz, 2015; McCloskey et al., 2009). Allerdings fanden Grant et al. 2008 keinen signifikanten Unterschied in der Lebenszeitprävalenz von Männern (5,6%) und Frauen (6,2%) (Grant et al., 2008). Auch ist man sich uneinig bei der Prävalenz von NSSV selbst in der Allgemeinbevölkerung: Während einige Studien herausfanden, dass es

bei NSSV keinen Geschlechterunterschied gibt (Briere & Gil, 1998; Stanley, Gameroff, Michalsen, & Mann, 2001), erhoben Zlotnick und Kollegen im gleichen Zeitraum jedoch, dass sich Frauen häufiger als Männer selbstverletzen (Zlotnick et al., 1999).

### **1.2.2 Klinik**

Die Klinik der BPS wurde durch ihre diagnostischen Kriterien bereits skizziert. Im folgenden Teil wird das Hauptaugenmerk auf NSSV gelegt, auf Unterschiede bei dem Ausüben von NSSV ohne das Vorliegen der BPS-Diagnose eingegangen sowie eine Abgrenzung zu NSSV in anderen Erkrankungen vorgenommen.

### **1.2.3 NSSV in BPS**

Als eines der Hauptkriterien findet sich selbstverletzendes Verhalten häufig bei Personen mit BPS, nach den aktuellsten Studien zu mehr als 80% (Zanarini et al., 2008). Da sich BPS-Patientinnen überwiegend oft in Zuständen hoher innerer Anspannung zu befinden scheinen, ist anzunehmen, dass diese destruktive Form der Selbstverletzung Ausdruck mangelnder Affekt- und Emotionsregulation sowie unkontrollierter Impulsivität ist (Linehan, 1993) und dazu dient, negative Gefühle und aversive innere Spannungszustände zu mindern (Brown, Comtois, & Linehan, 2002). Mit der ersten Querschnittstudie hierzu erbrachten Shearer und Kollegen 1994 als Beweggründe: „Selbstbestrafung für schlechtes Benehmen“, „Reduktion der Gefühle Angst und Verzweiflung“ und „Fühlen eines konkreten Schmerzes“ (Shearer, 1994). Kleindienst und Kollegen stellten durch Untersuchung und Befragung von 101 BPS-Patientinnen eine Liste von Motiv-Kategorien zusammen. Hier wurden überwiegend folgende Gründe angegeben: Spannungsreduktion (51%), Reduzierung unangenehmer Gefühle (13%) und Selbstbestrafung (12%). Weiterhin häufig genannt wurden Motive für das Beenden dissoziativer Momente wie: Wiedererlangen der Kontrolle (8%), Wiedererlangen des Bewusstseins und physischer Sensationen/„sich spüren wollen“ (7%) und Wiedererlangen des Gefühls für die Realität (7%). Negativ besetzte Gefühle stellten insgesamt einen stärkeren Antrieb für selbstverletzendes Verhalten dar als positive (Kleindienst et al., 2008).

Neben den Motiven für selbstverletzendes Verhalten wurden auch die Methoden untersucht. Mit 91% wendet die Mehrheit mehrere Methoden an; dennoch führt mit 93% das „sich Schneiden“. Unter anderem gaben 35% an, sich Verbrennungen zuzufügen (Kleindienst et al., 2008).

Ungefähr 60% der BPS-Patienten, die sich selbst verletzen, geben an, dabei keine Schmerzen zu spüren; es wird hierbei von einer Analgesie berichtet, die möglicherweise durch Dissoziation erklärbar sei (Kleindienst et al., 2008; Leibenluft, Gardner, & Cowdry, 1987; Shearer, 1994).

Zanarini et al. (2007) konnten mit ihrer Langzeitstudie über einen Verlauf von 10 Jahren einen Rückgang von NSSV sowie anderen dysfunktionalen Regulationsmechanismen verzeichnen. Im Gegensatz zu affektiven Verhaltensmustern wie Impulsivität und Wut, die über den gleichen Zeitraum stabil blieben, präsentierten sich selbstschädigende Muster eher als „akute“ Eigenschaften, die nach Remission schneller abgelegt wurden.

Verletzungen, die durch NSSV bei BPS-Patientinnen entstehen, sind in der Regel vielfältiger, stärker und häufiger und bedürfen auch öfter medizinischer Behandlung als Selbstverletzungen der Subgruppen, welche keine Kriterien für BPS erfüllen (Klonsky & Olino, 2008).

In Bezug auf das Schmerzempfinden konnte eine Meta-Analyse, die NSSV beeinflussende Faktoren untersuchte, aufzeigen, dass Patienten mit der Diagnose BPS höhere Schmerzschwellen aufwiesen als die Subgruppe NSSV (Koenig, Thayer, & Kaess, 2016).

#### **1.2.4 Komorbiditäten**

Komorbiditäten der BPS sind vor allem Achse-I-Störungen wie Depressionen (Lebenszeitprävalenz ca. 98%), Bipolarität, Schlaf-, Angst- und Essstörungen sowie Suchterkrankungen (Alkohol, Zigaretten, Drogen; Lebenszeitprävalenz > 90%) hervorzuheben (Antoniadis, Samakouri, & Livaditis, 2012; Bohus, 2002; Zanarini et al., 2011).

Auch Achse-II-Störungen sind mit der BPS assoziiert. Dabei finden sich zu 50 % die „dependente“, zu 40% die „ängstlich vermeidende“, zu 40% die „paranoide“ und zu 25% die „antisoziale Persönlichkeitsstörung“ (Bohus, 2002; Bohus & Schmahl, 2007). Viele Betroffene leiden außerdem unter einer Posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS): Scheiderer und Kollegen fanden aktuell heraus, dass 53% derjenigen, die die Kriterien für BPS erfüllten, ebenfalls eine PTBS hatten, jedoch nur 15% der PTBS-Patienten ebenfalls eine BPS zeigten (Scheiderer, Wood, & Trull, 2015).

Daneben gibt es auch Überschneidungen mit den ebenfalls die Emotionsregulation sowie die Impulsivität betreffenden psychiatrischen Erkrankungen Autismus und

Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS), die Gegenstand aktueller Studien sind (Dudas et al., 2017; Weibel et al., 2018).

Dieses große Spektrum an Komorbiditäten drückt das facettenreiche Erscheinungsbild der BPS und die damit verbundene hohe Hürde aus, ihre Komplexität zu verstehen und ihr mit entsprechenden Therapien und Hilfen gerecht zu werden.

### **1.2.5 Ätiologie**

Für die Entstehung einer BPS werden sowohl genetische als auch Umwelteinflüsse diskutiert. Hierbei ist bereits durch mehrere Studien belegt, dass frühe traumatische Erfahrungen, (sexueller) Missbrauch, Gewalterfahrung und Vernachlässigung sowohl im Kindes- als aber auch im Erwachsenenalter und die Entwicklung einer BPS positiv korrelieren (Liotti & Pasquini, 2000; Winsper et al., 2015; Zanarini et al., 2002). Mithilfe von Familien- und Zwillingsstudien wird versucht, die genetische Komponente zu untersuchen. Aktuelle Studien gehen von einer Erblichkeit von 42–69% aus (Distel et al., 2008; Kendler, Myers, & Reichborn-Kjennerud, 2011; Torgersen et al., 2000).

#### *Das Neurobehaviorale Störungsmodell*

Als Konzept für die Entstehung bzw. die Entwicklung einer BPS dient nach Bohus und Kollegen das neurobehaviorale Störungsmodell, welches die verschiedenen oben kurz aufgelisteten Einflüsse – i.e. psychosoziale und genetische Komponenten – kombiniert (Bohus, 2002; Lieb et al., 2004). In diesem wird die Bedeutung des Zusammenwirkens genetisch bedingter neurobiologischer Faktoren (hierunter fallen Störungen der Emotionskontrolle, Reizkontrolle und Affektmodulation sowie Dissoziationsneigung) mit psychosozialen Komponenten, zu denen u.a. frühkindliche Traumata oder emotionale Vernachlässigung zählen, hervorgehoben. Die Dialektisch Behaviorale Therapie (DBT) (1.2.6) fußt hauptsächlich auf der Lerntheorie, der kognitiven Theorie sowie der Neurobiologie. Versucht man sich das inadäquate Problemlöseverhalten NSSV zu erklären, ist es hilfreich, das Störungskonzept mithilfe der Lerntheorie zu betrachten: Das Ausführen schmerzhafter Aktionen, die gegen sich selbst gerichtet der Reduktion von inneren Spannungszuständen dienen, sowie die Aufrechterhaltung solcher Handlungsmuster sind im Sinne der klassischen sowie instrumentellen Konditionierung zu erklären. Zum weiteren Verständnis sorgt die kognitive Theorie dafür, dass bestimmte Erfahrungen durch interne Bewertungen zu der Genese individueller Schemata führen.

### **1.2.6 Therapie und Prognose**

Bisher herrschte lange Zeit die Meinung, BPS sei ein unheilbares Krankheitsbild. Es gibt jedoch derzeit mehrere verschiedene Therapieformen, die im Vergleich alle einen therapeutischen Nutzen erfüllen und von denen sich keine als überlegen bewiesen hat (Stoffers et al., 2012). Am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit in Mannheim wurde beispielsweise die von Marsha Linehan entwickelte Dialektisch Behaviorale Therapie (DBT) durch Professor Bohus eingeführt. Die DBT vereint Elemente der kognitiven Verhaltenstherapie sowie fernöstlichen Meditationstechniken und wurde in den frühen Neunzigerjahren primär als eine störungsspezifische ambulante Therapie für chronisch suizidale Frauen mit BPS konzipiert (Linehan, 1993).

Eine krankheitsspezifische Pharmakotherapie konnte bisher noch nicht etabliert werden. Limitierende Faktoren zur Untersuchung der Effekte einer zusätzlichen Medikation stellen die vielen Komorbiditäten des Störungsbildes dar. Außerdem sprechen die einzelnen Symptome unterschiedlich stark auf eine medikamentöse Therapie an: Impulsivität sowie aggressives Verhalten und NSSV lassen sich besser behandeln als interpersonale affektive Symptome wie Intoleranz, Gefühle von Einsamkeit sowie Abhängigkeiten (Gunderson et al., 2011).

Auch wenn es keine einheitliche Therapieempfehlung (FDA, APA) gibt, stehen einige Medikamente zur Verfügung, die BPS-Symptome deutlich lindern können und sich in Kombination mit Verhaltenstherapie als hilfreich bewiesen haben. Zu ihnen zählen aktuell Antikonvulsiva wie Topiramat, Valproat und Lamotrigin; daneben können auch atypische Antipsychotika oder Antidepressiva zum Einsatz kommen (Ripoll, 2013). Schlussendlich ist zu betonen, dass eine alleinige pharmakologische Medikation bisher eine spezifische Verhaltenstherapie nicht ersetzen kann.

### **1.3 Schmerz**

Die „International Association for the Study of Pain“ (IASP) definiert Schmerz wie folgt: „Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- oder Gefühlserlebnis, das mit tatsächlicher oder potenzieller Gewebeschädigung einhergeht oder von betroffenen Personen so beschrieben wird, als wäre eine solche Gewebeschädigung die Ursache“ (Merskey, 1986, 1994). Die Empfindung „Schmerz“ ist multidimensional und beruht auf unterschiedlichen Komponenten (Gallacchi & Bader, 2005): Melzack und Casey beschrieben schon 1968 die sensorisch-diskriminative, die affektiv-motivationale und

die kognitiv-evaluative Komponente (Ronald Melzack & Casey, 1968). Birbaumer und Schmitt erweiterten das Spektrum 1999 um die vegetative sowie die motorische Komponente (Birbaumer & Schmidt, 1999). Die sensorisch-diskriminative Komponente dient der Detektion der Schmerzlokalisierung, -dauer, -qualität und -intensität. Das Gefühl des Unangenehmen und der Drang, den Schmerz beenden zu wollen, beruhen auf der affektiv-motivationalen Komponente, die im Zusammenhang mit dem limbischen System steht. Schließlich resultiert aus der sensorisch-diskriminativen und der affektiv-motivationalen die kognitiv-evaluative Komponente, in der die Verarbeitung und Bewertung des aktuellen Schmerzreizes stattfindet in Bezug auf Erfahrungen und Erinnerungen, die im Lang- und Kurzzeitgedächtnis gespeichert sind. Diese Komponente ist somit an der Entstehung des Schmerzgedächtnisses sowie an der Antizipation, der schmerzbezogenen Aufmerksamkeit beteiligt (Peyron et al., 1999).

Die vegetative und die motorische Komponente integrieren reflektorische Reaktionen des autonomen Nervensystems (Blutdruck-/Herzfrequenzänderungen; Übelkeit/Erbrechen; Schweißausbrüche) auf noxische Reize, wie auch Flucht- oder Schutzreflexe.

### **1.3.1 Schmerzfasern, -bahnen und Schaltkreise**

Bevor die Sensation „Schmerz“ im Gehirn entsteht, erfolgt ein komplexer Prozess: Vorab muss ein Reiz einen gewissen Schwellenwert eines Nozizeptors übersteigen, um als noxisch, d.h. potenziell oder tatsächlich gewebeschädigend zu gelten. Nozizeptoren sind freie Endigungen von Nervenfasern, die sich in der Haut und bis auf wenige Ausnahmen (Gehirngewebe und parenchymatöse Organe) in fast jedem Gewebe befinden. Werden diese speziellen Rezeptoren erregt, werden Ionenkanäle geöffnet und es folgt eine entsprechende Membrandepolarisierung. Dieser Vorgang wird als Transduktion bezeichnet. Anschließend wird die Information über den Reiz durch afferente Fasersysteme aus der Peripherie an das zentrale Nervensystem (ZNS) übermittelt. Aufgrund unterschiedlicher Dicke und Myelinisierung der Axone gibt es hierbei verschiedene Klassen dieser Nervenfasern (Einteilung nach Erlanger und Gasser/Lloyd und Hunt) (Smith & Lewin, 2009): Die dünn myelinisierten A $\delta$ -Fasern der Klasse III übermitteln den stechenden hellen „Sofort-Schmerz“ mit einer Geschwindigkeit von 5–30 m/s. Ihre entsprechenden Nozizeptoren werden bei intensiver mechanischer Belastung und extremen Temperaturen (> 45° C; < 5° C)

aktiviert. Davon abzugrenzen sind die häufiger vorkommenden marklosen C-Fasern der Klasse IV, die den späten Schmerz von dumpfem, brennendem Charakter übermitteln (0,5–1 m/s Leitungsgeschwindigkeit). Die Nozizeptoren der C-Fasern gelten als polymodal und reagieren sowohl auf chemische, mechanische, Hitze- oder Kältereize. Diese Afferenzen enden im Rückenmark an Neuronen des Hinterhorns (Lamina I und V), wo die erste Umschaltung auf ein zweites Neuron erfolgt. Auf dieser Ebene geschehen bereits schmerzmodulierende Prozesse durch inhibitorische (Glycin, GABA) und exzitatorische Neurotransmitter (Glutamat) sowie durch Neuropeptide (Substanz P, CGRP). Bereits auf Rückenmarksebene erfolgt eine Umschaltung auf die kontralaterale Seite. Über ascendierende Bahnen gelangen Informationen über Schmerzreize in supraspinale Gebiete. Hier ist vor allem der Tractus spinothalamicus (Vorderseitenstrang) zu nennen. Durch eine bereits hier vorliegende somatotopie Darstellung finden sich weiter zervikal wahrgenommene Schmerzen innen und Signale aus dem Sakralbereich kommend außen geleitet wieder. Diese werden zum einen auf Kerne des lateralen Thalamus – Nucleus ventralis posterior medialis (VPM), Nucleus ventralis posterior lateralis (VPL) und Nucleus ventralis posterior inferior (VPI) – projiziert. Nach erfolgter Umschaltung in einem dieser Kerne leitet der Thalamus auf diesem Weg über das **laterale nozizeptive System** Informationen über die sensorisch-diskriminative Schmerzkomponente an den primären und sekundären somatosensorischen Kortex weiter (SI, SII). Dem gegenüber steht das **mediale nozizeptive System** für die affektive-motivationale Schmerzverarbeitung. Demnach erfolgt nach Umschaltung in den medialen Thalamuskernen eine Überleitung auf limbische Areale wie die Inselrinde und den ACC. Der Vollständigkeit halber sind noch der Tractus spinoreticularis und spinocerebellaris sowie der spinomesenzephal, der spinohypothalamische und der zervikothalamischen Trakt zu den aufsteigenden Bahnen zu zählen.

Neben der Wahrnehmung und Bewertung des Signals „Schmerz“ kann dieser durch descendierende Bahnen auch gehemmt werden. Der menschliche Körper verfügt über ein endogenes Opioidsystem (EOS), welches über Endorphine, Enkephaline und Dynorphine Schmerzen bekämpfen kann. Diese körpereigen produzierten Opioide vermitteln über  $\mu$ -,  $\delta$ - und  $\kappa$ -Rezeptoren analgetische Effekte. Besonders beeindruckend wirkt dieses System bei Extremsituationen wie schwersten Verkehrsunfällen, bei denen eine auffällige Diskrepanz zwischen Ausmaß der Verletzung und Schmerzempfinden besteht. Ausgangspunkt hierfür stellt das

periaquäduktale Grau (PAG; im Mittelhirn) dar, von welchem aus über eine Verbindung zur rostroventralen Medulla (RVM, im tieferen Hirnstamm) spinale Neurone in Laminae I und V inhibiert werden. Die Dichte an Opioid-Rezeptoren innerhalb des PAG ist hoch und sorgt bei ihrer Stimulation für eine analgetische Wirkung. Noradrenerge Neurone, die sich u.a. weiter lateral im unteren Hirnstamm befinden, wie auch Dopamin und Cannabinoide sind ebenfalls an der deszendierenden Schmerzhemmung und -modulation beteiligt.

### **1.3.2 Zerebrale Verarbeitung von Schmerz**

Es gilt, Schmerz nicht nur als eine Sensation zu verstehen, die entweder wahrgenommen wird oder nicht, sondern als Empfindung, die erst durch verschiedene Prozesse und Bewertungsmethoden im Gehirn entsteht. Schmerz wurde vor einigen Jahrhunderten als rein körperlicher Vorgang verstanden. Mit dem Verständnis durch Descartes' *Treatise of Man* (1664) gewann das Gehirn bereits im 17./18. Jahrhundert als wichtige Schnittstelle im Schmerz-Netzwerk an Bedeutung. Heute versteht man Schmerz als komplexes Gefühl, zu dessen Entstehung ein ganzes Orchester an Gehirnarealen seinen Beitrag leistet. Mithilfe von verschiedenen nicht-invasiven Bildgebungsmethoden konnten in den letzten zwei Jahrzehnten mehrere Gehirnareale der sogenannten „Schmerzmatrix“ ausfindig gemacht werden. Besonders eignen sich dafür die funktionelle Kernspintomographie (fMRT), die sich des BOLD-Effektes (=blood oxygen level dependent) bedient, die Magnetoenzephalographie (MEG), die Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (englisch: *single photon emission computed tomography*; SPECT) sowie die Positronen-Emissions-Tomographie (PET). Neben bildgebenden Techniken trägt auch die Elektroenzephalografie (EEG) einen Teil dazu bei, Orte unterschiedlicher neuronaler Aktivität zu detektieren. Heutzutage wird aufgrund dieser zahlreichen Ergebnisse angenommen, dass keine Schmerzkomponente nur einem definierten Kortexareal zuzuordnen ist, sondern dass der Schmerzverarbeitung parallele und sequenzielle Schritte zugrunde liegen (Casey & Tran, 2006).

Nach einer Meta-Analyse von 1999, die 34 verschiedene PET-Studien untersuchte (Derbyshire, 1999) und einer weiteren, die zusätzlich fMRT, EEG und MEG miteinschloss (Apkarian, Bushnell, Treede, & Zubieta, 2005), wurde die Schmerzmatrix in folgende Gebiete gegliedert, welche mittlerweile in aktuellen Lehrbüchern als nozizeptives Netzwerk angesehen werden (Agarwal & Fischer, 2011;

Schmidt, Lang, & Heckmann, 2011): primärer (SI) und sekundärer somatosensorischer Kortex (SII), posteriorer parietaler Kortex (PPC), Gyrus temporalis, präfrontaler Kortex (PFC), Gyrus cinguli anterior (ACC), supplementär motorisches Areal (SMA), Insula, Thalamus, periaquäduktales und periventrikuläres Grau (PAG/PVG) und das Kleinhirn. Zusätzlich werden weitere dem limbischen System angehörige Strukturen zur Schmerzmatrix gezählt: die Amygdala – der bekannte Mandelkern – sowie der Hippocampus (Tracey, 2008). Abbildung 1 (S. 24) gibt einen schematischen Überblick über die zahlreichen Verbindungen innerhalb der „Schmerzmatrix“.

### **Übersicht über ausgewählte Areale des nozizeptiven Netzwerks:**

#### *Thalamus*

Der Thalamus - das Tor zum Bewusstsein – dient als Schaltstelle für alle afferenten Bahnen (mit Ausnahme der Riechbahn), befindet sich bilateral jeweils lateral des III. Ventrikels und stellt eine Ansammlung zahlreicher Kerne dar (*spezifische und unspezifische Thalamuskern*). Der Teil des Thalamus, der für die Verbreitung ein- und ausgehender Informationen zuständig ist, ist der hintere Teil (*Thalamus dorsalis*). Für die Integration des Schmerzerlebens wird – wie bereits oben erwähnt - ein Laterales von einem Medialen System unterschieden:

#### Laterales System: „sensorisch-diskriminativ“

Kontralateraler Tractus Spinothalamicus → VPM, VPL, VPI → SI, SII

→ Informationen über Schmerzlokalisierung, -intensität und -dauer sowie Qualitätsdiskrimination

#### Mediales System: „affektiv-motivational/ kognitiv-evaluativ“

Kontralateraler Tractus Spinothalamicus → Gyrus cinguli, Insula, PFC, Amygdala, Hippocampus, PAG

→ Emotionen, Bewertungen, behaviorale Reaktionen

#### *SI*

Der primäre somatosensorische Kortex (BA 1, 2, 3a und 3b) liegt im Gyrus postcentralis, erhält seine Afferenzen über das laterale System und erfüllt sensorisch-diskriminative Funktionen. Entsprechend der bereits eindeutig gefundenen Somatotopie für taktile Sensationen der kontralateralen Körperhälfte gemäß dem

Homunculus, gibt es für nozizeptive Reize nach aktuellem Kenntnisstand eine somatotopie Gliederung des Körperschemas mit u.a. der Repräsentation des Fußareals entlang der Mantelkante (Akselrod et al., 2017; Andersson et al., 1997; Bingel et al., 2004; Martuzzi, van der Zwaag, Farthouat, Gruetter, & Blanke, 2014; Tarkka & Treede, 1993). Des Weiteren wurde bisher eine positive Korrelation zwischen der Aktivität des SI mit steigender Intensität von Hitzereizen gefunden (Coghill, Sang, Maisog, & Iadarola, 1999).

### *SII*

Der sekundäre somatosensorische bzw. Assoziationskortex (entspricht BA40 und BA43) ist im Parietalkortex oberhalb der Sylvischen Fissur zu finden und hat sensorisch-integrative Aufgaben. Im Gegensatz zu der kontralateral zum Reiz gefundenen kortikalen Repräsentation des SI ist die Aktivierung des SII häufig bilateral und nimmt unabhängig von Reizmodalität mit ansteigender Intensität zu (Peyron et al., 1999).

### *Insula*

Die sogenannte Inselrinde befindet sich bilateral in der Fissura lateralis (Fissura Sylvii) im Bereich des Kortex. Es handelt sich dabei um eine heterogene Struktur, wobei verschiedene Bereiche unterschiedlichen Aufgaben der Schmerzwahrnehmung und -bearbeitung zugeschrieben werden: Der posteriore (granulare) Bereich ist für die taktile Erkennung eines Objektes sowie für die Verarbeitung der diskriminativen Komponente eines Schmerzreizes zuständig (Friedman, Murray, O'Neill, & Mishkin, 1986; R. D. Treede, Kenshalo, Gracely, & Jones, 1999); seine Informationen über nozizeptive Eingänge erhält der posteriore Inselkortex u.a. über Afferenzen vom posterioren ventromedialen Nucleus des Thalamus (VMpo) (Agarwal & Fischer, 2011; Craig, Bushnell, Zhang, & Blomqvist, 1994).

Der anteriore (dysgranulare) Bereich steht in Zusammenhang mit autonomen und affektiven Verarbeitungen (Burton, Fabri, & Alloway, 1995).

Die Insel ist sowohl mit Strukturen des limbischen Systems (wie bspw. der Amygdala und dem ACC), dem präfrontalen Kortex, dem parahippocampalen Gyrus und SII verbunden und erfüllt in dieser Position komplexe integrative Aufgaben. Darunter fällt neben der Entwicklung eines Schmerzgedächtnisses auch die Antizipation (Wiech et al., 2010).

### *Gyrus cinguli*

Als wichtiger Teil des limbischen Systems präsentiert sich der Gyrus cinguli sowohl zytoarchitektonisch wie auch funktionell als heterogene Struktur. Neben kognitiven, emotionalen sowie motorischen Aufgaben werden ihm auch nozizeptive Funktionen zugerechnet (Bush, Luu, & Posner, 2000). Er erstreckt sich oberhalb des Balkens (Corpus callosum) und ist nach aktuellen Kenntnissen in unterschiedliche Hauptregionen zu unterteilen, die ebenfalls abhängig von Funktion u.a. in vordere und hintere Anteile aufgeteilt sind:

#### *ACC (anteriöer cingulärer Cortex)*

An der affektiv-motivationalen Schmerzkomponente beteiligt ist der ACC nicht nur unter akuten physischen Schmerzbedingungen aktiv, sondern auch während Episoden von „sozialem Schmerz“, wie z.B. dem Ausschluss aus einer Gruppe (Eisenberger, Lieberman, & Williams, 2003), nach dem schmerzhaften Verlust einer geliebten Person (O'Connor et al., 2008) oder bei dem Nachempfinden von Schmerzen anderer Personen (Singer et al., 2004). Ebenso bedeutsam ist er für die Planung motorischer Abwehrreaktionen sowie die Aufmerksamkeitslenkung auf schmerzhafte Reize (Buchel et al., 2002; Devinsky, Morrell, & Vogt, 1995).

#### *MCC (medialer cingulärer Cortex)*

Dem MCC kommt eine wichtige Rolle im Salienz-Netzwerk zu; hierbei steht er mit der anterioren Insel in Verbindung und trägt im Sinne der Antizipation eines Reizes zur Entscheidungsfindung bei, ob dieser eine schmerzvolle Bedrohung darstellt (Wiech et al., 2010).

#### *PCC (posteriöer cingulärer Cortex)*

Es konnte diesem Teil eine integrative Funktion im Sinne der räumlichen Wahrnehmung des eigenen Körpers zugeschrieben (Guterstam, Bjornsdotter, Gentile, & Ehrsson, 2015) sowie darüber hinaus eine späte erhöhte Aktivität nach nozizeptiven Reizen mithilfe von LEPs gezeigt werden (C. Bradley, Bastuji, & Garcia-Larrea, 2017).

#### *PFC (Präfrontaler Kortex)*

Der PFC steht mit vielen verschiedenen Hirnregionen in Verbindung, u.a. mit dem ACC (Hudson, 2000). Ähnlich wie ebendieser ist auch er an der Antizipation von Schmerzen

beteiligt (Kalisch, Wiech, Critchley, & Dolan, 2006). Hervorzuheben ist die assoziativ-kognitive und somit bewertende Funktion (Wager et al., 2004). Als die speziellen Anteile des PFC, die bei Schmerz-Bildgebungsstudien aktiviert sind, sind der dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC) und der orbitofrontale Kortex (OFC) zu nennen (Peyron, Laurent, & Garcia-Larrea, 2000). Dem DLPFC wird eine schmerzmodulierende Funktion zugeschrieben (Lorenz, Minoshima, & Casey, 2003).

### *Parietaler Cortex*

#### *PPC (posteriorer parietaler Cortex)*

Besonders der Bereich des PPC ist für die sensorische Integration von schmerzhaften Sensationen sowie die gerichtete räumliche Aufmerksamkeit und das körperliche Bewusstsein zuständig (Berlucchi & Aglioti, 1997; R. Melzack, Coderre, Katz, & Vaccarino, 2001).

### *Amygdala*

Bevor das Interesse an seiner Rolle bei der Entstehung und Bewertung von Schmerzen wuchs, war der nach seiner Form benannte, bilateral im Temporallappen gelegene „Mandelkern“ lange Zeit hauptsächlich für Emotionen wie Angst und Furcht bekannt (Janak & Tye, 2015). Die Bedeutung der Amygdala auch für die Emotionsregulation wird deutlich, wenn man die mit ihr zusammenhängenden psychiatrischen Erkrankungen wie u.a. Angststörungen (Etkin & Wager, 2007) und Depressionen (Sacher et al., 2012) berücksichtigt. Mittlerweile auch Gegenstand aktueller Schmerzforschung, wird sie zum medialen nozizeptiven System gerechnet und ist demnach an der affektiv-motivationalen Schmerzkomponente sowie der Detektion aversiver Stimuli und ihrer Einstufung als potenzielle Bedrohung maßgeblich beteiligt (LeDoux, 2000; Neugebauer, Li, Bird, & Han, 2004; Simons et al., 2014). Darüber hinaus steht sie durch ihre reziproken Verbindungen mit der Hippocampusformation im Zusammenhang mit dem Vorgang des Lernens bzw. der Konditionierung.

### *Hippocampus*

Nach der Ähnlichkeit mit einem Seepferdchen benannt, ist der Hippocampus überaus wichtig für die Gedächtniskonsolidierung (Hassabis, Kumaran, & Maguire, 2007) und

erfüllt darüber hinaus Aufgaben, die die affektive Schmerzkomponente betreffen (Ploghaus et al., 2001).

### *Motorische Areale*

Eine vielfach durch Bildgebungsstudien beobachtete SMA-Aktivierung während der Schmerzstimulation (Peyron et al., 2007; Peyron et al., 2000), aber auch bereits vor ausgeführten Bewegungen (Lassen & Ingvar, 1990), lässt sich als Vorbereitung und Planung von Fluchtreflexen interpretieren. Zusätzlich sind der primär motorische Kortex (M1), die Basalganglien und das Kleinhirn an schmerzassoziierten motorischen Reaktionen beteiligt.

### **1.3.3 Schmerzempfinden bei BPS**

Bisher konnte gezeigt werden, dass BPS-Patientinnen erhöhte Schmerzschwellen sowohl für thermische, chemische und elektrische als auch für mechanische Reize haben (Bekrater-Bodmann et al., 2015; Bohus et al., 2000; Cardenas-Morales et al., 2011; Ludascher et al., 2007; Ludascher et al., 2009; Ludascher et al., 2015; Magerl, Burkart, Fernandez, Schmidt, & Treede, 2012; McCown, Galina, Johnson, DeSimone, & Posa, 1993; Schmahl et al., 2006; Schmahl et al., 2004).

Die erste Arbeitsgruppe, die das Schmerzempfinden bei BPS unter experimentellen Bedingungen untersuchte, verwendete hierfür den „cold pressor test“ (CPT) (Russ et al., 1992). Hierbei, sowie auch bei nachfolgenden Studien, die z.B. Laserreize als Schmerzstimuli einsetzten, konnten höhere Schmerzschwellen bei BPS im Vergleich zu gesunden Kontrollen als Ergebnis präsentiert werden (Schmahl et al., 2004). Schmahl und Kollegen konnten bei ihrer Untersuchung darüber hinaus zeigen, dass es sich vermutlich nicht um ein somatosensorisches Defizit handelt: In dieser Studie wurden Laserevozierte Potentiale (LEP) getestet, welche eine objektive Methode zur Messung von Schädigungen des peripheren oder zentralen Nervensystems bieten (R.-D. Treede, Lorenz, & Baumgärtner, 2003). Das Resultat – nämlich dass die LEPs bei den Patienten im Vergleich normal oder gar erhöht waren – offenbart intakte nozizeptive Bahnen und lässt vermuten, dass die Veränderung in der Schmerzwahrnehmung in kortikalen Verarbeitungsprozessen begründet liegen muss. Damit wird der Fokus vermehrt auf die affektiv-motivationale bzw. kognitiv-evaluative Komponente des Schmerzes als auf die sensorisch-diskriminative gerichtet.

Bezogen auf elektrische Schmerzstimulation konnten Ludäscher und Kollegen ebenfalls erhöhte Schmerzschwellen bei BPS-Patientinnen im Vergleich zu gesunden Probandinnen nachweisen (Ludascher et al., 2007).

Bisher ist es unklar, ob die reduzierte Schmerzwahrnehmung eine Folge der wiederholten Selbstverletzung oder der Grund dafür ist. Es konnte jedoch diesbezüglich gezeigt werden, dass BPS-Patientinnen, die aufgehört hatten, sich selbst zu verletzen, höhere Schmerzratings angaben, als diejenigen, die weiterhin selbstschädigendes Verhalten ausführten; im Vergleich zu Gesunden ohne selbstverletzendes Verhalten waren hier aber immer noch niedrigere Ratings zu verzeichnen (Ludascher et al., 2009). Zusätzlich erarbeiteten Magerl und Kollegen einen Zusammenhang zwischen der Häufigkeit der Selbstverletzung und der Schmerzwahrnehmung und -bewertung: Je häufiger sich die Patientinnen selbst verletzten (bis zu einmal pro Tag), desto höher war die Schmerzschwelle sowohl für chemische (Capsaicin, ein TRPV1-Nozizeptoren aktivierendes Alkaloid) als auch für mechanische (PinPricks, die die „frühen“ A $\delta$ -Nozizeptoren ohne TRPV-Rezeptoren aktivieren) Reize (Magerl et al., 2012).

### **Übersicht über bisherige BPS-spezifische Gehirnareale**

Es wurden bereits einige Studien durchgeführt, die Unterschiede bezüglich der Größenanteile bestimmter Gehirnareale bei BPS-Patientinnen im Vergleich zu gesunden Kontrollen untersuchten, wobei bei BPS-Patientinnen Veränderungen im Bereich des PFC entdeckt wurden: Es fanden sich reduzierte Volumina des DLPFC (R. Brunner et al., 2010) sowie des OFC (Tebartz van Elst et al., 2003). Daneben wurden geringere Volumenanteile der Amygdala sowie des Hippocampus für BPS-Patientinnen gezeigt und als eventuelle Endophänotypen für die Borderline-Erkrankung diskutiert (Ruocco, Amirthavasagam, & Zakzanis, 2012), wobei eine Meta-Analyse ergab, dass diese geringere Größe vermehrt bei BPS-Patientinnen mit komorbider PTBS auftrat (Rodrigues et al., 2011).

Die fMRT bietet eine optimale Möglichkeit, unterschiedliche Aktivitäten bestimmter Gehirnareale zu detektieren und somit das Empfinden von Schmerzen bei BPS-Patientinnen zu untersuchen. Im Folgenden werden die Ergebnisse zahlreicher fMRT-Studien, die unterschiedliche nozizeptive Modalitäten bei BPS verwendet haben, zusammengefasst.

Es fand sich bei BPS-Patientinnen während thermischen nozizeptiven Stimuli eine Deaktivierung im Bereich der Amygdala und des ACC, eine erhöhte Aktivierung des DLPFC sowie eine reduzierte Aktivierung des PPC (Schmahl et al., 2006).

Eine ebenfalls erhöhte Aktivierung des DLPFC, aber eine verminderte Aktivität des OFC konnten Kraus et al. mithilfe von selbstgeschriebenen Skripten zeigen, indem sich die BPS-Patientinnen Stress auslösende Situationen vorstellten, die eine Selbstverletzung triggern. Zusätzlich zeigte sich bei dieser Studie eine reduzierte Aktivität des MCC, während die Patientinnen sich den Akt der Selbstverletzung vorstellen sollten (Kraus et al., 2010).

Um Gehirnaktivität beim Menschen während eines Inzisionsschmerzes zu untersuchen, verwendeten Pogatzki-Zahn et al. erstmals ein MRT-fähiges Keramikskalpell gemäß dem Protokoll nach Kawamata et al. (Kawamata, Takahashi, et al., 2002; Kawamata, Watanabe, et al., 2002) und konnten zeigen, dass nach einem „echten Schnitt“ Areale sowohl des lateralen als auch des medialen Schmerzsystems höhere Aktivierung aufwiesen (Pogatzki-Zahn et al., 2010). Reitz und Kollegen waren daraufhin die ersten, die dieses Verfahren auch bei BPS-Patientinnen verwendeten und mit ihrer fMRT-Studie einen Rückgang der Amygdala-Aktivität in BPS-Patientinnen nach einmaligem Schnitt durch das Keramikskalpell demonstrieren konnten (Reitz et al., 2015). Jedoch gaben sie als limitierenden Faktor die Unmöglichkeit an, diesen Schnitt aus ethischen Bedingungen mehrfach während der Akquisition der MR-Bilder zu applizieren. Daher wurde eine nicht-gewebeverletzende Klinge („Blade“) entwickelt und in gesunden Probandinnen untersucht. Hierbei konnte gezeigt werden, dass die „Blade“ – mit einer Kraft von 4096 mN und einer Applikationsdauer von 7 Sekunden auf den Unterarm – einen in der Intensität und Qualität vergleichbaren Schmerz hervorruft wie ein Schnitt mit einem Skalpell (Shabes et al., 2016). Es fanden sich jedoch quantitative Unterschiede bezüglich der Schmerzdauer, da der durch den Skalpellschnitt hervorgerufene Schmerz signifikant länger anhielt.

#### **1.4 Fragestellung**

Zusammengefasst wurde bisher angenommen, dass NSSV bei BPS-Patientinnen als Strategie zur Emotionsregulation verwendet wird und nach bisherigen Erkenntnissen dadurch die zuvor erhöhte Anspannung und schließlich das Schmerzempfinden (teilweise) reduziert sind. Bei Gesunden würde im Regelfall eine Verletzung genau

zum Gegenteiligen führen, i.e. durch entstandenen Schmerz zu einem Stressanstieg. Um diese Diskrepanz genauer zu beleuchten wurde die „Blade“ bisher bei BPS-Patientinnen in zwei Studien verwendet; zum einen, um eine Auswirkung auf Stressreduktion zu detektieren (Willis et al., 2017), und zum anderen, um den Effekt des Sehens von Blut nach einer simulierten Selbstverletzung zu untersuchen (Naoum et al., 2016).

Jedoch wurde die nicht-invasive „Blade“ bei BPS-Patientinnen bisher weder mit einem gewebeverletzenden Skalpellschnitt rein auf die Schmerzempfindung und -bewertung, auf den zeitlichen Aspekt des Andauerns des Schmerzes verglichen, noch auf die kortikale Aktivierung während Blade-Applikation untersucht oder einem thermischen Schmerzreiz, wie er bereits im fMRT bei BPS-Patientinnen untersucht wurde (Bungert et al., 2015; Kluetsch et al., 2012; Niedtfeld et al., 2010; Schmahl et al., 2006), gegenübergestellt.

Mithilfe der Möglichkeit, die „Blade“ als Ersatz für einen echten Schnitt im MRT zu verwenden, untersucht diese Studie das Schmerzempfinden bei BPS-Patientinnen, die das „sich Schneiden“ nutzen, um u.a. innere Anspannung zu reduzieren um die Frage zu klären, ob sich u.a. Unterschiede im lateralen oder medialen Schmerzsystem zeigen und sich folglich auf eine unterschiedliche Schmerzverarbeitung schließen lässt (siehe Schema, Abb. 1).

**Mediales nozizeptives System:**

- **Mediale Thalamuskern**e
- **Insula/ACC/**
- **PCC/MCC**
- **Limbisches System:**
- **PFC**
- **Amygdala**
- **Hippocampus**

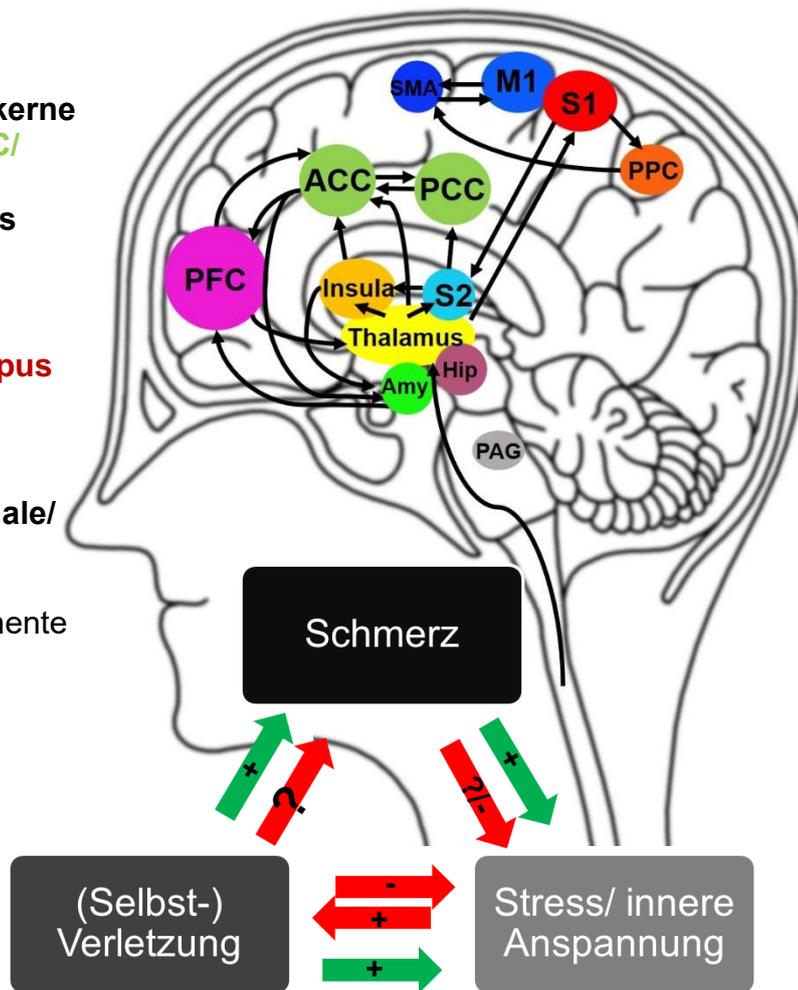
→ **affektiv-motivationale/ kognitiv-evaluative** Schmerzkomponente

**Laterales nozizeptives System:**

- **Laterale Thalamuskern**e
- **S1**
- **S2**
- **PPC**

→ **sensorisch-diskriminative**

Schmerzkomponente



**Abb. 1:** Vereinfachte Skizze zur Fragestellung. Im Regelfall führt eine Verletzung bei Gesunden zu einem Schmerzerleben sowie zusätzlich durch u.a. vermehrte Cortison-Ausschüttung zu einem erhöhten Stresslevel. Bei BPS-Patientinnen jedoch wird angenommen, die höhere Anspannung sei der Auslöser für eine (Selbst-)Verletzung, die schließlich über ein bestimmtes Empfinden oder Verarbeiten des schmerzhaften Reizes diese Stresslevel senkt.

(Grüne Pfeile: GK, rote Pfeile: BPS; „+“ = steigern, „-“ = senken)

Modifiziert nach Schmahl & Baumgärtner (2015).

Ziel dieser Arbeit ist es

- 1) Unterschiede sowie Gemeinsamkeiten in der Bewertung (Schmerzintensität sowie sensorische und affektive Bewertung) eines invasiven Schnittes (Inzision) zwischen BPS-Patientinnen und gesunden Kontrollen zu präsentieren
- 2) sowie bisherige Ergebnisse bezüglich einer reduzierten Schmerzempfindlichkeit sowie -bewertung mechanischer (PinPricks, Blade) sowie thermischer (Laser, CHEPS-Thermode) Reize aufzuzeigen bzw. zu replizieren (Magerl et al., 2012; Schmahl et al., 2004),

- 3) eine Vergleichbarkeit eines invasiven Schnittes mit einer nicht-gewebeverletzenden mechanischen Klinge („Blade“) als „Surrogat“ für eine Inzision bei beiden Gruppen (BPS und gesunde Kontrollprobandinnen) zu bieten, um
- 4) kortikale und subkortikale Unterschiede sowie Gemeinsamkeiten der Verarbeitung mechanischer („Blade“) und thermischer Schmerzreize zwischen BPS-Patientinnen und gesunden Kontrollprobandinnen herauszuarbeiten.

Daraus lassen sich folgende Hypothesen ableiten:

- Hypothese 1: BPS-Patientinnen weisen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobandinnen ein reduziertes Schmerzempfinden auf, für
- 1a) einen invasiven Schmerzreiz (Inzision)
  - 1b) einen non-invasiven Kontrollstimulus „Blade“
  - 1c) non-invasive phasische Stimuli (mechanisch: Blade, PinPrick; thermisch: Laser)
  - 1d) einen thermischen Kontrollstimulus: Thermode
- Hypothese 2: BPS-Patientinnen bewerten die Blade (7 Sek.) als in der Intensität vergleichbar schmerzhaft wie die Inzision.
- Hypothese 3: Es finden sich Unterschiede in der affektiven, jedoch nicht in der sensorischen Schmerzbewertung: BPS-Patientinnen bewerten Schmerzreize auf affektiver Ebene geringer als gesunde Kontrollprobandinnen.
- Hypothese 4: Es findet sich kein Gruppenunterschied für die Bewertung nicht-nozizeptiver Stimuli.
- Hypothese 5: Die „Blade“ (mechanischer Schmerzreiz) und die Thermode (thermischer Schmerzreiz) rufen Aktivierungen in schmerzassoziierten Gehirnregionen hervor mit gruppenspezifischen Unterschieden in ausgewählten Regionen des medialen Schmerzsystems (u.a. Amygdala, Hippocampus, PFC).

## 2 MATERIAL UND METHODEN

### 2.1 Patientenkollektiv

#### 2.1.1 Rekrutierung

Für die Rekrutierung der Teilnehmerinnen dieser Studie war das Zentralprojekt der Klinischen Forschergruppe KFO 256 zuständig. Die Patientinnen wurden hierfür deutschlandweit entweder telefonisch oder per E-Mail kontaktiert. Bei Interesse wurden ihnen detaillierte Probandeninformationen zugeschickt. Ein diagnostisches Gespräch fand bereits vor der kompletten Studienteilnahme sowie noch einmal zu Beginn einer jeden Forschungswoche statt.

Die Kontrollprobandinnen wurden über Aufrufe in sozialen Netzwerken rekrutiert und anschließend von den Diagnostikerinnen der KFO256 (auf Achse 1- und 2 Störungen) untersucht.

Für die Untersuchung erhielten Patientinnen und Kontrollen eine Aufwandsentschädigung von 12 € pro Stunde, wobei es sich im Rahmen dieser Studie um 2 Termine á 2 Stunden handelte. Zusätzlich wurden entstandene Fahrt- sowie gegebenenfalls Übernachtungskosten erstattet.

Da die Diagnose überwiegend bei Frauen gestellt wird, wurden keine männlichen BPS-Patienten in die Studie eingeschlossen (Barnow et al., 2007). Insgesamt nahmen an der Studie 22 BPS-Patientinnen teil, von denen aufgrund von Bewegungsartefakten die fMRT-Daten von 20 Patientinnen mit denen der 20 Kontrollprobandinnen verglichen werden konnten. Die Daten der 20 gesunden Kontrollprobandinnen sind zum Teil bereits publiziert (Shabes et al., 2016).

Im Folgenden wird für die Gruppe der gesunden Kontrollprobandinnen die Abkürzung „GK“ (= *gesunde Kontrollgruppe*) eingeführt, um die einzelnen Gruppen GK und BPS übersichtlicher voneinander getrennt darzustellen.

## 2.1.2 Diagnostik

### 2.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Als Einschlusskriterien für die Patientinnen galten:

- Das aktuelle Vorliegen von mindestens 5 IPDE-Kriterien (Borderline-Sektion)
- Alter zwischen 18 und 50 Jahren
- Weibliches Geschlecht
- mind. BMI > 16,5
- Selbstverletzendes Verhalten mit Hautläsion in den letzten 6 Monaten
- Schriftliche Einverständniserklärung

Als Ausschlusskriterien für die Patientinnen galten:

- Schmerzmedikation
- Mittlere bis starke chronische Schmerzen (ab NRS 7/10)
- Psychopharmaka (Ausnahme: SSRI)
- Schwangerschaft
- Bipolar I-Störung (lifetime)
- Schizophrenie (lifetime)
- Alkohol-/Drogen-/Medikamentenabhängigkeit im letzten Jahr
- Neurologische Erkrankungen bzw. periphere neurologische Störungen (z.B. Epilepsie, Multiple Sklerose)
- Hirntumore  
Speziell für den MRT-Teil:
- Klaustrophobie
- Herzschrittmacher/implantierte Defibrillatoren (ICD)
- Metallimplantate im Körper
- Nicht zu entfernende Piercings
- Intrauterinpessar
- Cochleaimplantate

Bei Tätowierungen wurde erfragt, wie lange diese schon bestehen, ob sie Farbe und mögliche metallene Partikel enthalten und gegebenenfalls nach ausführlicher Aufklärung durch die MTA eine gesonderte Einverständniserklärung unterschrieben.

## 2.2 Instrumente und Apparaturen

### 2.2.1 Fragebögen

Ausgewählte verwendete Fragebögen befinden sich im Anhang.

#### *Borderline-Symptom-Liste 23 (BSL-23)*

Die Borderline-Symptom-Liste dient der quantitativen Erfassung subjektiver Beschwerden und Einschränkungen und liegt in Form eines störungsspezifischen Selbstbeurteilungsbogens vor. Nach der von Bohus entwickelten BSL mit 95 Items (BSL-95) (Bohus et al., 2001) wurde zur einfacheren Handhabung und schnelleren Auswertung eine auf 23 Items reduzierte Version (BSL-23) erstellt, die sich als gleich effizient bewiesen hat (Bohus et al., 2009). Sie enthält diejenigen Items der BSL-95, die am besten zwischen BPS und anderen Störungsbildern diskriminieren und wird mittlerweile auch im spanischsprachigem Raum verwendet, wo sie sich ebenfalls als valide erwiesen hat (Soler et al., 2013).

#### *Dissoziations-Spannungsskala – (DSS 4)*

Durch die DSS-1 Woche können Aussagen über dissoziative Zustände sowie subjektiv aversiv empfundene innere Anspannungen der vergangenen Woche getroffen werden. In dem in dieser Studie an beiden Untersuchungstagen verwendeten DSS 4, der nur vier spezielle Items enthält, sollten akut auftretende dissoziative Spannungszustände erfasst werden. Dieser hat sich als valider Fragebogen für die Erkennung dissoziativer Phänomene während neuropsychologischer Untersuchungen bewiesen. Die interne Konsistenz des DSS 4 nach Cronbachs  $\alpha$  beträgt 0,87; die Split-Half-Reliabilität nach Guttman  $r = 0,91$  (C. Stiglmayr, Schmahl, Bremner, Bohus, & Ebner-Priemer, 2009).

#### *Anamnesebogen*

In dem vor der Untersuchung ausgeteilten Anamnesefragebogen wurden Vorerkrankungen, welche sich auf Sensibilität oder das Schmerzempfinden auswirken können, sowie aktuelle Medikation, Alkohol- und Drogenmissbrauch erhoben.

## 2.2.2 Psychophysische Algesietestung

### 2.2.2.1 Stimuli

#### *Skalpell*

Es wurden sowohl Keramikskalpelle, die sich in einer vorgehenden Studie auch gefahrlos für Untersuchungen im MRT eigneten, als auch Standardskalpelle verwendet. Die vollkeramischen Skalpelle (Größe 11) wurden von der Firma Maxon Motor GmbH in Sexau, Deutschland, die Standardskalpelle (Modell „präzisa plus“) von der Firma Dahlhausen, Köln, Deutschland, produziert.

#### *PinPrick*

Punktuelle mechanische Stimulation durch PinPricks (MRC Systems GmbH, Heidelberg, Deutschland) ermöglicht es, im Rahmen der Quantitativen Sensorischen Testung (QST) reproduzierbare Aussagen über die nozizeptive Aktivierung der Haut zu treffen. Sie werden von Mitgliedern des Deutschen Forschungsverbunds Neuropathischer Schmerz (DFNS) verwendet und eignen sich zur Untersuchung und Diagnostik von chronischem sowie neuropathischem Schmerz (Rolke et al., 2006a). Es handelt sich hierbei um Nadeln mit zylindrisch flacher Spitze mit einem Durchmesser von 0,25 mm, die in einem stählernen Führungsrohr laufen und die Haut nicht verletzen. Innehalb des Rohrs sind die Nadeln an einer Halterung aus Plastik befestigt, die innerhalb des Gehäuses frei gleiten können und ein definiertes Gewicht besitzen. Dadurch wird bewerkstelligt, dass nur die Nadel, auf der das jeweilige Gewicht lastete, auf der Haut appliziert wird. In einem handelsüblichen Set dieser Nadelreizstimulatoren befinden sich sieben PinPricks mit folgenden unterschiedlichen Kräften, die auf die Haut wirken: 8 mN, 16 mN, 32 mN, 64 mN, 128 mN, 256 mN und 512 mN. Für diese Studie wurden die PinPricks 32 mN–512 mN appliziert.

#### *Blade*

In einer vorhergehenden Studie wurde eine stumpfe Klinge – die „Blade“ (MRC Systems GmbH, Heidelberg, Deutschland) – als Surrogat für eine Inzision etabliert (Shabes et al., 2016). Diese ist ebenso wie die PinPricks in einem stählernen Gehäuse an einer Plastikhalterung mit kalibriertem Eigengewicht angebracht und nicht gewebeverletzend. Die Kräfte der fünf verwendeten Blades betragen 256 mN, 512 mN, 1024 mN, 2048 mN und 4096 mN. Die stumpfe Klinge ist in ihrer Länge und Breite vergleichbar mit dem Areal, das durch die zu vergleichende Inzision durch den

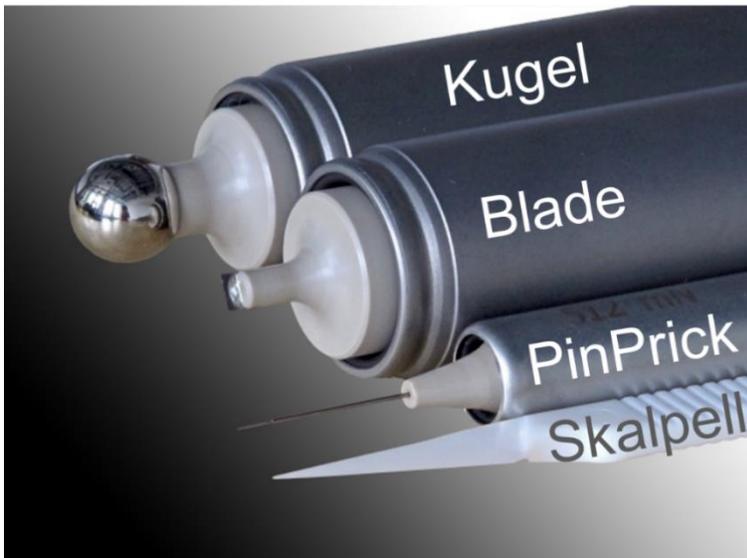
Skalpellschnitt entsteht (4 mm Länge, 100  $\mu\text{m}$  Breite), und erreicht damit eine Kontaktfläche von 0,4 mm<sup>2</sup>. Außerdem ist sie nicht ferromagnetisch, sodass sie im MRT appliziert werden kann. In der Studie von Shabes et. al hat sich die stärkste Form der Blade (4096 mN) als adäquates nicht-invasives Modell für eine Inzision beweisen können, wenn die Dauer der Stimulation sieben Sekunden betrug. Deshalb wurde diese für den Studienablauf im MRT eingesetzt, um den mechanischen Schmerz, der durch ein Skalpell entsteht, zu imitieren und ihn mehrfach verabreichen zu können. Durch die größeren Kontaktflächen als die der punktuellen der PinPricks sowie durch die scharfen, nicht durchstechenden Ecken wird durch Erregung der A- $\delta$  and C- Faser- Nozizeptoren eine räumliche Summation erwirkt (Slugg, Campbell, & Meyer, 2004).

### *Kugel*

Als nicht-schmerzhafte Kontrollstimuli dienten „Kugeln“, die in ihrem Aufbau den Pin-Pricks und den Blades gleichen. Der Unterschied besteht darin, dass an der Spitze keine Nadel oder Klinge, sondern eine Kugel mit einem Durchmesser von 12 mm befestigt ist. Es wurden Kugeln verwendet, die die gleichen Kräfte auf die Haut übertragen wie die der Blade (256 mN, 512 mN, 1024 mN, 2048 mN und 4096 mN), wobei sich die Kontaktfläche zwischen Haut und Kugel mit steigender applizierter Kraft vergrößerte.

### *Laser*

Es wurden Hitzestimuli mithilfe eines Infrarot-Thulium-YAG-Lasers (THEMIS, StarMedTec, Starnberg, Deutschland) verabreicht (s. Abb. 3). Das aktive Medium stellt hierbei Thulium (Tm) in einem empfindlichen Yttrium-Aluminium-Granat-Kristall dar. Die Wellenlänge betrug 2  $\mu\text{m}$ , die Dauer eines Laserpulses 1 ms. Eine vorgefertigte Serie mit Impulsenergien von 320 mJ, 370 mJ, 420 mJ, 470 mJ und 520 mJ wurde über einen PC gesteuert und von der Versuchsleiterin über ein Fußpedal gestartet. Die Probandinnen sowie die Versuchsleiterinnen trugen zur Sicherheit Schutzbrillen. Die Laserstimulation gilt als valide Methode zur Untersuchung der Schmerzverarbeitung, da eine selektive Aktivierung der A- $\delta$ - und C-Fasern ohne Erregung taktiler kutaner Rezeptoren stattfindet (Bromm & Treede, 1991; Plaghki & Mouraux, 2003).



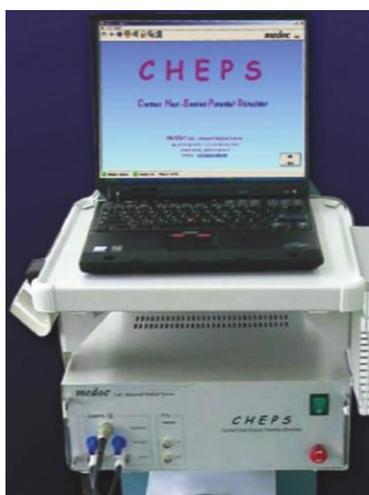
**Abb. 2:** Mechanische Stimulatoren



**Abb. 3:** Laser-Stimulator

*Hitzestimulator Medoc: (CHEPS)*

Über eine Pathway-CHEPS-Thermode (*contact-heat evoked potential stimulator*) der Firma Medoc Advanced Medical Systems Ltd. (Ramat Yishai, Israel) wurden Hitzestimuli abgegeben. Durch Kombination einer Thermode (Durchmesser 27 mm) mit der aktuellsten Wärmefolien-Technologie und einer aktiven Rückkühlungstechnik durch ein Peltier-Element werden schnelle Temperaturunterschiede ermöglicht. Dadurch werden Erhitzungsraten von  $70^{\circ}\text{C/s}$  und Abkühlungsraten von  $40^{\circ}\text{C/s}$  erreicht und somit die Abgabe von Schmerzreizen in einem Spektrum von  $30^{\circ}\text{C}$ – $55^{\circ}\text{C}$  in weniger als 300 ms erzielt (s. Abb. 4).



**Abb. 4:** Medoc-PATHWAY



### **2.2.2.2 Bewertungsformen (Ratings)**

#### *Numerische Rating-Skala (NRS)*

Für den interindividuellen Vergleich des Schmerzempfindens wurden von jeder Probandin für jeden einzelnen Reiz mündlich Schmerzratings von 0 bis 100 abgegeben. Dabei entspricht eine Bewertung von 0 keinem Schmerzempfinden und eine 100 dem Erleben des stärksten vorstellbaren Schmerzes.

#### *Visuelle Analogskala (VAS) mit dem Programm Dapsys*

Um das Schmerzempfinden über den zeitlichen Verlauf wiedergeben zu können, wurde eine visuelle Analogskala verwendet. Diese war in Format eines Thermometers auf einem Computer-Monitor dargestellt und mithilfe der Computermaus konnten die Probanden entsprechend ihres subjektivem Schmerzerlebens die VAS von 0 (= kein Schmerz) bis 100 (= der stärkste vollstellbare Schmerz) befüllen. Die Daten wurden durch die Software Dapsys, durch Brian Turnquist zur Verfügung gestellt und im Hintergrund mit einer Frequenz von 10 Hz gespeichert.

#### *Schmerzempfindungsskala (SES)*

Die 1995 von Geissner entwickelte Form der Schmerzempfindungsskala (SES) ermöglicht einen differenzierten Überblick über subjektiv wahrgenommene Schmerzen mithilfe eines Spektrums von 24 Deskriptoren (E. Geissner, 1995; Edgar Geissner, 1996). Grundlage hierfür bot der McGill-Schmerzfragebogen (R. Melzack, 1975, 1987). Die für diese Studie verwendete modifizierte Form enthält die ursprüngliche Form der SES inklusive vier zusätzlicher Deskriptoren („dumpf“, „drückend“, „ziehend“ und „pulsierend“) und somit 28 Adjektive, die Schmerzen beschreiben und sich fünf Teilskalen zuordnen lassen. Das Zutreffen einer Beschreibung für den empfundenen Schmerz erfolgt mithilfe einer Ordinalskala von 1 bis 4 (1 = „trifft nicht zu“; 2 = „trifft ein wenig zu“; 3 = „trifft weitgehend zu“; 4 = „trifft genau zu“).

Die Summe verschiedener Skalen erlaubt die Diskrimination zwischen der sensorischen und der affektiven Komponente des Schmerzes. Zwei Skalen beschreiben die „allgemeine affektive Schmerzangabe“ und „Schmerzangabe der Hartnäckigkeit“ und ergeben gemeinsam die Globalskala „SES-affektiv“. Die übrigen drei Skalen charakterisieren durch „sensorische Schmerzangabe der Rhythmik“, „sensorische Schmerzangabe des lokalen Eindringens“ und „sensorische

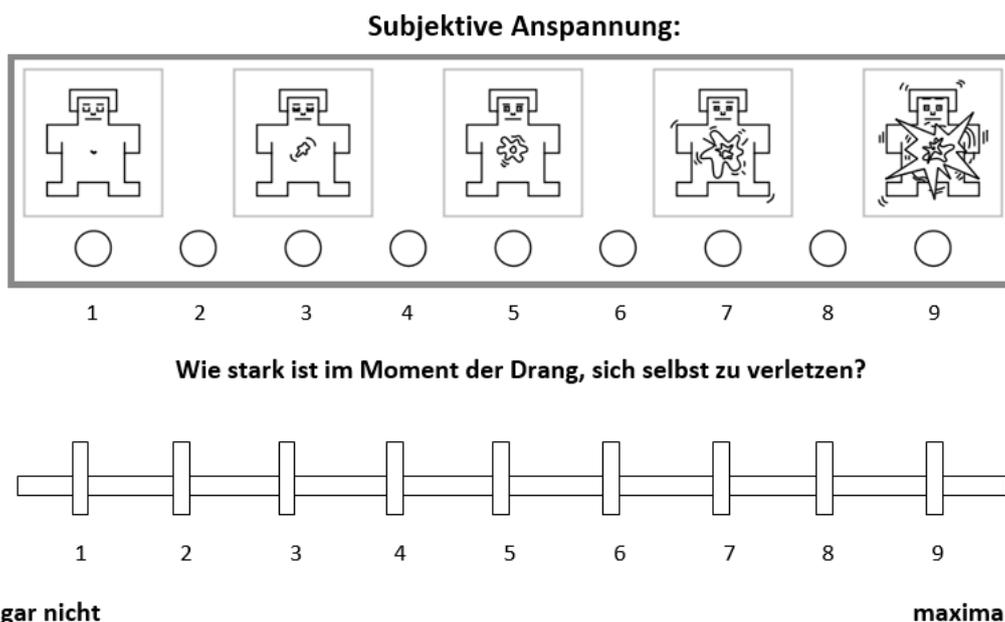
Schmerzangabe der Temperatur“ den sensorischen Aspekt der Schmerzempfindung „SES-sensorisch“. Hansen et al. führten eine Faktorenanalyse mithilfe der VARIMAX-Methode durch und teilten demzufolge die sensorische Gruppe zusätzlich in „tiefen/dumpfen“ und „oberflächlichen“ Schmerz ein, woraufhin noch weiterführend eine Aufteilung des oberflächlichen Schmerzes in „Hitze-Schmerz“ und „stechenden, mechanischen Schmerz“ zur besseren Einstufung die Faktoren erfolgte (Hansen, Klein, Magerl, & Treede, 2007). Demzufolge wurde für die hier vorliegende Arbeit eine Einteilung der sensorischen Eigenschaften gemäß dieser genannten drei Faktoren („tiefer“, „Hitze-“ und „stechender mechanischer“ Schmerz) vorgenommen, um ein aussagekräftiges sensorisches Schmerz-Profil abzubilden und durch die Reduktion der vielen Adjektive auf drei Faktoren einen besseren Überblick zu bieten.

### *Self-Assessment-Manikin (SAM)*

Um eine Veränderung sowie den Verlauf der inneren Anspannung zu detektieren, wurde die nach 1980 von Lang entwickelte und nach Bradley modifizierte Skala Self-Assessment-Manekin (SAM 1-9) genutzt, die die Möglichkeit bietet, mithilfe von Bildern die aktuelle Anspannung einzuschätzen (M. M. Bradley & Lang, 1994); s. Abb. 5.

### *Frage nach Selbstverletzungsdrang*

Ebenfalls auf einer Skala von 1 bis 9 konnten die Teilnehmerinnen angeben, wie stark ihr momentaner Drang nach Selbstverletzung ausgeprägt war; s. Abb. 5.



**Abb. 5:** Darstellung des SAM-Fragebogens (oben); Frage nach aktuellem Selbstverletzungsdrang (unten).

### **2.2.3 funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) – Bildgebung**

Auf dem BOLD-Effekt basierend ermöglicht die fMRT es heutzutage, Aktivierung in einem Gehirnareal zu detektieren. Daher eignet sie sich als optimale Bildgebungstechnik, um Schmerzen und ihre dazugehörigen neuronalen Korrelate zu untersuchen. Innerhalb der letzten zwei Jahrzehnte wurden auf diesem Gebiet zahlreiche neue Erkenntnisse gewonnen.

Die fMRT-Untersuchungen fanden in einem 3-Tesla-Ganzkörpertomographen (MAGNETOM Trio Tim snygo; Siemens AG, Erlangen, Deutschland) mit einer 32-Kanal-Kopfspule statt. Bevor die funktionellen Daten während der Schmerztestung aufgenommen wurden, wurden vorab bei jeder Versuchsteilnehmerin T1-gewichtet anatomische Aufnahmen angefertigt (MPRAGE = 3D magnetization prepared rapid acquisition gradient echo, Voxelgröße  $1,0 \times 1,0 \times 1,0 \text{ mm}^3$ , Dauer ca. 1 Minute). Diese wurden mit einer Repetitionszeit (TR) von 2300 ms, einer Echozeit (TE) von 3,03 ms und einem Flipwinkel von  $9^\circ$  erstellt. Anschließend erfolgte während der 20-minütigen Schmerzstimulation die Aufnahme der BOLD-sensitiven EPI-Sequenzen (echo-planar imaging, Voxelgröße  $3,4 \times 3,4 \times 3,0 \text{ mm}$ , Kontrast T2). Hierbei lagen eine TR von 1960 ms, eine TE von 30 ms und ein Flipwinkel von  $76^\circ$  vor. Pro Volumen wurden 36 Schichten absteigend aufgenommen, wobei die Schichtdicke 3 mm, Field of view  $220 \text{ mm}^2$  und die Matrix-Auflösung  $64 \times 64$  Bildpunkte betrug. Für jeden Durchgang wurden im Schnitt 617 EPI-Volumina aufgenommen, wobei jeweils die ersten sechs Aufnahmen jeder EPI-Sequenz verworfen wurden.

## **2.3 Versuchsablauf**

### **2.3.1 Erster Teil: Psychophysische Algesietestung**

#### **2.3.1.1 Versuchsort**

Der erste Termin der Studie fand im Laserlabor der Neurophysiologie der Universitätsmedizin Mannheim (UMM) statt. Dafür hatten die Patientinnen vorab eine ausführliche Wegbeschreibung zum Haupteingang der UMM und Erklärungen ihrer jeweiligen Betreuer für die Forschungswoche erhalten. Fühlten sie sich jedoch unsicher in einer fremden Stadt und trauten sich den Weg nicht alleine zu, wurden die Patientinnen entweder am ZI (Zentralinstitut für Seelische Gesundheit) Mannheim oder an einem geeigneten Treffpunkt abgeholt.

### **2.3.1.2 Einführungsgespräch**

In einem ausführlichen Einführungsgespräch wurde jeder Teilnehmerin am ersten Tag vor Beginn des Versuches der genaue Ablauf erklärt. Hierzu bekam sie zusätzlich schriftliche Probanden-/Patienteninformationen ausgehändigt, die sie sich in Ruhe durchlesen und zu denen sie bei Unklarheiten Fragen an die Versuchsleiterin stellen konnte. Die Patientin füllte einen Anamnesebogen aus. Zusätzlich gab sie ihren aktuellen Menstruationszeitpunkt an. Außerdem wurde erfragt, ob Schmerzmedikamente eingenommen wurden, aktuell Schmerzen beständen, Thrombozytenaggregationshemmer wie Aspirin eingenommen wurden oder eine Blutungsneigung bekannt sei. Wurden alle diese Fragen verneint, konnte die Untersuchung stattfinden. Es wurde darauf hingewiesen, dass die Probandin jederzeit abbrechen könne, sollte sie sich unwohl fühlen. Da die bevorstehende Inzision einen invasiven Eingriff darstellt, wurde über eventuelle Risiken aufgeklärt. Hierbei wurde auf eine mögliche Blutung, die mit einem Hämatom einhergehen kann, sowie eine Infektion oder auch das Zurückbleiben einer kleinen Narbe hingewiesen. Außerdem wurden Informationen zum Datenschutz und die Versicherung durch das ZI Mannheim erläutert. Waren alle Fragen geklärt und Einverständniserklärungen unterschrieben, wurden die Schmerzbewertungsmethoden einzeln erklärt: Hierbei wurde zuerst auf den visuellen-Analog-Skala-(VAS)-Teil eingegangen. Hierbei sollte, während der Applikation eines Reizes an der Unterseite des linken Unterarms, der empfundene Schmerz am Computer bewertet werden. Um ein Gefühl für die Justierung der Computermaus zu bekommen, konnte jede Patientin einen VAS-Testlauf starten. Im Anschluss wurde das Prinzip der NRS, der SES und der SAM/Selbstverletzungs-Fragebogen erklärt.

### **2.3.1.3 Versuchsdurchführung**

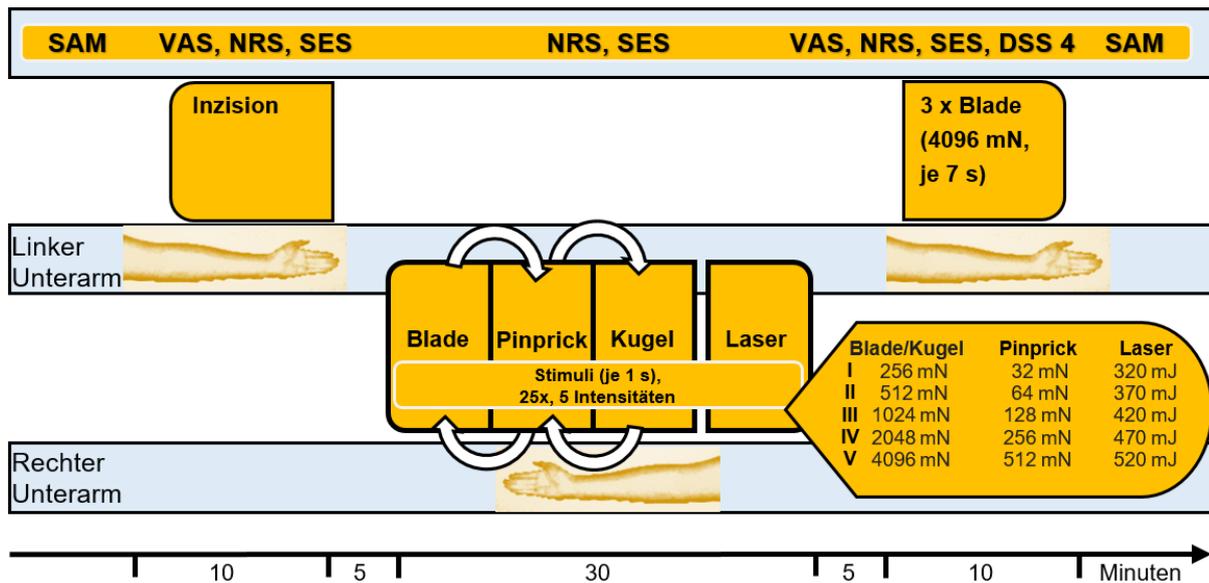
Die Patientin wurde für die erste Stimulation, die Inzision, so platziert, dass sie auf einem Stuhl sitzend mit Blick auf einen Monitor gerichtet mit der rechten Hand die Computermaus bedienen konnte. Ihr linker Unterarm lag für die Stimulation ausgestreckt auf einem Schaumstoffkissen mit Schutzfolie. Es erfolgte die Aufforderung, nicht auf den linken Arm und den Schnitt zu schauen, sondern den Blick auf den VAS-Balken zu konzentrieren. In dieser Untersuchungsposition wurden erstmals innere Anspannung und Selbstverletzungsdrang abgefragt. Dazu konnte die Patientin den SAM-Bogen betrachten. Bevor der Schnitt erfolgte, wurde der Unterarm an der Stelle, an der die Inzision erfolgen sollte (proximales Drittel zwischen

Ellenbeuge und Handgelenk), desinfiziert. Während der Einwirkzeit des Desinfektionsmittels (Softasept® N, B. Braun Melsungen AG, Deutschland), öffnete die Versuchsleiterin mit medizinischen Handschuhen das steril verpackte Skalpell, entfernte die Kappe, hielt das Skalpell in der rechten Hand bereit und forderte die Patientin auf, mit ihrer rechten Hand das VAS-Programm Dapsys mit einem Klick auf „RUN“ zu starten. Anschließend streckte die Versuchsleiterin mit ihrer linken Hand die Haut des Unterarms der Patientin und führte die Inzision durch. Die Länge betrug hierbei 4mm. Der Schnitt durchbrach dabei mit einer Tiefe von 7mm die Schichten der Haut, die Faszie und den Muskel des volaren Unterarms. Das Nachlassen eines Widerstandes markierte den Durchtritt durch die Faszie, welches als Orientierungshilfe diente. Währenddessen gab die Patientin ihren subjektiv empfundenen Schmerz an. War die Inzision, die in der Regel 3–5 Sekunden dauerte, erfolgt, wurde das Skalpell in einen Abwurfbehälter entsorgt und eine Kompresse leicht auf die Stichstelle gedrückt, um Blutungen zu vermeiden. Während die Versuchsleiterin die VAS-Rating-Daten sicherte, fragte sie nach dem maximal sowie dem durchschnittlich empfundenen Schmerz während der Inzision. Die Patientin gab hierfür ein wörtliches Rating nach der erklärten NRS ab. Die Ratings wurden auf einem hierfür vorgesehenen Bogen von der Versuchsleiterin notiert. Dann wurde die Kompresse entfernt, der Schnitt begutachtet und, wenn keine Auffälligkeiten vorhanden waren, ein Pflaster auf die Stelle geklebt. Nun wurde der SES-Bogen ausgeteilt, den die Patientin bezüglich des Schmerzes durch die Inzision bewerten sollte.

Als nächste Stimuli dienten entweder die PinPricks, Blades oder Kugeln – nach randomisierter Reihenfolge – und als letzter Reiz der Laser vor den Hitzereizen durch die CHEPS-Thermode. Es erfolgte je ein Block einer Modalität mit 25 Reizen: Jede der fünf verschiedenen Reizintensitäten erfolgte fünfmal je an unterschiedlichen Stellen des rechten volaren Unterarms. Nach jedem Durchlauf wurden maximales und durchschnittliches Schmerzerleben mit NRS erfragt sowie ein spezifisch für diese eben erfahrene Modalität auszufüllender SES-Bogen, um den Schmerzcharakter zu bestimmen, ausgeteilt. Ebenso wie bei der Inzision sollte die Patientin keine visuelle Aufmerksamkeit auf den stimulierten Arm richten.

Darauffolgend wurde die stärkste Blade (4096 mN) dreimal für jeweils exakt sieben Sekunden auf den linken Arm aufgesetzt, wobei währenddessen wieder das aktuelle Schmerzempfinden mit VAS am PC bewertet, anschließend der maximale und durchschnittliche Schmerz mündlich mit NRS und der Schmerzcharakter mit SES

bewertet wurden. Nach allen Schmerzreizen wurden der DSS-4-Bogen sowie ein Bogen zur Selbstbeschreibung ausgeteilt und von der Patientin ausgefüllt.



**Abb. 6:** Studiendesign, modifiziert nach Schloss et al. (2019).

## 2.3.2 Zweiter Teil: fMRT-Messung

### 2.3.2.1 Versuchsort

Der zweite Termin fand mindestens einen Tag nach der Psychophysik-Messung statt. Hierfür kamen die Patienten zum MRT namens „Heinz“ im Therapiegebäude am ZI Mannheim.

### 2.3.2.2 Einführungsgespräch

In einem gesonderten Raum wurde den Patientinnen in einem Einführungsgespräch der Versuchsablauf erklärt sowie über Verhaltensweisen im MRT aufgeklärt. Der MRT-spezifische Aufklärungsbogen wurde gemeinsam besprochen und mögliche Fragen beantwortet. Nach schriftlicher Zustimmung der Patientin wurde ihr persönlicher ID-Code am MRT-Steuerrechner eingegeben.

### 2.3.2.3 Versuchsdurchführung

#### Erfassung der taktilen und thermischen Wahrnehmung

Bevor dem Bladeschmerz ein entsprechender Hitzereiz zugeteilt wurde, wurden nicht-schmerzhaft mechanische und thermische Reize am linken Unterarm appliziert, um mögliche Unterschiede der sensiblen Wahrnehmung zwischen den Probanden zu detektieren. Dabei erhielten sie in randomisierter Reihenfolge insgesamt dreimal das Ende einer Büroklammer aus Metall, das die gleiche Fläche wie die Klinge der Blade hatte, auf unterschiedlichen Stellen des linken Unterarms und dreimal einen Wärmereiz (37°C, Baseline 35°C) durch die CHEPS-Thermode, die an einer Stelle am linken Unterarm befestigt wurde. Man entschied sich hier, die Thermode an einer Stelle zu belassen, da sie auch während der fMRT-Messung aus technischen Gründen nicht verschoben werden konnte. Nach jedem erfolgten Reiz wurde erfragt, wie stark die Berührung empfunden wurde (0–100). Hierbei wurde explizit darauf hingewiesen, dass es sich allein um die Berührung handele, *nicht* um Schmerz. Außerdem wurde die Diskrimination zwischen den verschiedenen Stimuli getestet, indem erfragt wurde, welcher Reiz vorliege („mechanisch“ oder „thermisch“) und wie sicher man sich bezüglich der Reizmodalität sei (0–100). Zuletzt sollte angegeben werden, ob einer der beiden Reize mehr als der andere oder beide in gleichem Ausmaß wahrgenommen wurden.

#### Matching Blade und Hitze

Da das Schmerzempfinden von vielen Störgrößen (z.B. Müdigkeit, Körpertemperatur, Uhrzeit etc.) beeinflusst wird, wurde vor der eigentlichen Schmerzstimulation im MRT erneut individuell für jede Patientin eine bestimmte Temperatur, bei der die gleiche Schmerzhaftigkeit wie die durch eine Blade-(4096 mN)-Applikation empfunden wurde, ermittelt. Begonnen wurde mit einer dreifachen Blade-Applikation am linken Unterarm. Anschließend wurde der Hitzereiz mit der am ersten Untersuchungstag ermittelten Temperatur appliziert. Die Reizdauern betragen immer sieben Sekunden. Wurden Blade- und dieser Hitzereiz immer noch gleich schmerzhaft (NRS) bewertet, so wurde sich für diese Temperatur entschieden. Wurde an diesem Tag unterschiedlich bewertet, so wurde die Temperatur in entweder ab- oder aufsteigender Form justiert, bis die Temperatur gefunden war, die einen dem Bladeschmerz vergleichbaren Schmerz auslöste. Zuletzt wurde die ermittelte Temperatur an einer gleichen Stelle

viermal getestet, um eine mögliche zu starke Habituation zu erkennen. Schien es, als gewöhne sich die Patientin zu schnell an den Reiz, sollte die Temperatur um 0,5°C angehoben werden.

**Tab. 1:** Individuell ermittelte Temperaturen für die Hitzereize; Mittelwert (MW)  $\pm$  Standardabweichung (SD); Unterschied BPS vs. GK nicht signifikant  $p = 0,3$ ; studentischer t-test.

Gruppe	Ermittelte Hitze in °C; MW	SD
BPS (n=20)	44,7	$\pm 0,9$
GK (n=20)	44,4	$\pm 1,2$

### Platzierung im MRT

Es wurde zur Sicherheit immer darauf geachtet, dass jegliche metallenen Gegenstände und Schmuck von jeder Person, die den MRT-Bereich betrat, abgelegt wurden. Bevor sich die Patientin auf die MRT-Trage legen durfte, wurde Schutzpapier auf der Liege ausgerollt, sowie um jede Polsterung, mit der die Patientin in Kontakt kommen würde, gewickelt. Anschließend wurde beim Platzieren der Patientin auf der Trage darauf geachtet, dass der Kopf genau mittig in der Kopfspule lokalisiert war. Schaumstoffohrenstöpsel dienten als Lärmschutz. Zur Registrierung der Atemfrequenz wurde den Patientinnen ein Gurt um den Brustkorb gelegt. Den Notfallknopf, der vor jeder Messung von der jeweiligen Patientin zum Test betätigt wurde, bekamen die Patientinnen in die rechte Hand gelegt. Zusätzlich war an der rechten Hand am Zeigefinger ein Fingerclip befestigt, der die Herzfrequenz messen sollte. Aufgrund der niedrigen Temperatur im MRT-Bereich und der Dauer von ca. 30 Minuten ohne Bewegung wurde die Patientin mit einer Decke zugedeckt. Bevor die Patientin langsam in die MRT-Röhre geschoben wurde, wurde ihr die Kopfspule aufgesetzt. Anschließend wurde sie zunächst ein Stück hineingeschoben und der linke Arm, an dem die Stimulation erfolgen sollte, wurde entlang des Körpers ausgestreckt auf einem Schaumstoffpolster platziert. An der Innenseite des linken Handgelenks wurde mithilfe eines Gummibandes die Kontaktfläche der Thermode befestigt. Diese wurde zusätzlich durch Plastikklammern an der Trage stabilisiert, sodass das Eigengewicht des Thermodenkabels nicht auf dem Arm lastete oder einen Zug auf ihn ausübte.

Um einer möglichen Adaptation nach vielen Hitzereizen an derselben Hautstelle entgegenzuwirken, wurde in Pilot-Projekten versucht, die Thermode nach jedem

abgegebenen Stimulus an einer anderen Stelle des Unterarms zu platzieren. Hierbei funktionierte leider die Hitzereizabgabe nicht mehr – vermutlich durch die Bewegung des Kabels mit der Kühlflüssigkeit auf lange Distanz – sodass sich aus diesen technischen Gründen dafür entschieden wurde, die Thermode an einer ausgesuchten Stelle befestigt zu belassen (s. Abb. 7).

War alles montiert, wurde die Trage bis zur endgültigen Messposition hineingefahren. Diese wurde genauso beibehalten, sobald die Patientinnen angaben, dass sie bequem und ohne jegliche Form von Schmerz oder Druck lagen. Anschließend wurde die Patientin alleingelassen und lediglich über den Lautsprecher mit ihr kommuniziert. Die der Studie beiwohnende MTA informierte über den nun folgenden Ablauf: Bevor die 20-minütige Stimulationsserie beginnen sollte, würden anatomische Aufnahmen des Gehirns gemacht. Dies dauere insgesamt ca. sieben Minuten. Hierbei wäre die Patientin allein im MRT-Bereich. Außerdem solle die Patientin die Augen schließen und „an nichts Bestimmtes denken“.

Bevor die eigentliche Messung begann, teilte die MTA ebenfalls über den Lautsprecher mit, dass nun die Versuchsleiterin den Raum betreten würde und sich im Anschluss Hitzereiz und mechanischer Reiz abwechseln würden, wobei die Patientin bitte den linken Arm ruhig liegen und die Augen weiterhin geschlossen lassen solle.



**Abb. 7:** Beispielhafte Darstellung für die Positionierung einer Patientin im MRT mit befestigter CHEPS-Thermode am linken Arm.

### **Messung**

Anschließend betrat die Versuchsleiterin den Raum, setzte sich Kopfhörer auf und stellte sich an die linke Seite der Patientin, um die Schmerzreize mit der 4096-mN-

Blade am linken Unterarm applizieren zu können. Über die Kopfhörer wurden über vorher aufgenommenen Audiodateien Anweisungen gegeben, wann welcher Reiz - Blade oder Thermode – erfolgen sollte. Um Reihenfolgeeffekte zu vermeiden, wurde sich für eine balancierte Randomisierung der Reizabfolge entschieden, die durch das Programm *optseq* (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/optseq/>) generiert wurde. Damit entstanden vier verschiedene Sequenzen, die für je fünf gesunde Probandinnen und je fünf BPS-Patientinnen galten. Jede Audio-Sequenz enthielt 30 Blade- und 30 Thermoreize mit einer Dauer von sieben Sekunden. Der erste Reiz erschien nach einer Latenz von zehn Sekunden nach immer genau sieben MRT-Pulsen (bei TR7). Die Baseline-Pausen zwischen den Reizen betragen zwischen sieben und 37 Sekunden, um mindestens wieder auf das Ausgangsniveau zurückkehren zu können. Somit konnte die Patientin nicht wissen, wann und auch welcher Reiz erfolgen würde. Die Reizabfolgen wurden auf die Sekunde genau über ein Aufnahmeprogramm (<http://www.audacityteam.org/>) von zwei verschiedenen Versuchsleiterinnen vertont. In der Steuerkanzel des MRT befand sich neben der MTA eine weitere Studienleiterin, die für die sich dieser Studie anschließende Spektroskopie (ein weiteres KFO-Projekt) zuständig war. Sie hörte über Lautsprecher dieselbe Audio-Datei der Stimulationssequenz wie die Versuchsleiterin über die Kopfhörer und bediente den pathway-Laptop, um bei entsprechendem Befehl „Thermo“ über den Tastendruck „T“ für *trigger* manuell die Thermoden-Reize zu setzen.

Die Versuchsleiterin im MRT-Bereich applizierte dementsprechend bei der Aufforderung „Blade“ mit der rechten Hand den Bladereiz (s. Abb. 8).

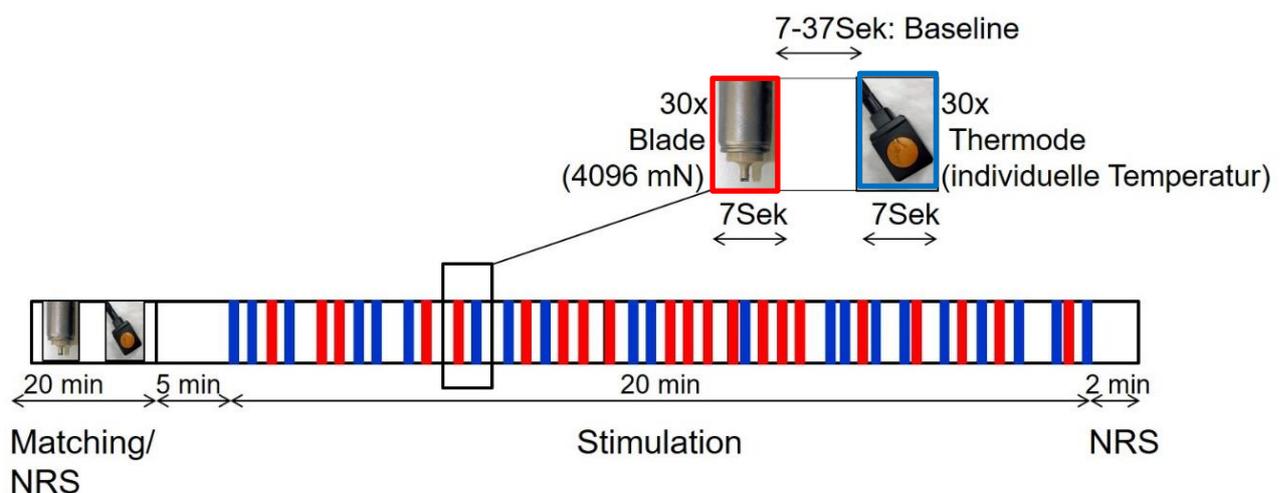


**Abb. 8:** Beispielhafte Darstellung für die „Blade“-Applikation am linken Arm im MRT.

Über die auditiven Anweisungen wurde über Beginn und Ende des Reizes sowie die Dauer bis zum nächste Reiz informiert. Nach erfolgter Stimulationsphase verließ die Versuchsleiterin wieder den MRT-Bereich und erfragte über Lautsprecher, wie schmerzhaft der Reiz im Durchschnitt und maximal empfunden wurde (NRS, 0–100) – jeweils für den mechanischen und den thermischen Reiz. Außerdem sollte angegeben werden, wie unangenehm der jeweilige Reiz maximal und durchschnittlich wahrgenommen wurde (NRS, 0–100). Dann sollte sich die Patientin noch entscheiden, welcher Reiz schmerzhafter war oder ob beide einen vergleichbaren Schmerz ausgeübt hatten. Zuletzt erfolgte die Frage, welcher Reiz mehr Berührung verursacht hatte, mehr gemerkt wurde oder ob beide gleich intensiv wahrgenommen wurden (hierbei wurde explizit darauf hingewiesen, dass es rein um die Bewertung der Berührung, *nicht* des Schmerzes ging). Für einen Überblick über den Versuchsablauf siehe Abb. 9.

Nachdem die Versuchsteilnehmerinnen den MRT-Bereich verlassen hatten, wurde erneut ein Fragebogen ausgeteilt, auf dem die aktuelle Anspannung sowie der Schneidedrang erfragt wurden.

In einem Abschlussgespräch wurde sich stets versichert, dass die Patientin keinen akuten Schneidedrang hat und betont, dass bei eventuell erneut auftretenden Spannungszuständen die vorher ausgemachten und dafür zuständigen Kontaktpersonen aufzusuchen seien.



**Abb. 9:** Schematische Darstellung eines Versuchsablaufs.

## 2.4 Statistische Analysen

### 2.4.1 Psychophysik

Die Daten der VAS-Ratings wurden über das Dapsys-Programm in Microsoft-Excel konvertiert, womit sie auch in einheitlichen Formaten abgespeichert wurden. Anschließend erfolgte sowohl die statistische Auswertung mit SigmaPlot (Systat Software Inc.) als auch die grafische Darstellung.

Für die psychophysische Auswertung wurden die an Tag 1 aufgenommenen Daten und Ratings von allen geschnittenen BPS-Patientinnen ( $n = 22$ ) mit denen der gesunden Probandinnen ( $n = 20$ ) verglichen, die bereits im Vergleich gegen gesunde Männer publiziert wurden (Shabes et al., 2016). Aufgrund technischer Probleme konnte nur bei 19 BPS-Patientinnen der Laser verwendet werden, weswegen sich in dieser Analyse die Fallzahl ändert.

Innerhalb der einzelnen Gruppen wurden bestimmte Variablen untersucht, um Gruppenunterschiede zwischen Patienten und GKs zu detektieren: Es wurden Varianzanalysen mit wiederholten Messungen (ANOVAs) berechnet, um den Einfluss der unabhängigen Variablen „Intensität“ innerhalb jeder Modalität (d.h. „Inzision“, „Blade (7 Sek.)“, „PinPrick“, „Blade“, „Laser“, „Kugel“) zu testen. Dafür wurden die Ergebnisse der Stimulus-Response-Daten der einzelnen Versuchsteilnehmerinnen logarithmiert. Auf die verschiedenen Intensitäten innerhalb derselben Modalität wurde der Tukey-Mehrfachvergleichstest angewandt.

Für jede einzelne Reizmodalität wurde eine zwei-faktorielle ANOVA mit wiederholten Messungen auf Gruppenunterschiede (BPS vs. GK) mit den unabhängigen Variablen „Intensität“ und „Gruppe“ getestet. Darüber hinaus wurde innerhalb jeder Gruppe ebenfalls eine zwei-faktorielle ANOVA mit wiederholten Messungen für die unabhängigen Variablen „Intensität“ und „Modalität“ berechnet.

Die einzelnen Daten der Zeitverläufe von Inzision und Blade wurden sowohl deskriptiv als auch mithilfe von gepaarten t-Tests untersucht, um die Maximalratings sowie auch die Mittelwerte der Gruppen miteinander zu vergleichen. Weitergehend wurden für den Vergleich der Ratings über die einzelnen Zeitfenster (0–30, 30–60, 60–90 und 90–239 Sekunden) zwischen beiden Gruppen ungepaarte studentische t-Tests verwendet. Der gleiche Test wurde verwendet, um das Zeitfenster von 0–7 Sekunden, welche der exakten Dauer der Blade-Applikation entspricht, bei Blade und Inzision in beiden Gruppen genauer zu untersuchen. Um auf Unterschiede in der Schmerzdauer zu

testen, wurde die Zeit des halbmaximalen Rating-Abfalls unter Verwendung von gepaarten t-Tests verglichen.

Zur Erfassung von Unterschieden in der sensorischen und affektiven Schmerzverarbeitung, die mit dem SES-Fragebogen erhoben wurde, wurde eine zweifaktorielle ANOVA für alle Bewertungen berechnet. Hauptfaktoren hierfür waren: „BPS vs. GK“, „sensorisch vs. affektiv“ und SES-Bewertungen für einzelne Items (Bewertungen = abhängige Variable).

Es gilt, dass ein einzelner Deskriptor des SES-Fragebogens eine signifikante Auswirkung auf die Schmerzempfindung hat, wenn sein Score in gepaarten t-Tests mit Bonferroni-Korrektur für multiple Tests signifikant von „Null“ abweicht.

Ein  $p < 0,05$  wurde als signifikant angesehen. Zur Bestimmung der Effektstärken wurde für t-Tests Cohens  $d$  sowie für ANOVAs Cohens  $f^2$  angegeben.

## 2.4.2 fMRT-Auswertung

Die Auswertung der funktionellen MRT-Daten erfolgte mit der Software SPM (statistical parametric mapping, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>; Version 8).

### 2.4.2.1 Vorverarbeitung mit SPM 8

Mithilfe der von TheMathworks, Inc. (Natick, Massachusetts, USA) entwickelten Software MATLAB (Version 8.6/R2015b) wurden die Originaldaten von 20 gesunden Probandinnen und 22 BPS-Patientinnen für das Analyseprogramm SMP 8 lesbar gemacht und geordnet. Anschließend wurde die Vorverarbeitung der funktionellen Daten durchgeführt, um sie für die statistische Analyse vorzubereiten. Diese gestaltete sich nach dem folgenden Paradigma:

Zunächst wurde eine zeitliche Korrektur (*slice timing*) vorgenommen, um Differenzen in den Akquisitionszeiten zu beseitigen.

Daraufhin folgte die Bewegungskorrektur (*realignment*). Da mögliche Kopfbewegungen zu Artefakten führen und Aktivierungen vortäuschen können, wurden diese aus der Zeitserie entfernt. Dies geschieht, indem eine Referenzlage definiert und alle weiteren Bilder auf dieses bis zur Deckungsgleichheit projiziert werden. Hierfür wurden Translations- und Rotationsparameter beschrieben, um welche die Bilder verschoben oder verdreht wurden (Rigid Body Transformation).

Der Schritt der Koregistrierung (*coregistration*) war nötig, um verschiedene Serien von Aufnahmen einer Person Voxel für Voxel aufeinander abbilden zu können – in diesem Fall beispielsweise die funktionellen, statistisch ausgewerteten Daten auf den strukturellen, anatomischen Bildern.

Der Segmentierungs-Algorithmus (*segment*) ermöglichte die Einteilung des koregistrierten T1-Bildes in graue und weiße Substanz sowie in Liquor.

Da sich aufgrund der hohen morphologischen Variabilität des menschlichen Gehirnes bei mehreren Versuchspersonen in der Regel starke anatomische Unterschiede finden lassen, ist es für Gruppenanalysen unentbehrlich, die Aufnahmen zu normalisieren (*normalization*), d.h. wieder möglichst deckungsgleich an ein etabliertes Referenzgehirn anzupassen und zu transformieren. In SPM standardmäßig implementiert ist die Transformation in den sogenannten MNI-Space (Montreal Neurological Institute), welcher auf einer Mittelung aus mehreren Probanden basiert. Dieser Prozess besteht sowohl aus einer linearen (zur Anpassung globaler Unterschiede: Größe und Position) als auch einer nicht-linearen (zur Anpassung lokaler Unterschiede: Deformation einzelner Strukturen) Transformation.

Im letzten Schritt der Vorverarbeitung, dem Glätten (*smoothing*), wird versucht, ein möglichst gutes Signal-Rausch-Verhältnis (Signal-to-noise-ratio, SNR) zu erreichen. Dabei erfolgte eine räumliche Glättung der Daten mit einem isotropen Gauß-Kernel der Größe 9 mm FWHM (Full Width at Half Maximum), die sich nach der vorliegenden Voxelgröße richtete.

### 2.4.2.2 First-Level-Analyse mit SPM 8

Die First-Level-Analyse ermöglicht die Berechnung des Haupteffektes einer jeden einzelnen Probandin für verschiedene Bedingungen. Aufgrund zu großer Artefakte durch Bewegung schieden zwei BPS-Patientinnen für die weitere Auswertung ihrer Daten aus. Für die übrigen verwertbaren Daten wurden zunächst mithilfe von MATLAB vier Modelle als Vorlagen für die jeweiligen Probandendaten erstellt, in denen die Stimuli Blade und Thermode als Regressoren eingingen und die Zeiten in Sekunden der Stimulations-Onsets und -Intervalle erfasst waren. Darin wurden die relevanten Kontraste wie folgt definiert:

<b>Bezeichnung des Kontrastes</b>	<b>Vektorform des Kontrastes</b>
Con 1: Blade (0–7 Sek) vs. Baseline (BL)	[1 0]
Con 2: Thermode (0–7 Sek) vs. BL	[0 1]
Con 3: Blade > Thermode	[1 -1]
Con 4: Thermode > Blade	[-1 1]
Con: (für das englische <i>contrast</i> )	

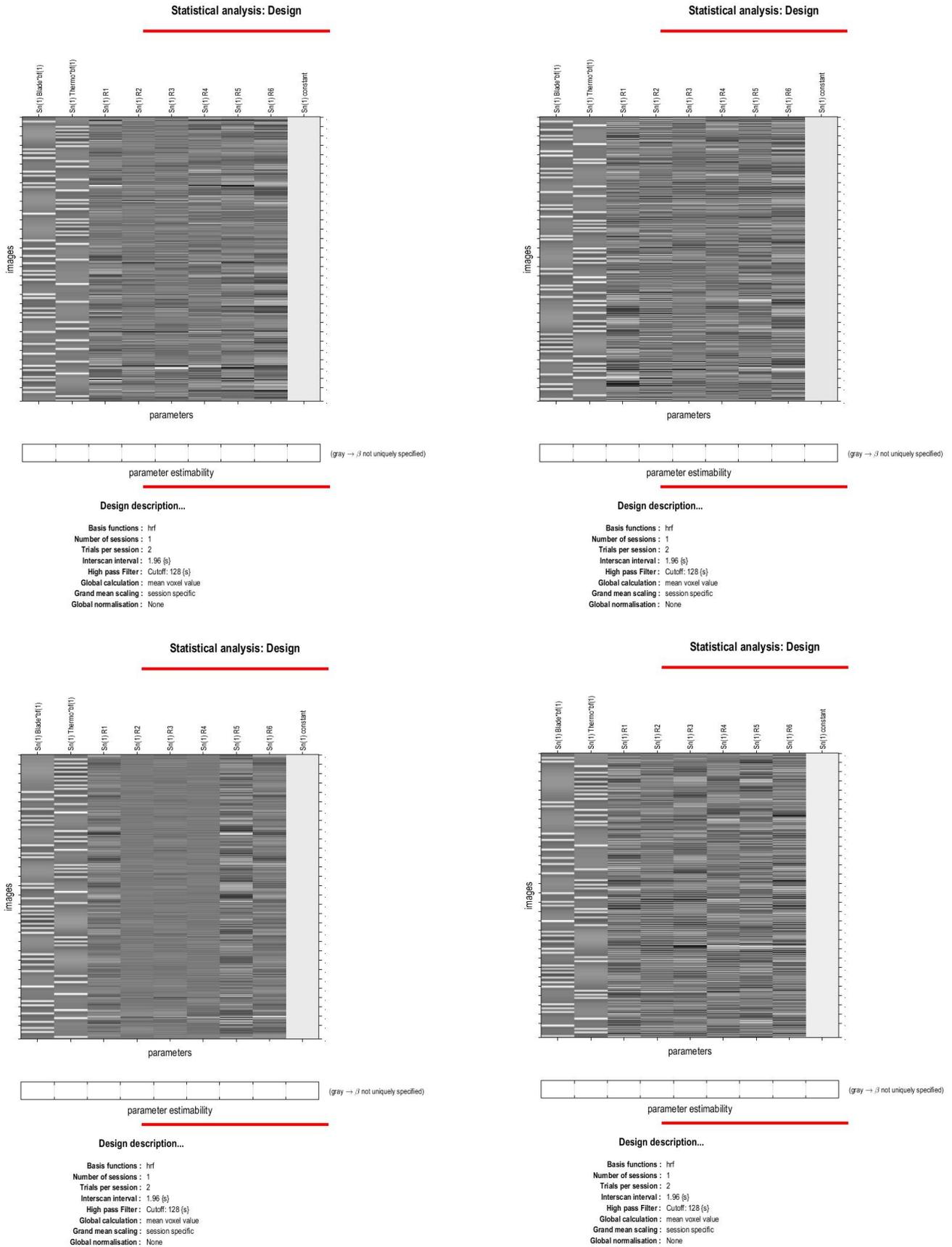


Abb. 10: Designmatrizen nach First-Level-Analysen von vier Patientinnen als

Beispiele für die vier verschiedenen Stimulationsserien, die diese entsprechend der Audio-Dateien (1–4) erhalten haben. In den ersten beiden Spalten sind die Bedingungen angegeben (Blade = Con 1; Thermo = Con 2), in den nächsten sechs Spalten (R1–R6) sind die in der Bewegungskorrektur ermittelten Regressoren, die Bewegungsparameter, repräsentiert. Die letzte Spalte stellt die Baseline dar.

#### **2.4.2.3 Second-Level-Analyse mit SPM 8**

Die Second-Level-Analyse ermöglicht, Gruppenunterschiede zu untersuchen. Hierbei werden die in der First-Level-Analyse erstellten Kontraste benötigt. Für die Gruppenanalyse innerhalb der Gruppe „Gesunde Kontrollen (GKs)“ sowie „BPS-Patientinnen (BPS)“ wurde ein *one-sample-t-test* mit einem Signifikanzniveau  $p < 0,05$  FWE korrigiert für eine Clustergröße von mindestens  $k = 10$  zusammenhängenden Voxeln berechnet. Dabei wurde der Effekt jeder Bedingung einzeln und gegeneinander in Bezug auf Aktivierung und Deaktivierung betrachtet.

Um sich Haupteffekte und Interaktionen zwischen den Gruppen GKs und BPSs und den Bedingungen anzeigen zu lassen, wurde eine *full-factorial* ANOVA-Analyse angewandt.

Für die Herausarbeitung der Unterschiede zwischen den beiden Gruppen für sowohl „Blade“ als auch „Thermo“ wurde ein *two-sample-t-test* mit einem Signifikanzniveau von  $p < 0,001$ , unkorrigiert, und einer Clustergröße von mindestens  $k = 10$  verwendet. Die „Whole-Brain-Analyse“ zeigt alle Ergebnisse ohne Eingrenzung auf spezielle Regionen entsprechend des gewählten Signifikanzniveaus in MNI-Koordinaten an. Um sowohl die Brodmann-Areale als auch die anatomisch bezeichneten Hirnareale zu ermitteln, wurden die MNI-Koordinaten in das Programm MRICron ([www.mccauslandcenter.sc.edu/crnl/mricron/](http://www.mccauslandcenter.sc.edu/crnl/mricron/)) eingegeben. Lieferten Koordinaten keine Ergebnisse, wurden ebendiese mithilfe des WFU-Pickatlasses (<http://fmri.wfubmc.edu/software/pickatlas>) in Talairach-Koordinaten umgewandelt, um hiermit Hirnregionen zu detektieren.

Es wurden folgende Kontraste gerechnet, in die die jeweiligen „Cons“ eingelesen wurden:

Bezeichnung des Kontrastes	Vektorform des Kontrastes
GK vs. BPS „Blade“	[1 -1]
BPS vs. GK „Blade“	[-1 1]
Die Kontraste für die Vergleiche auf Gruppenebene wurden mit der Aktivierung des First-Level-Kontrastes „Con 1 = Blade > Baseline“ gebildet	
GK vs. BPS „Thermo“	[1 -1]
BPS vs. GK „Thermo“	[-1 1]
Die Kontraste für die Vergleiche auf Gruppenebene wurden mit der Aktivierung des First-Level-Kontrastes „Con 1 = Blade > Baseline“ gebildet.	

Für die *full-factorial* ANOVA-Analyse wurden für jede Gruppe die Bedingungen Con 1 und Con 2 eingelesen und gemäß dem Schema (s. Abb. 4. des tabellarischen Anhangs) berechnet.

#### 2.4.2.4 Region of Interest (ROI)/Small Volume Correction (SVC)

Um theoretisch begründet einzelne Gehirnregionen auf Aktivierung zu testen, wurden die anatomischen Masken der Software *WFU-Pickatlas* verwendet, mit der in SPM implementierten ROI-Analyse untersucht und anschließend mit SVC auf  $p_{(FWE)} < 0,05$ -Signifikanzniveau getestet. Wie bereits in der Einleitung beschrieben, sind die in Tab. 2 aufgelisteten Areale mit der Schmerzempfindung und -verarbeitung assoziiert, darüber hinaus gibt die Tabelle einen Überblick über ausgewählte Bildgebungsstudien, die diese Areale bereits bei BPS untersucht haben oder sie mit Schmerz-/Emotionsverarbeitung in Zusammenhang bringen konnten.

**Tab. 2:** Eingesetzte WFU-Pickatlas-ROI-Masken mit Begründung.

<b>Kortikale Areale</b>	Bei BPS in Zusammenhang mit Schmerz-/Emotionsverarbeitung; Größen/Volumenveränderung gefunden:
PFC	Hitzeschmerz (Schmahl et al., 2006) Skripte: (Kraus et al., 2010) (R. Brunner et al., 2010)
ACC	Hitzeschmerz (Niedtfeld et al., 2010; Schmahl et al., 2006)
MCC	Emotions-Antizipation (Scherpiet et al., 2014) [Schmerz-Antizipation bei Gesunden (Reicherts et al., 2017; Yang, Jackson, & Huang, 2016)]
PCC	Hitzeschmerz (Schmahl et al., 2006)
Precentral	Hitzeschmerz (Schmahl et al., 2006)
Postcentral	Hitzeschmerz (Schmahl et al., 2006)
SMA	Hitzeschmerz (Schmahl et al., 2006)
Parietal Superior	Dissoziation (Irle, Lange, Weniger, & Sachsse, 2007); Hitzeschmerz (Schmahl et al., 2006)
Parietal Inferior	Dissoziation (Irle et al., 2007); Hitzeschmerz (Schmahl et al., 2006)
Precuneus	Gedächtnis (Hassabis et al., 2007)
Gyrus Angularis	Selbstwahrnehmung (Dedovic et al., 2005; Kjaer, Nowak, & Lou, 2002)
<b>Subkortikale Areale</b>	<b>Begründung</b>
Amygdala	BPS: Hyperaktivierung (Emotionen) BPS: Deaktivierung (Schmerz): Hitzeschmerz (Niedtfeld et al., 2010; Schmahl et al., 2006); Inzisionsschmerz (Reitz et al., 2015) Konnektivitäten: (Krause-Utz, Veer, et al., 2014) Bei BPS: reduziertes Volumen (Driessen et al., 2000; Niedtfeld et al., 2013; Ruocco et al., 2012)
Hippocampus	Bei BPS: reduziertes Volumen (Driessen et al., 2000; Niedtfeld et al., 2013; O'Neill et al., 2013; Ruocco et al., 2012); Gedächtnis: (Hassabis et al., 2007)
Parahippocampal	Gedächtnis: (Hassabis et al., 2007)
Thalamus	Hitzeschmerz (Bungert et al., 2015; Maier-Hein et al., 2014; Schmahl et al., 2006)
Putamen	Hitzeschmerz (Niedtfeld et al., 2012; Schmahl et al., 2006)
Caudatus	Bei BPS: reduziertes Volumen (O'Neill et al., 2013)

### 3 ERGEBNISSE

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in Schloss et al. (2019).

#### 3.1 Versuchspersonen

##### 3.1.1 Demographie

Die BPS-Patientinnen waren zwischen 19 und 49 Jahre alt, im Schnitt  $30,45 \pm 10,54$  und unterschieden sich bezüglich des Alters signifikant von der gesunden Kontrollgruppe, die zwischen 19 und 41, im Schnitt jedoch  $24,25 \pm 4,68$  Jahre alt war ( $p < 0,05$ ).

Die Komorbiditäten wurden bezüglich ihres Auftretens in „akut“ und „Lebenszeit“ aufgeteilt. Zur besseren Übersicht wurden mehrere Diagnosen der jeweils passenden Übergruppe zugeteilt.

- In der BPS-Gruppe lagen affektive Störungen wie Depression und Dysthymie vor, die gemeinsam unter „Affektive Störungen“ zusammengefasst wurden.
- Bezüglich der Substanzabhängigkeiten wurde zwischen Nikotin und anderen Substanzen (Opiaten, Stimulantien, Halluzinogenen, Kokain, Sedativa, Cannabis und Alkohol) unterschieden. Es lag keine aktuelle Substanzabhängigkeit oder ein Substanzmissbrauch vor; lediglich 5 der 22 BPS-Patientinnen waren nikotinsüchtig.
- Zu den Angststörungen zählen Substanzinduzierte Angststörung, Angststörung aufgrund Krankheitsfaktor, Panikstörung, Agoraphobie mit/ohne Panikstörung, generalisierte Angststörung sowie soziale und spezifische Phobie. Hierbei gab es viele Überschneidungen innerhalb eines Individuums, weshalb die Aufteilung „Angststörung, akut“ und „Angststörung, Lebenszeit“ pro Patientin den Überblick erleichtert.
- Fast die Hälfte (45,5%) der BPS-Gruppe hatte bereits während ihres Lebens eine PTBS, während sieben Patientinnen akut die Diagnosekriterien für eine PTBS erfüllten.
- Bulimie, Anorexie sowie Störung mit Essanfällen wurden allesamt unter „Essstörungen“ zusammengefasst.

Es bestanden in keiner der beiden Gruppen Schmerzstörungen, Hypochondrie, Somatisierungsstörungen oder körperdysmorphe Störungen.

Bezüglich der Medikation fanden sich wie erwartet einige BPS-Patientinnen, die SSRIs nahmen. Analgetika wurden zu dem Zeitpunkt der Studie sowie bis zu 2 Wochen vorher in keiner der beiden Gruppen verwendet.

**Tab. 3:** Demographie und Medikation der Stichprobe.

<b>Gruppe</b>	<b>BPS (n = 22)</b>	<b>GK (n = 20)</b>
Alter	30,45 ± 10,54	24,25 ± 4,68
<b>Psychiatrische Komorbiditäten</b>		
Affektive Störungen, akut	9 (40,9%)	-
Affektive Störungen, Lebenszeit	19 (86,4%)	-
Substanzmissbrauch, Lebenszeit	9 (40,9%)	-
Substanzabhängigkeit, Lebenszeit	8 (36,4%)	-
Angststörungen, akut	8 (36,4%)	-
Angststörungen, Lebenszeit	10 (45,5%)	-
PTBS, akut	7 (31,8%)	-
PTBS, Lebenszeit	10 (45,5%)	-
Essstörungen, akut	7 (31,8%)	-
Essstörungen, Lebenszeit	10 (45,5%)	-
<b>Medikation</b>		
Keine	11 (50%)	12 (60%)
Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer	5 (23%)	-
Trizyklische Antidepressiva	1 (4,5%)	-
Betablocker	1 (4,5%)	-
Protonenpumpeninhibitor	2 (9%)	-
Orale Kontrazeptiva	3 (14%)	6 (30%)
L-Thyroxin	1 (4,5%)	2 (10%)
Phytopharmaka (Johanniskraut)	1 (4,5%)	-
Asthmamedikation (Salbutamol)	1 (4,5%)	-

## 3.2 Erster Teil: Psychophysische Algesietestung

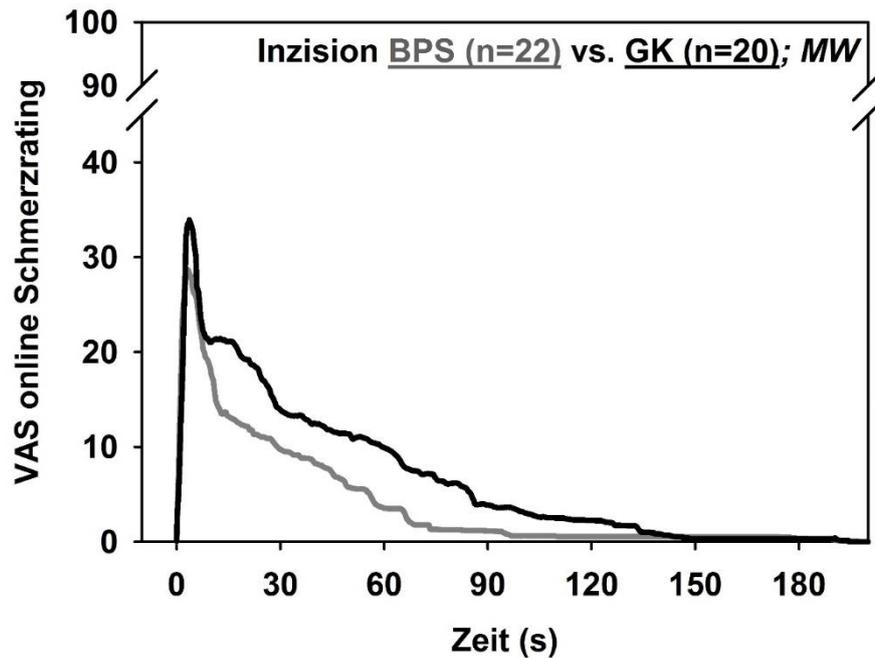
### 3.2.1 Inzision

Die Inzision wurde auf mögliche Unterschiede in einem reduzierten Schmerzempfinden bei der BPS untersucht, um Hypothese 1a) zu bestätigen:

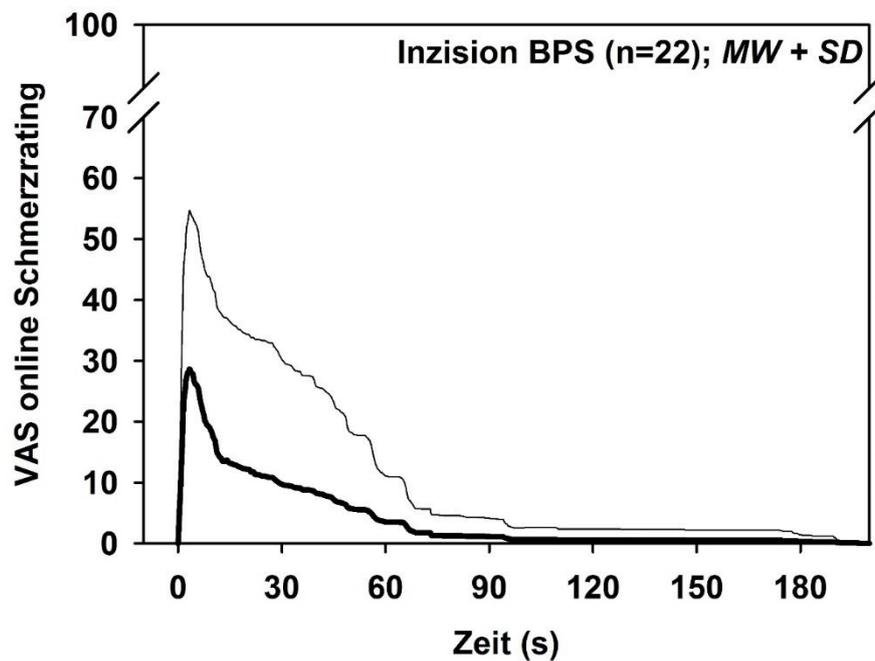
*Hypothese 1a): BPS-Patientinnen weisen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobandinnen ein reduziertes Schmerzempfinden für einen invasiven Schmerzreiz (Inzision) auf.*

Im Vergleich über die Zeit bewerteten die BPS-Patientinnen die Skalpell-Inzision nur als geringfügig weniger schmerzhaft als die Kontrollprobandinnen, ohne signifikanten Unterschied (s. Abb. 11). In der BPS-Gruppe wurde durchschnittlich nach 3,3 Sekunden nach Inzisionsstart ein maximaler Schmerz von  $28,6 \pm 5,5$  SEM (bei NRS 0 – 100) angegeben, während es sich in der GK-Gruppe ähnlich verhielt, bei einem gemittelten maximalen Schmerzrating von  $33,9 \pm 6,6$  SEM nach 3,6 Sekunden;  $p > 0,6$ ;  $d = 0,2$ . Betrachtet man die einzelnen Ratings danach, wie viele sich im maximalen Bereich über 80 befanden, gab es hiervon 5 in der GK-Gruppe, jedoch nur eine in der BPS-Gruppe. Umgekehrt verhielt es sich im niedrigen Rating-Bereich unter 10. Hier befanden sich nur 2 der GK-Gruppe gegen 6 BPS-Patientinnen. Jedoch fand sich auch hier kein signifikanter Unterschied bei den individuell ermittelten Höchstwerten der einzelnen Ratings  $31,2 \pm 5,5$  SEM (BPS) gegen  $40,0 \pm 6,7$  SEM (GK);  $p > 0,3$ ;  $d = 0,32$ .

Innerhalb der BPS-Gruppe fand sich eine hohe Variabilität der Ratings (s. Abb. 12).



**Abb. 11:** Mittlerer Zeitverlauf der Schmerzratings für Inzision bei BPS-Patientinnen (n = 22; graue Linie) und Gesunden Kontrollen (n = 20; schwarze Linie), Mittelwerte.

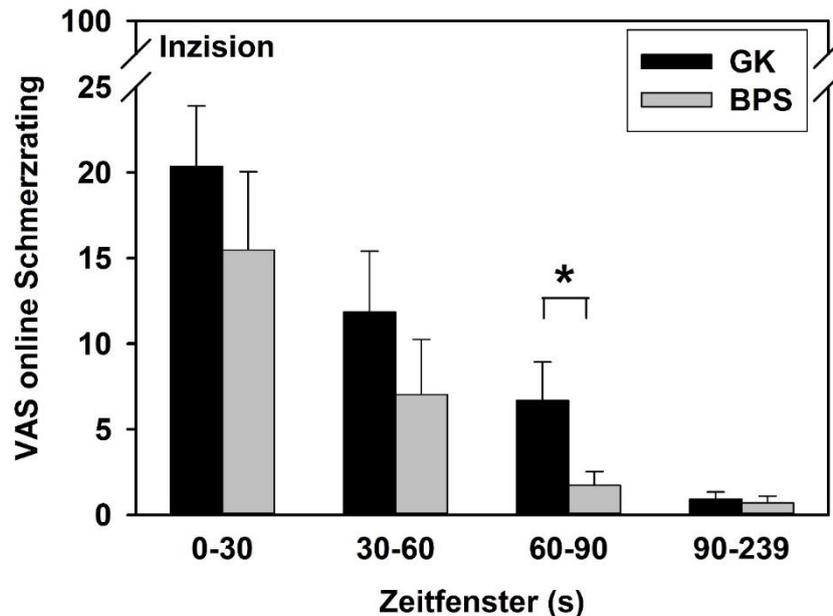


**Abb. 12:** Mittlerer Zeitverlauf der Schmerzratings für Inzision bei BPS-Patientinnen (n = 22), Mittelwerte + Standardabweichung.

Beide Gruppen gaben nach Vollendung der Inzision noch einen lang anhaltenden nachklingenden Schmerz an (bis zu 239 Sekunden). Deshalb wurden die Ratings in 4 Zeitphasen aufgeteilt, um Unterschiede in frühen oder späten Phasen des Schmerzes detektieren zu können. Hierbei unterschieden sich die Gruppen nicht in der frühen Phase, in der auch die Inzision selbst stattfand (0–30 Sekunden), und auch nicht in

der sich direkt danach anschließenden Phase (30–60 Sekunden). Erst nach einer Minute ging die BPS-Gruppe schneller wieder auf ein signifikant niedrigeres Schmerzniveau zurück (Phase 60–90 Sekunden;  $p < 0,05$ ). In der letzten Phase bewerteten beide Gruppen wieder ähnlich ohne signifikante Unterschiede (s. Abb. 13).

*Damit konnte Hypothese 1a nur unvollständig bestätigt werden.*



**Abb. 13:** Mittlere Schmerzratings für Gesunde Kontrollen (schwarz) und BPS-Patientinnen (grau) für die Zeitfenster 0–30, 30–60, 60–90, und 90–239 Sekunden + Standardabweichung. In der dritten Zeitphase, ab einer Minute, gaben BPS-Patientinnen signifikant geringere Schmerzratings an als die Kontrollgruppe (\*  $p < 0,05$ ; ungepaarter studentischer t-Test).

### 3.2.2 Neuer Reiz: Blade (4096 mN, 7 Sekunden)

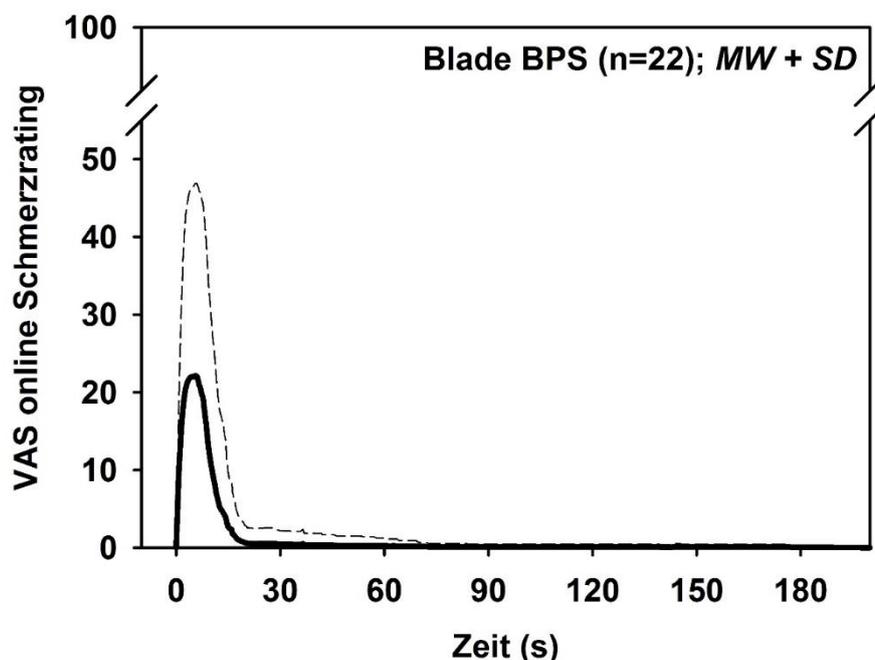
*Hypothese 1b): BPS-Patientinnen weisen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobandinnen ein reduziertes Schmerzempfinden für einen non-invasiven Kontrollstimulus „Blade“ auf.*

Der als Surrogat für einen invasiven Schnitt dienende Stimulus „Blade“ wurde – sieben Sekunden appliziert – von beiden Gruppen als deutlich schmerzhaft bewertet. Es ergab sich ein in Abb. 14 zu sehender Verlauf der Schmerzratings über die Zeit bei den BPS-Patientinnen mit einem gemittelten Schmerzmaximum von  $22,2 \pm 5,3$  SEM. Verglichen mit den Kontrollprobandinnen war dies jedoch signifikant weniger schmerzhaft bewertet (GK:  $32,5 \pm 4,8$   $p < 0,05$ ;  $d = 0,46$ ; Abb. 15). Dieser Unterscheid

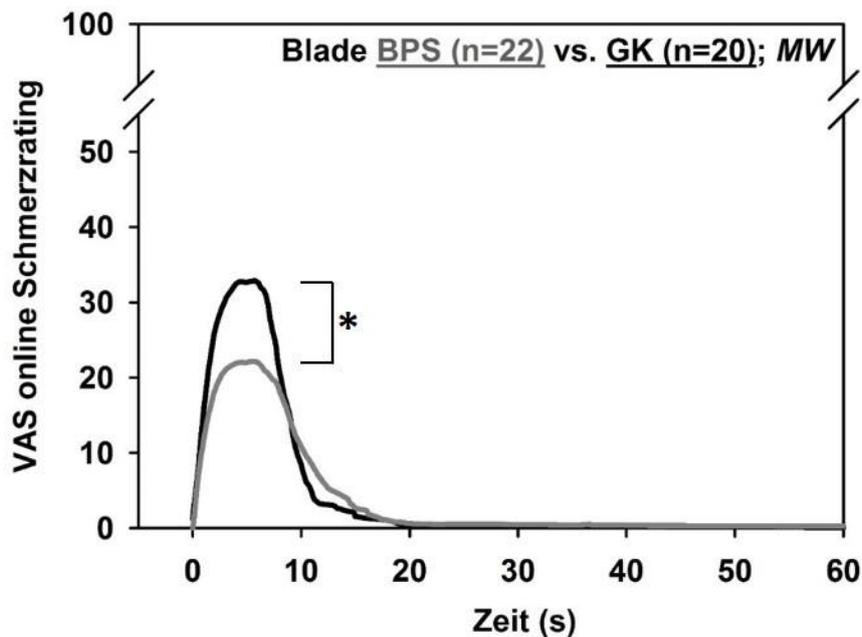
fand sich ebenfalls bei den individuellen Höchstwerten der einzelnen Versuchsteilnehmerinnen (BPS:  $23,1 \pm 4,6$  vs. GK:  $33,9 \pm 4,7$ ;  $p < 0,05$ ;  $d = 0,52$ ; Abb. 15). Diese Berechnungen umfassen alle angegebenen Schmerzratings ohne Zeitlimit. Wenn man sich jedoch auf die alleinige Zeitspanne der Blade-Applikation von sieben Sekunden konzentriert, findet sich hier kein signifikanter Unterschied mehr zwischen den Gruppen (gemittelte maximale Schmerzratings in Phase 0–7 Sekunden: BPS:  $18,1 \pm 3,8$  vs. GK:  $25,3 \pm 3,6$ ;  $p > 0,17$ ;  $d = 0,43$ ; Abb. 16).

In den post-hoc-Ratings, die numerisch erfolgten, zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (BPS:  $18,9 \pm 4,4$  vs. GK:  $33,7 \pm 4,7$ ;  $p < 0,05$ ).

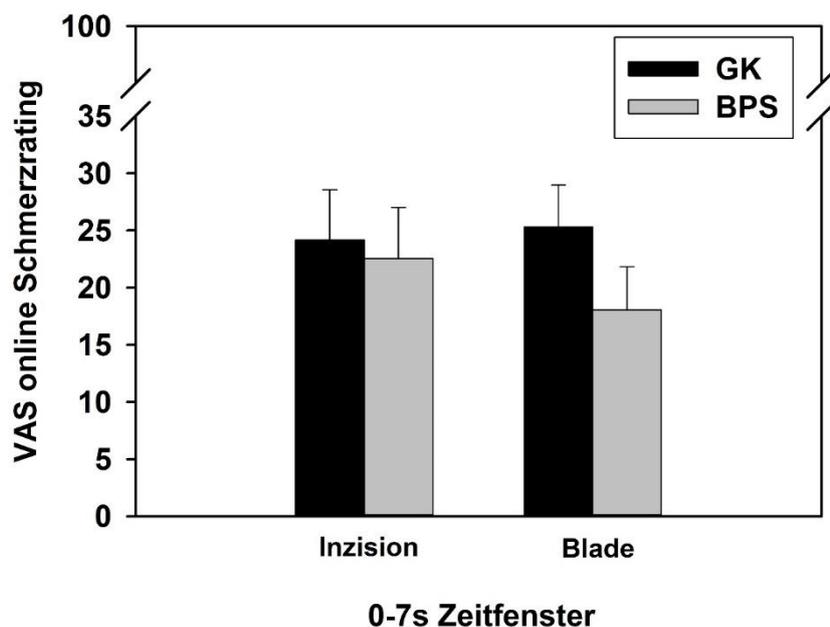
*Damit konnte Hypothese 1b auch nur unvollständig bestätigt werden. Zum einen wiesen BPS-Patientinnen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobandinnen für den neuen Stimulus „Blade“ ein reduziertes Schmerzempfinden auf; beschränkt man sich jedoch auf den definitiven Zeitabschnitt von sieben Sekunden der wirklichen Applikation und vernachlässigt nachklingende Schmerzbewertungen, muss diese Hypothese widerlegt werden, da sich in diesem Zeitrahmen kein signifikanter Gruppenunterschied findet und somit der neue Reiz von beiden Gruppen vergleichsweise ähnlich schmerzhaft empfunden wurde.*



**Abb. 14:** Mittlerer Zeitverlauf der Schmerzratings für „Blade“ (schwarze Linie) in BPS-Patientinnen; Mittelwerte + Standardabweichung.



**Abb. 15:** Mittlerer Zeitverlauf der Schmerzratings für „Blade“ bei BPS-Patientinnen (graue Linie) und Gesunden Kontrollen (schwarze Linie); Mittelwerte; \*  $p < 0,05$ .

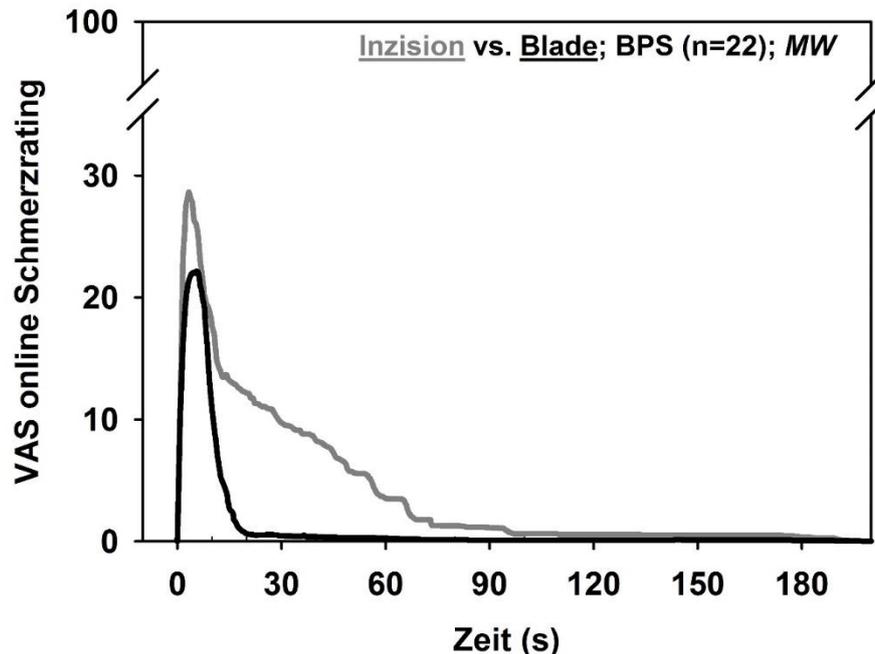


**Abb. 16:** Mittlere Schmerzratings für Gesunde Kontrollen (schwarz) und BPS-Patientinnen (grau) für das Zeitfenster von 0–7 Sekunden für Inzision und „Blade“, Mittelwerte + Standardabweichung. Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen für Inzision ( $p > 0,1$ ) und „Blade“ ( $p > 0,7$ ) sowie zwischen Inzision und „Blade“ innerhalb GK ( $p > 0,8$ ) und BPS ( $p > 0,4$ ); ungepaarter studentischer t Test.

### 3.2.3 Vergleich Inzision/Blade

*Hypothese 2: BPS-Patientinnen bewerten die „Blade“ (4096 mN, 7 Sekunden) als in der Intensität vergleichbar schmerzhaft wie die Inzision.*

Da ein in der Schmerzintensität vergleichbarer Reizstimulus gefunden werden sollte, der im Gegensatz zu einem „echten“ invasiven, gewebeverletzenden Schnitt wiederholt anwendbar ist, wurden die Schmerzratings für Inzision mit denen für die scharfe Klinge „Blade“ (4096 mN) verglichen. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied für die Zeit von 0–7 Sekunden innerhalb beider Gruppen (GK: Inzision  $24,2 \pm 4,4$  vs. Blade  $25,3 \pm 3,6$ ;  $p > 0,8$ ; BPS: Inzision  $22,5 \pm 4,5$  vs. Blade  $18,1 \pm 3,8$  SEM;  $p > 0,1$ ). Es fanden sich jedoch Unterschiede in zeitlichen Aspekten. Wo innerhalb der BPS-Gruppe für Inzision im Durchschnitt bereits nach 3,3 Sekunden der maximale Schmerz empfunden bzw. bewertet wurde, fand sich der gemittelte Maximalwert für Blade erst nach 5,5 Sekunden ( $p < 0,05$ ). Außerdem wurde der Schmerz für die Inzision deutlich länger angegeben als der für die Blade ( $38,9 \pm 12$  Sekunden durchschnittlich für Inzision vs.  $29,2 \pm 0,4$  Sekunden für Blade;  $p < 0,05$ ;  $d = 0,24$ ; Abb. 17).



**Abb. 17:** Mittlerer Zeitverlauf der Schmerzratings für Inzision (graue Linie) und „Blade“ (schwarze Linie) in BPS-Patientinnen; Mittelwerte.

*Damit konnte Hypothese 2 belegt werden.*

### 3.2.4 Stimulus-Response-Ratings (non-invasive physische Stimuli: Blade, PinPricks, Laser, Kugeln)

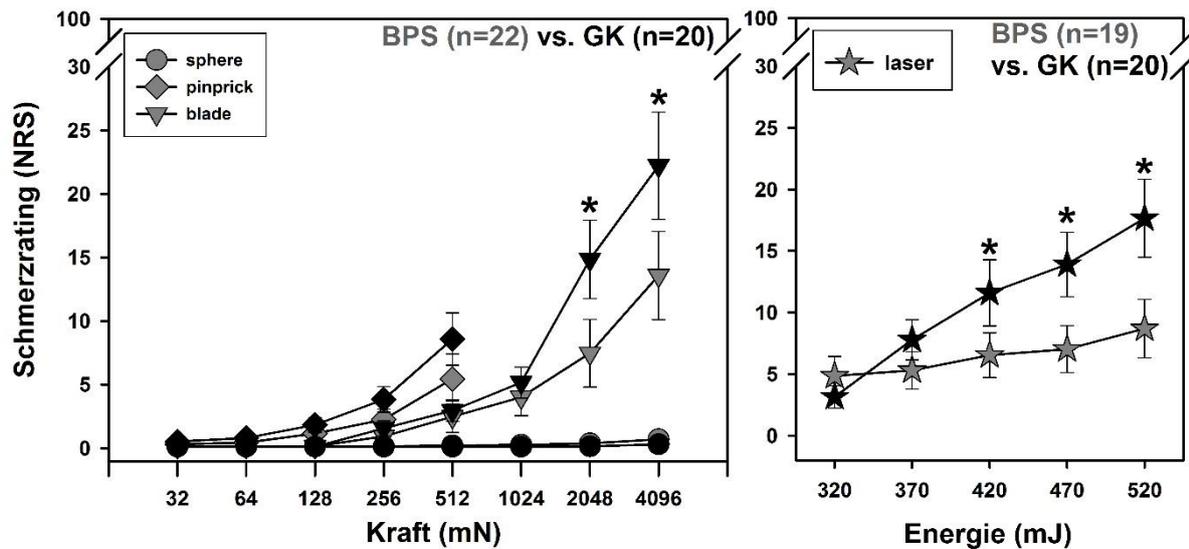
*Hypothese 1c): BPS-Patientinnen weisen ein reduziertes Schmerzempfinden im Vergleich zu gesunden Kontrollprobandinnen für non-invasive physische Stimuli (mechanisch: Blade, PinPrick; thermisch: Laser) auf.*

Insgesamt bewerteten die BPS-Patientinnen die non-invasiven Stimuli Blade, PinPrick und Laser, die in unterschiedlich starken Intensitäten für jeweils eine Sekunde appliziert wurden, als weniger schmerzhaft als die Kontrollprobandinnen. In beiden Gruppen hatten sowohl Stimulusmodalität sowie -intensität einen hochsignifikanten Einfluss auf das Schmerzempfinden bzw. -rating (2-faktorielle ANOVA für wiederholte Messungen: Modalität:  $p < 0,001$ ;  $f^2 = 0,62$ ; Intensität:  $p < 0,001$ ;  $f^2 = 0,13$ ) Darüber hinaus fand sich ein signifikanter Gruppenunterschied sowohl für die Intensität als auch für die Modalität ( $p < 0,001$ ;  $f^2 = 0,24$ ). Getestet für jede Modalität (inklusive aller fünf verschiedenen Intensitäten) einzeln gab die GK-Gruppe signifikant höhere Ratings für PinPricks ( $p < 0,05$ ;  $f^2 = 2,05$ ), für Blades ( $p < 0,001$ ;  $f^2 = 9,26$ ) sowie für Laser ( $p < 0,001$ ;  $f^2 = 1,66$ ) an (post-hoc t-Test). Für die Kugel fand sich kein signifikanter Unterschied ( $p > 0,6$ ).

Für jede Intensität einzeln berechnet, ergab sich kein signifikanter Unterschied in beiden Gruppen für die leichten Intensitäten in allen Modalitäten, ab Intensität 3 jedoch für Laser (420 mJ;  $p < 0,05$ ;  $f^2 = 0,03$ ), und ab den stärkeren Intensitäten 4 und 5 zusätzlich auch für PinPrick und Blade ( $p < 0,01$ ;  $f^2 = 0,05$ ; Tukey-Test).

Der Kontrollstimulus „Kugel“ wurde von beiden Gruppen als nicht schmerzhaft befunden (s. Abb. 18).

*Damit konnte auch Hypothese 1c bestätigt werden.*



**Abb. 18:** Vergleich der einzelnen Stimulus-Response-Funktionen für mechanische (nozizeptiv: PinPrick, Blade; Kontrolle: Kugel) (links) und Laser-Stimuli (rechts) zwischen den Gruppen BPS ( $n = 22$ ) und GK ( $n = 20$ ). Stimulusmodalität und -intensität beeinflussen die Schmerzratings signifikant ( $p \leq 0,001$ ) in beiden Gruppen. Es zeigte sich ein signifikanter Gruppen-Haupteffekt für alle Modalitäten ( $p \leq 0,001$ ), außer für die taktilen Kontrollstimuli Kugeln ( $p > 0,6$ ); \*  $p < 0,05$ .

### 3.2.5 SES-Ratings

*Hypothese 3: Es finden sich Unterschiede in der affektiven, jedoch nicht in der sensorischen Schmerzbewertung: BPS-Patientinnen bewerten Schmerzreize auf affektiver Ebene geringer als gesunde Kontrollprobandinnen.*

Mithilfe der Adjektive zur Beschreibung der durch die Stimuli hervorgerufenen Empfindungen konnte eine Unterscheidung in „affektiv“ und „sensorisch“ getroffen werden. Hierbei beeinflusste die Modalität der Reize die SES-Ratings signifikant ( $p < 0,001$ ;  $f^2 = 0,24$ ) mit einem ebenfalls signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen BPS und GK ( $p < 0,05$ ;  $f^2 = 0,01$ ) und zwischen sensorischen und affektiven Ratings ( $p < 0,001$ ;  $f^2 = 0,13$ ; 3-faktorielle ANOVA; Haupteffekte: affektiv-sensorisch; Modalität, Gruppe; s. Tab. 4).

Rein für Interaktionen berechnet, ergab sich kein signifikanter Interaktionseffekt zwischen Gruppe und Modalität ( $p > 0,1$ ), zwischen Gruppe und sensorischen und affektiven Ratings ( $p > 0,8$ ), jedoch zwischen Modalität und sensorischen und affektiven Ratings ( $p < 0,001$ ;  $f^2 = 0,04$ ). Insgesamt wurden die Reize von beiden Gruppen mehrfach und in signifikant höherem Ausmaß mit sensorischen Adjektiven bewertet als mit affektiven, unabhängig von der Schmerzmodalität:

Bei BPS für Inzision, Blade und Laser  $p < 0,001$ ; für PinPrick und Kugeln  $p < 0,05$ .

Bei GK für Inzision, Blade, PinPrick und Laser  $p < 0,001$ , für Kugeln  $p < 0,05$ .

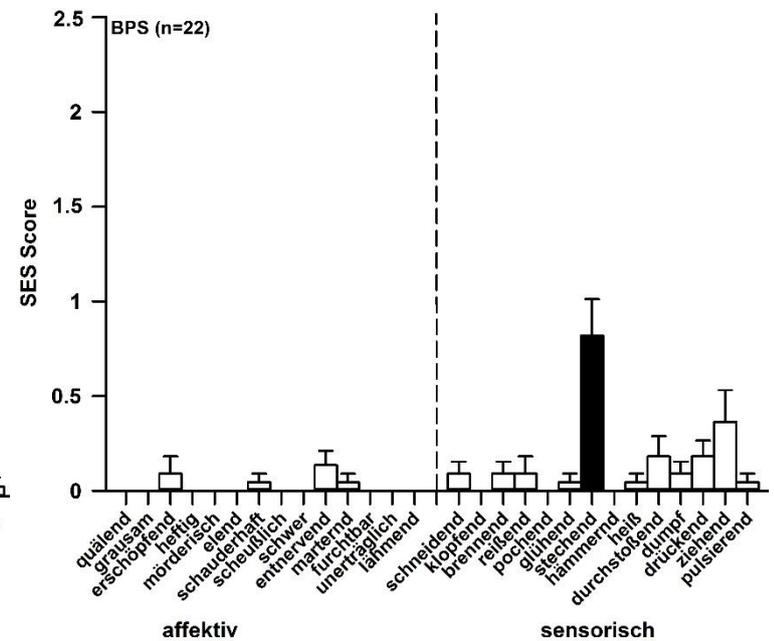
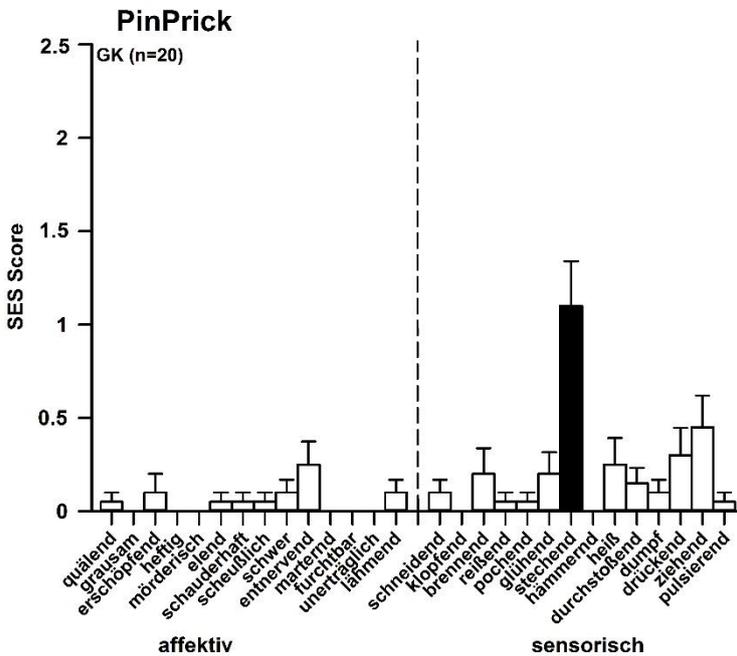
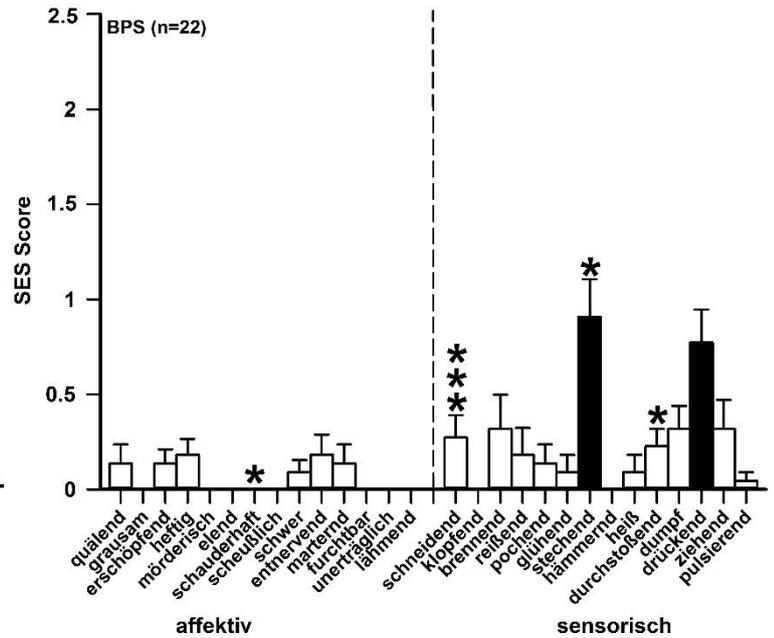
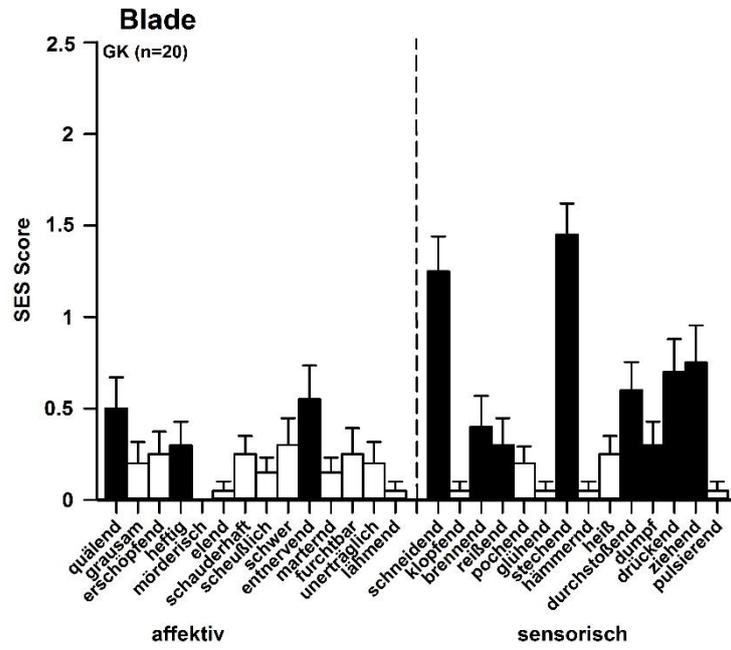
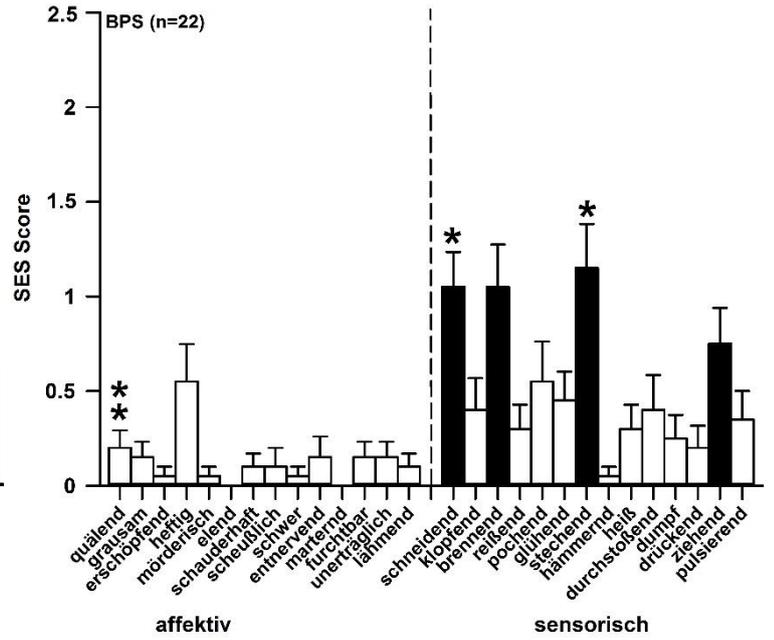
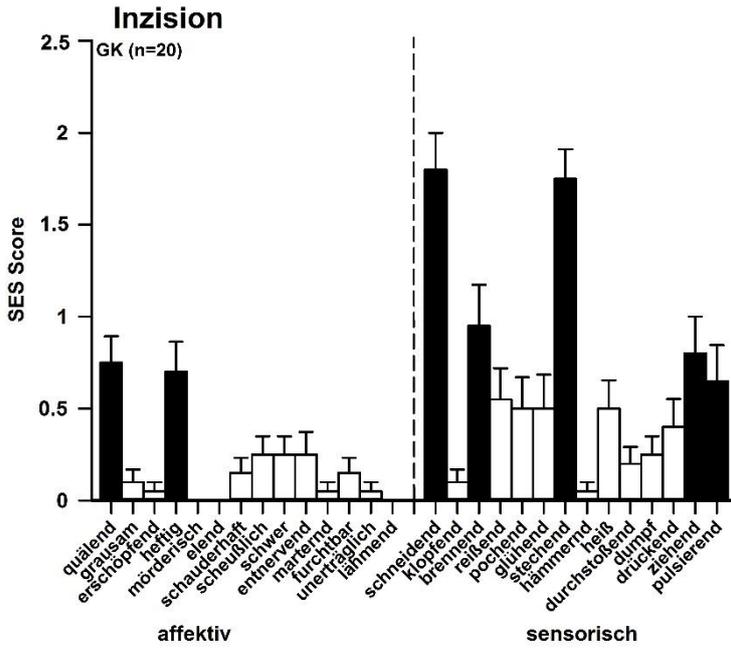
Bei genauerer Betrachtung der einzelnen Adjektive wurde von den gesunden Kontrollen der Schnitt durch das Skalpell signifikant mit Bonferroni-Korrektur (für multiple Testung  $p < 0,00179$ ) mit sieben Eigenschaften von 28 charakterisiert: „schneidend“, „brennend“, „stechend“, „ziehend“ und „pulsierend“ (fünf sensorische) und „quälend und heftig“ (zwei affektive). Bei der BPS-Gruppe fanden sich hier nur die Adjektive der sensorischen Schmerzkomponente wieder mit ebenfalls „schneidend“, „brennend“, „stechend“ und „ziehend“, wobei jedoch von der GK-Gruppe „schneidend“ und „stechend“ signifikant stärker bewertet wurde als von der BPS-Gruppe ( $p < 0,05$ ;  $d_{\text{(schneidend)}} = 0,39$ ,  $d_{\text{(stechend)}} = 0,36$ ) sowie die affektive Beschreibung „quälend“ ( $p < 0,005$ ;  $d = 0,48$ ), welche von der BPS-Gruppe gar nicht signifikant in die Bewertung der Inzision miteinbezogen wurde (s. Abb. 19, Inzision).

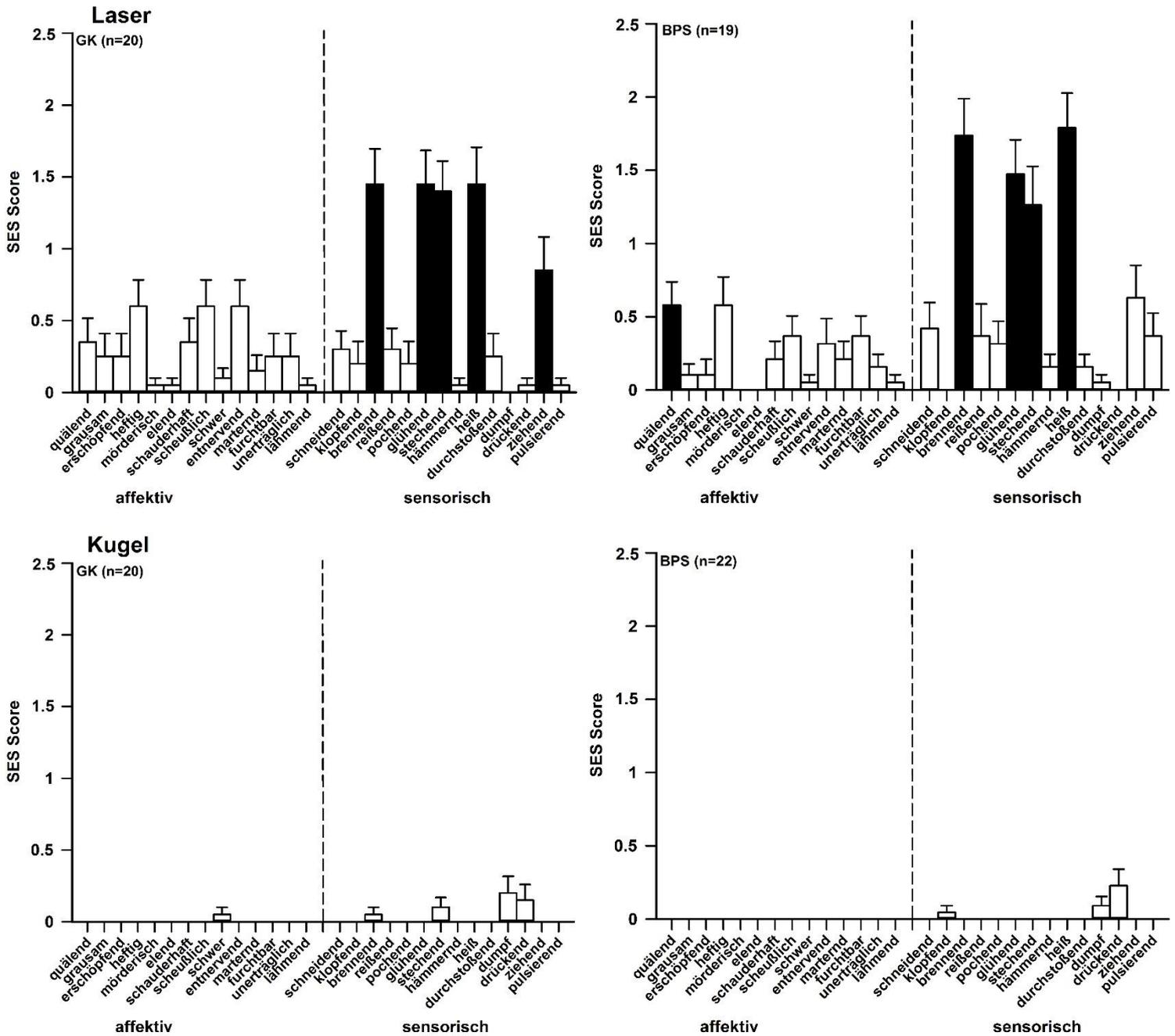
Für den neuen Stimulus „Blade“ fanden sich sowohl für die sensorische als auch für die affektive Bewertung signifikant niedrigere Ratings bei der BPS-Gruppe gegenüber der GK-Gruppe ( $p < 0,05$ ;  $d = 0,33$ ; s. Abb. 19, Blade). Es lassen sich ähnliche Muster der Bonferroni-signifikant bewerteten Adjektive für Blade verglichen mit Inzision darstellen, wobei bei der GK-Gruppe die Adjektive „entnervend“ (affektiv) sowie „reißend“, „durchstoßend“, „dumpf“ und „drückend“ (sensorisch) hinzukamen, die sensorische Eigenschaft „pulsierend“ jedoch fehlt. Im Vergleich GK vs. BPS fanden sich signifikant höhere Bewertungen bei GK für die affektive Beschreibung „schauderhaft“ und die sensorischen Beschreibungen „schneidend“, „stechend“ und „durchstoßend“.

Für PinPricks stellt sich bei beiden Gruppen ein identisches Muster ohne signifikanten Unterschied dar, bei dem beide Gruppen den Schmerz als „stechend“ charakterisieren (s. Abb. 19, PinPrick).

Ebenfalls findet sich kein signifikanter Unterschied für die Stimuli Laser und Kugeln (s. Abb. 19, Laser, Kugeln). Bei den Kugeln wurde, da die Empfindung von beiden Gruppen als nicht-schmerzhaft bewertet wurde, kein Deskriptor Bonferroni-signifikant.

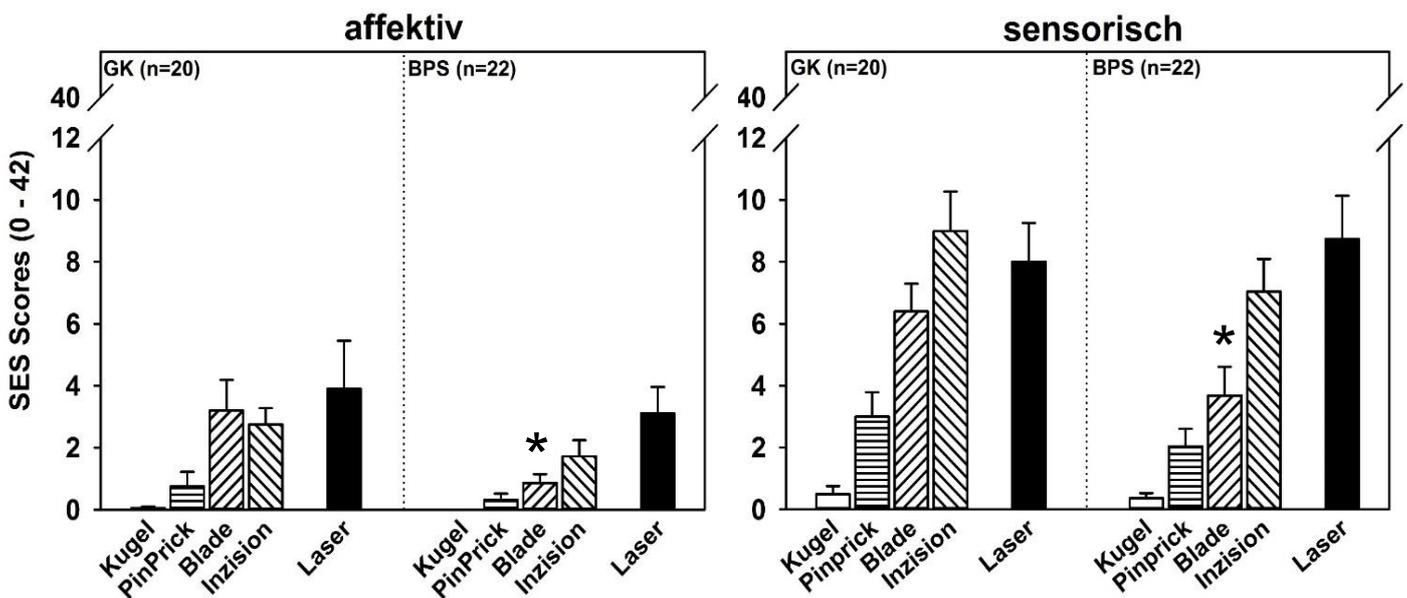
*Somit ließ sich Hypothese 3 nicht vollständig bestätigen, da sich sowohl Unterschiede in der affektiven als auch in der sensorischen Schmerzbewertung zwischen BPS-Patientinnen und den gesunden Kontrollprobandinnen fanden.*





**Abb. 19:** Affektive und sensorische Schmerzdeskriptoren der Schmerzempfindungsskala (SES) von GK (links) und BPS (rechts). Die schwarzen Balken zeigen einen signifikanten Unterschied der Werte verglichen mit „Null“ (keine Stimulation; gepaarte t-Tests mit Bonferroni-Korrektur für mehrere Tests auf  $p < 0,00179$ ). Die Inzision rief in beiden Gruppen ein ähnliches Wahrnehmungsmuster hervor, jedoch mit 3 signifikanten unterschiedlichen Items (affektiv: "quälend"; sensorisch: "schneidend" und "stechend"). BPS-Patientinnen berichteten über eine Schmerzwahrnehmung auf niedrigerer Ebene mit 4 signifikant verschiedenen Deskriptoren (affektiv: "schrecklich"; sensorisch: "schneidend", "stechend" und "bohrend"). Das Muster der „Blade“ ähnelt in beiden Gruppen dem der Inzision, jedoch mit niedrigeren Werten. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen PinPrick, Laser und Kugel. \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ .

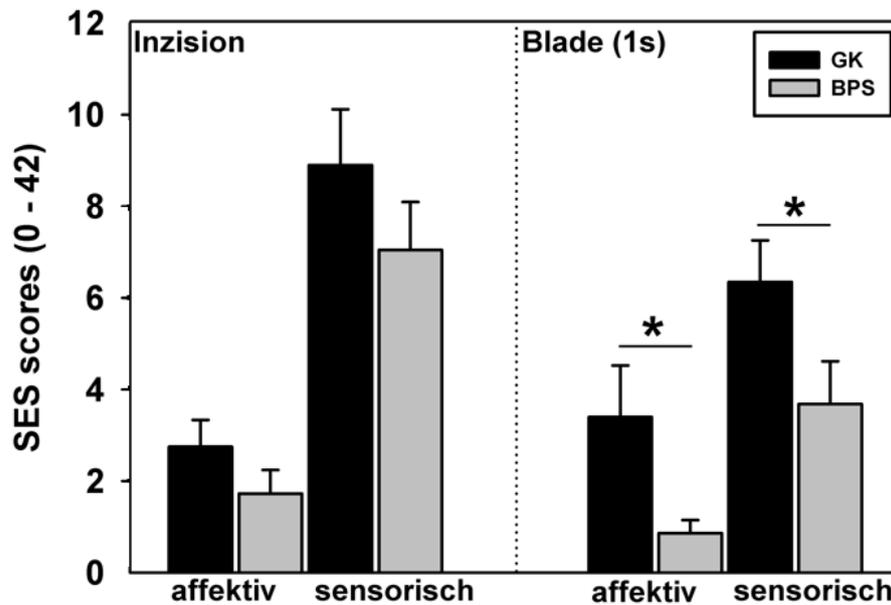
Bei Mittelung der affektiven und sensorischen Scores fand sich ein signifikanter Unterschied im Gruppenvergleich für Blade (phasisch; 1 Sekunde) mit signifikant niedrigeren Werten in der BPS-Gruppe gegenüber der GK-Gruppe sowohl für die affektive ( $p < 0,05$ ,  $d = 0,72$ ) als auch für die sensorische ( $p < 0,05$ ,  $d = 0,66$ ) Schmerzkomponente. Für Inzision hingegen – auch wenn nominell niedriger bewertet in BPS – sowie auch für die restlichen Stimuli fand sich kein signifikanter Unterschied für die affektiven ( $p > 0,1$ ) und sensorischen ( $p > 0,2$ ) gemittelten SES-Scores (s. Abb. 20).



**Abb. 20:** Vergleich der affektiven und sensorischen Schmerzbewertung durch gemittelte SES-Scores (0–42) für Kugel, PinPrick, Blade, Inzision und Laser (alle 1 Sek.) bei BPS und GK mit signifikantem Unterschied für Blade ( $p < 0,05$ ), \*  $p < 0,05$ .

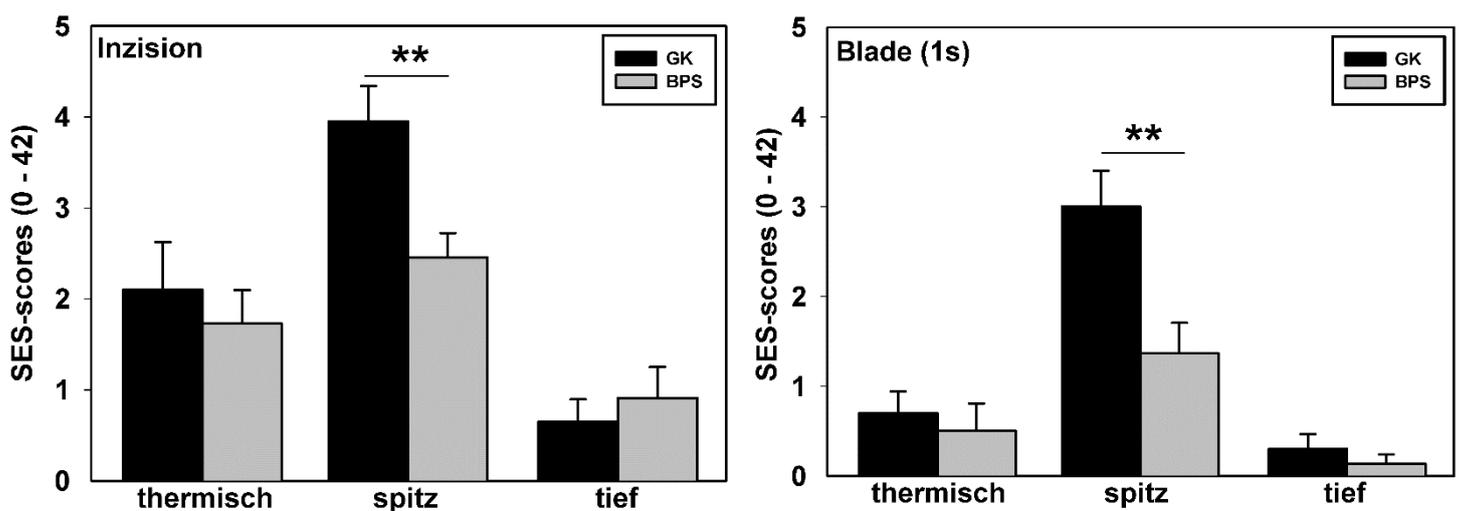
#### Vergleich Inzision – Blade (1 Sekunde)

Ergänzend verdeutlicht Abbildung 22 zusätzlich den Unterschied zwischen BPS-Patientinnen und den gesunden Kontrollprobandinnen bzgl. der für 1 Sekunde applizierten Blade auf sowohl affektiver und sensorischer Ebene mit signifikant höheren Ratings in der GK-Gruppe ( $p < 0,05$ ,  $d = 0,72$ ; sensorisch:  $p < 0,05$ ,  $d = 0,66$ ). Es zeigten sich hier keine signifikanten Unterschiede der Bewertungen zwischen den Gruppen für Inzision (affektiv:  $p > 0,1$ ,  $d = 0,44$ ; sensorisch:  $p > 0,2$ ,  $d = 0,37$ , s. Abb. 21).



**Abb. 21:** Vergleich der affektiven und sensorischen SES-Schmerzbewertungen für Inzision (links) und Blade (1 s, rechts) zwischen BPS-Patientinnen (n = 22) und der GK-Gruppe (n = 20) ohne signifikanten Unterschied für die Inzision zwischen den Gruppen, aber für die Blade (1 s) sowohl für die affektive als auch für die sensorische Bewertung. \* = p < 0,05.

Wenn man jedoch rein auf sensorischer Ebene die unterschiedlichen Deskriptoren gemäß der Faktorenanalyse nach Hansen et al. untersucht, zeigen sich signifikante Unterschiede für Inzision und Blade jeweils für den „spitzen“, mechanischen Schmerz. Beide Gruppen zeigten ähnliche Bewertungs-Reihenfolgen (spitz > thermisch > tief) (s. Abb. 22).



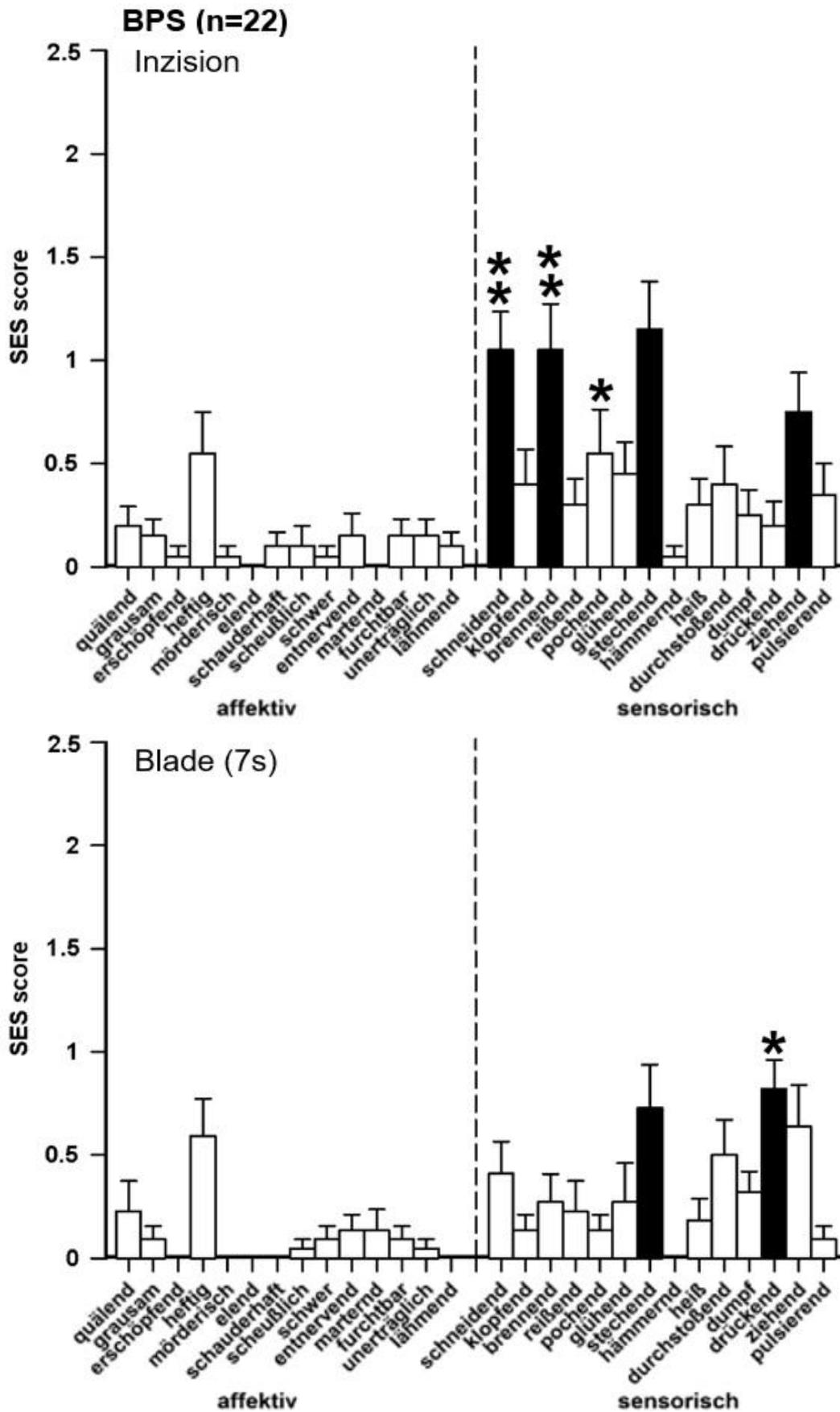
**Abb. 22:** Vergleich der sensorischen SES-Schmerzbewertungen für die drei Faktoren thermisch, spitz und tief nach Hansen et al. (2007) für Inzision (links) und Blade (1 s, rechts) zwischen BPS-Patientinnen (n = 22) und GK (n = 20) mit signifikant niedrigerem Rating für den „spitzen“ Schmerz für Inzision und Blade (1s) in der BPS-Gruppe. \*\* = p < 0,01.

*Vergleich Inzision – Blade (7 Sekunden)*

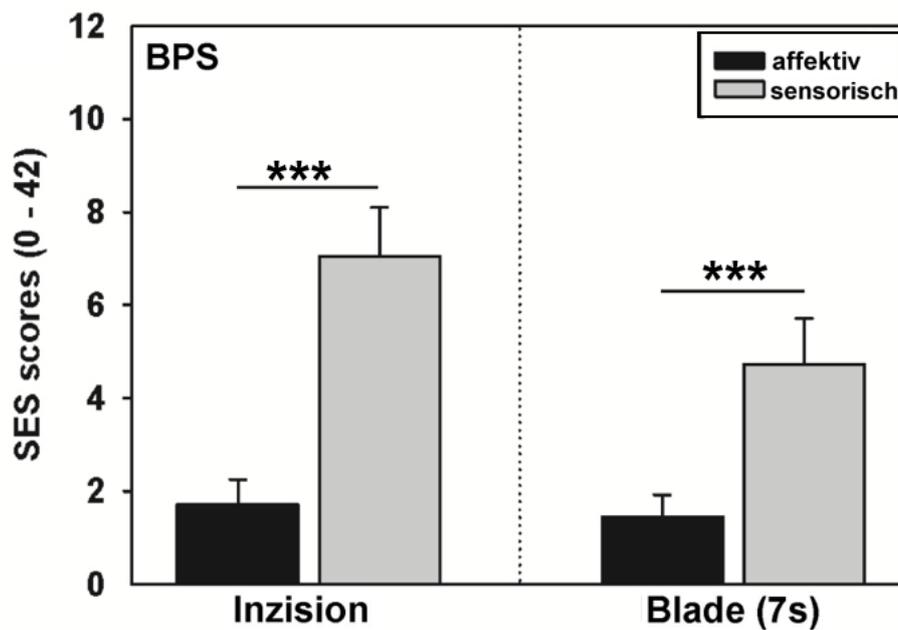
Für die Etablierung der Blade als einen mit einer Inzision vergleichbaren Reiz wurden auch SES-Werte für die Blade, die 7 Sekunden appliziert wurde, erhoben. Hierbei zeigte sich ein ähnliches Muster mit den gleichen Bonferroni-signifikanten sensorischen Deskriptoren „stechend“ und „drückend“ wie bei den Blades, die 1 Sekunde lang aufgesetzt wurden. Jedoch ist innerhalb der BPS-Gruppe ein Unterschied im Vergleich zur Inzision auf sensorischer Ebene zu verzeichnen: Für die Inzision wurden die Adjektive „schneidend“, „brennend“ ( $p < 0,05$ ;  $d = 0,9$ ) und „pochend“ ( $p < 0,01$ ;  $d = 0,9$ ) stärker gewertet, die Blade wurde hingegen signifikant als mehr „drückend“ ( $p < 0,01$ ;  $d = 1,11$ ) empfunden (s. Abb. 23).

Wie bereits für die Inzision und die bisherigen Reize inklusive Blade (1 s) in der BPS-Gruppe beschrieben, wird aus Abbildung 23 weiterhin ersichtlich, dass die BPS-Patientinnen die Empfindung, die durch die 7-Sekunden applizierte Blade hervorgerufen wurde, kaum mit affektiven Adjektiven belegten und sich dementsprechend auch hier keine affektiven Deskriptoren als Bonferroni-signifikant erwiesen haben. Vergleich man innerhalb der BPS-Gruppe die affektive mit der sensorischen Bewertung, zeigten sich hoch signifikante Unterschiede mit höheren Ratings auf sensorischer Ebene als auf affektiver für beide Stimuli (Inzision:  $p < 0,001$ ,  $d = 1,41$ ; Blade (7 Sekunden):  $p < 0,001$ ,  $d = 0,92$ , s. Abb. 24).

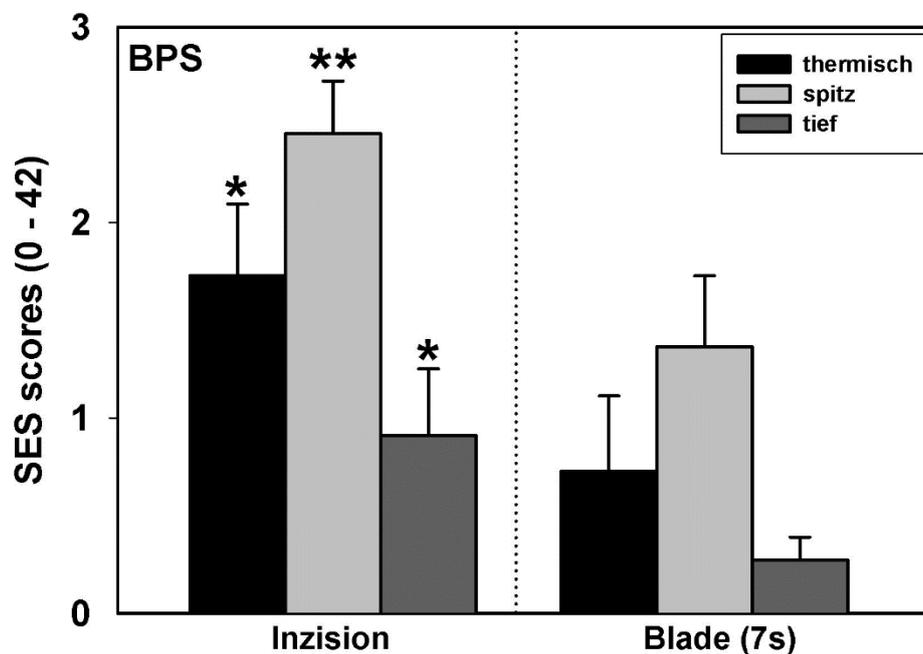
Betrachtet man die sensorischen Deskriptoren genauer und teilt diese gemäß der Faktorenanalyse nach Hansen et al. (2007) in die Schmerzgruppen „thermisch“, „spitz“ und „tief“ ein, wird hier ein vergleichbares Muster mit ähnlicher absteigender Reihenfolge für beide Reize ersichtlich: spitz > thermisch > tief. Entsprechend der bisherigen Bewertungen waren in der BPS-Gruppe die jeweiligen SES-Scores für Inzision signifikant höher als für Blade (7 Sekunden) (spitz:  $p < 0,01$ ,  $d = 0,74$ , thermisch:  $p < 0,05$ ,  $d = 0,58$ , tief:  $p < 0,05$ ,  $d = 0,54$ , s. Abb. 25).



**Abb. 23:** Affektive und sensorische Schmerzdeskriptoren der Schmerzempfindungsskala (SES) der BPS-Gruppe für Blade (4096 mN für 7 Sekunden, unten) verglichen mit den Scores für Inzision in BPS (oben). \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ .



**Abb. 24:** Vergleich der affektiven und sensorischen Schmerzbewertung durch gemittelte SES-Scores (0–42) für Inzision und Blade (4096 mN, 7 für Sekunden) innerhalb der BPS-Gruppe mit signifikant niedrigeren affektiven als sensorischen Werten für beide Stimuli. \*\*\* =  $p < 0,001$ .



**Abb. 25:** Vergleich der sensorischen Schmerzbewertung nach der Faktorenanalyse nach Hansen et al. (2007) innerhalb der BPS-Gruppe für Inzision und Blade (4096 mN, 7 für Sekunden) mit signifikant höheren Bewertungen für Inzision. \* =  $p < 0,05$ , \*\* =  $p < 0,01$ .

**Tab. 4:** SES-Scores: Haupteffekte, Interaktionseffekte, 2-/3-faktorielle ANOVA

<b><i>In BPS Inzision, Blade 7s</i></b>	<b>LSM ± SEM</b>	<b>df</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Modalität		1	3,7	0,059
Inzision	4,4 ± 0,5			
Blade 7s	3,0 ± 0,5			
Empfindungsscores		1	36,5	<0,001
sensorisch-	5,9 ± 0,5			
affektiv	1,5 ± 0,5			
Modalität X sensorisch-		1	1,6	0,205
affektiv				
<b><i>In BPS Inzision, Blade 1s</i></b>	<b>LSM ± SEM</b>	<b>df</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Modalität		1	9,4	0,003
Inzision	4,4 ± 0,5			
Blade 1s	2,3 ± 0,5			
Empfindungsscores		1	34,9	<0,001
sensorisch-	5,4 ± 0,5			
affektiv	1,3 ± 0,5			
Modalität X sensorisch-		1	3,4	0,07
affektiv				
<b><i>Beide Gruppen, Inzision, Blade 1s</i></b>	<b>LSM ± SEM</b>	<b>df</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Gruppe		1	11,9	<0,001
BPS	3,3 ± 0,4			
GK	5,4 ± 0,4			
Empfindungsscores		1	52,8	<0,001
sensorisch-	6,4 ± 0,4			
affektiv	2,15 ± 0,4			
Gruppe X sensorisch-		1	0,1	0,738
affektiv				
<b><i>Beide Gruppen, alle Stimuli</i></b>	<b>LSM ± SEM</b>	<b>df</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Gruppe		1	7,8	0,006
BPS	2,8 ± 0,3			
GK	3,9 ± 0,3			
Modalität		4	29,9	<0,001
Inzision	5,1 ± 0,4			
Blade 1s	3,6 ± 0,4			
PinPrick	1,7 ± 0,4			
Laser	5,9 ± 0,4			
Kugel	0,2 ± 0,4			
Empfindungsscores		1	73,0	<0,001
sensorisch-	4,9 ± 0,3			
affektiv	1,7 ± 0,3			
Gruppe X Modalität		4	1,6	0,187
Gruppe X sensorisch-		1	0,7	0,824
affektiv				
Modalität X sensorisch-		4	6,6	<0,001
affektiv				

### 3.2.6 Dissoziation

Nach dem DSS-4-Fragebogen dissoziierten die Patienten nicht nach den Schmerztestungen, sodass davon ausgegangen werden konnte, dass dadurch keine akuten dissoziativen Spannungszustände ausgelöst wurden (DSS 4 Score =  $0,77 \pm 0,35$  [ $< 1,57$  als Cut-off-Wert für Übergang zu Dissoziation] (Stiglmayr et al., 2009)).

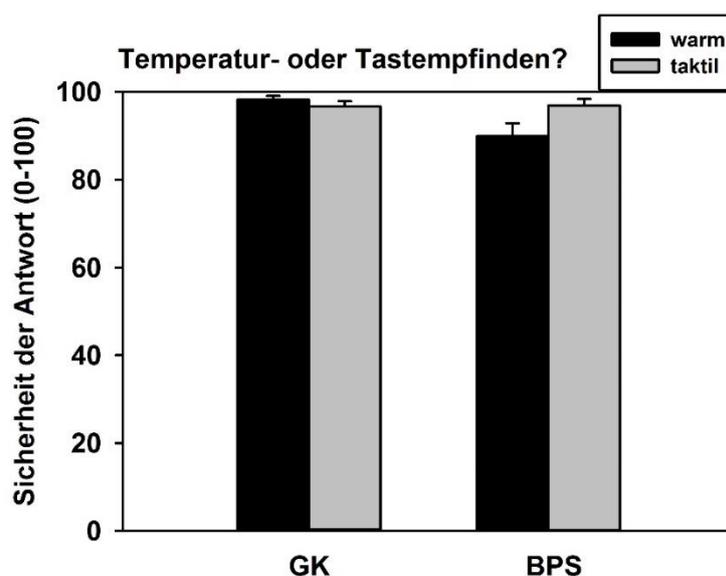
### 3.3 Zweiter Teil: fMRT-Messung

Für die fMRT-Messung wurde dem durch die Blade hervorgerufenen Schmerzempfinden eine individuell entsprechende, als vergleichbar schmerzvoll empfundene Temperatur durch die Thermode ermittelt. Um Unterschiede in der Somatosensorik zu detektieren, wurde allen Teilnehmerinnen ein nicht schmerzhafter „mechanischer“ sowie „thermischer“ Stimulus auf dem Unterarm dargeboten. Diese Ergebnisse werden im Folgenden zusammengefasst:

#### 3.3.1 Taktilen vs. Wärmeempfinden (nicht-nozizeptiv)

*Hypothese 4: Es findet sich kein Gruppenunterschied für die Bewertung nicht-nozizeptiver Stimuli.*

Bei beiden Gruppen ließ sich kein Unterschied zwischen dem Erkennen von nicht-nozizeptiven „mechanischen“ oder „thermischen“ Stimuli erkennen ( $p > 0,9$ ). Beide Gruppen erkannten den jeweiligen Reiz zu 100 % und waren sich zu  $> 90$  % sicher, welchen Reiz sie gerade erhalten hatten, ohne Gruppenunterschied (s. Abb. 26).



**Abb. 26:** Bewertung der Sicherheit der eigenen Angabe auf die Frage, ob es sich um einen Temperaturreiz oder um eine Berührung durch das stumpfe Ende einer Büroklammer handelt; vor der fMRT-Messung;  $p > 0,9$ .

Hypothese 4 konnte somit bestätigt werden. Zusätzlich lassen sich hierzu die Ergebnisse der Stimulus-Response-Ratings (3.2.4) für die nicht schmerzhaften Kugeln als Kontrollstimuli heranziehen.

### 3.3.2 Schmerz- und „unpleasantness“-Ratings

Hypothese 1d): BPS-Patientinnen weisen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobandinnen ein reduziertes Schmerzempfinden für einen thermischen Kontrollstimulus: Thermode auf.

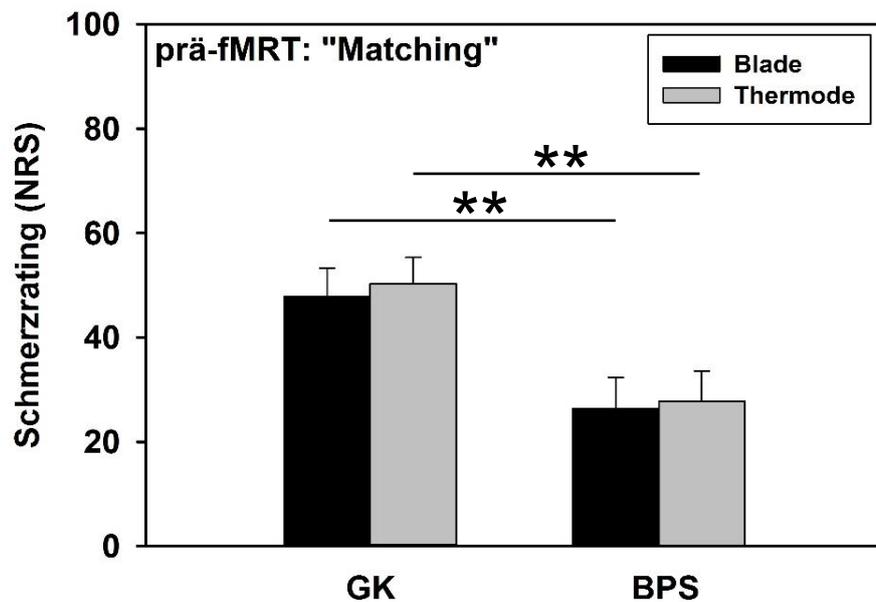
Im nächsten Abschnitt werden die Ratings (Frage nach der Schmerzintensität und „wie unangenehm“ der jeweilige Reiz empfunden wurde) der Blade sowie der Thermode mit der individuell ermittelten Temperatur vor sowie nach der fMRT-Messung zusammengefasst.

#### 3.3.2.1 Matching Blade und Thermode vor der fMRT-Messung

Als Indiz dafür, dass das Matching der Reizintensitäten für die Modalitäten Blade und Thermode erfolgreich war, gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden aufeinander abzustimmenden Stimuli Blade und Thermode. Wie zu erwarten gab es jedoch Unterschiede zwischen den Gruppen mit signifikant geringeren Ratings ( $p < 0,01$ ) bei den BPS-Patientinnen für beide Reize (s. Tab. 5/Abb. 27).

**Tab. 5:** Matching Blade/Hitze-Schmerz, subjektive Schmerzratings (NRS: 0-100), vor der MRT-Messung; signifikanter Unterschied BPS vs. GK für Blade\*\* sowie für Hitze\*\*; keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Gruppen beim Matching von Blade vs. Hitze; \*\*  $p < 0,01$ .

Gruppe	Blade			Thermode			
	Mean	SD	SEM	Mean	SD	SEM	
Schmerz							
<b>BPS</b>	26,41	24,26	5,88	27,77	25,97	5,81	P > 0,08
<b>GK</b>	47,85	24,44	5,46	50,25	22,58	5,05	P > 0,2
	P < 0,01 **			P < 0,01 **			

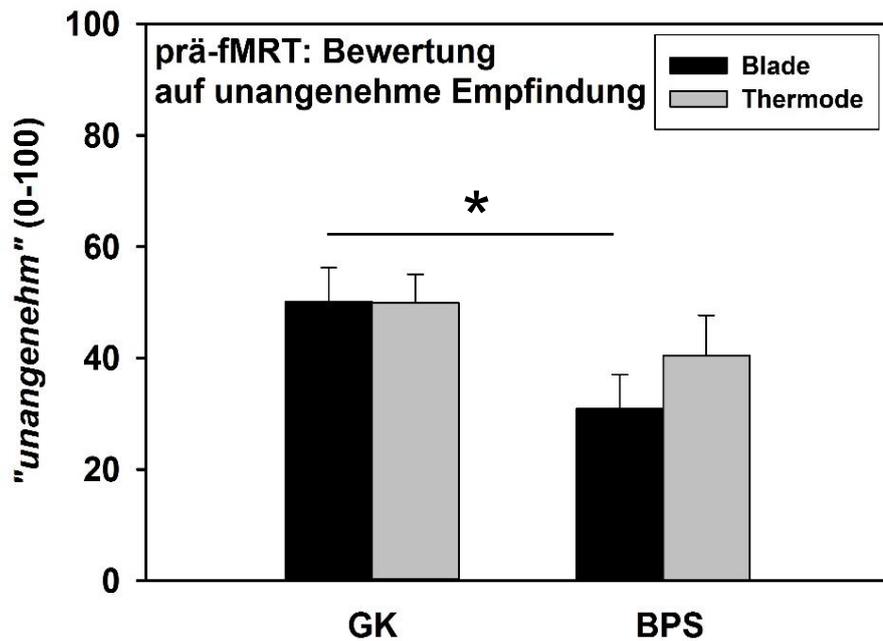


**Abb. 27:** Matching Blade/Hitze-Schmerz vor der fMRT-Messung; \*\*  $p < 0,01$ .

Zu jedem Schmerzzrating erfolgte auch die Frage danach, „wie unangenehm“ der Schmerz auf einer Skala von 0-100 empfunden wurde. Auch hier zeigte sich ein deutlicher Gruppenunterschied für Blade, jedoch nicht für Hitzeerize durch die Thermode; diese empfanden BPS-Patientinnen wie auch die GK-Gruppe als ähnlich unangenehm. Des Weiteren zeigte sich auch ein Unterschied innerhalb der BPS-Gruppe mit signifikant höherer Bewertung als „unangenehm“ für Hitze- als für Blade-Stimulation ( $p < 0,05$ ; s. Tab. 6/Abb. 28). In der BPS-Gruppe fanden sich zudem zwei Patientinnen, die die Reize sogar mit 0 bewerteten, da sie sie zwar als „schmerzhaft“, jedoch nicht als „unangenehm“ empfanden.

**Tab. 6:** Durchschnittliche Bewertung der affektiven Komponente „unangenehm“ (NRS: 0-100) für Blade und Thermode, vor der fMRT-Messung; \*  $p < 0,05$ .

Gruppe	Blade			Thermode			
	Mean	SD	SEM	Mean	SD	SEM	
BPS	30,85	25,46	6,18	40,5	29,6	7,18	$P < 0,05$ *
GK	50,1	27,25	6,09	49,9	23,08	5,16	$P > 0,9$
	$P < 0,05$ *			$P > 0,3$			



**Abb. 28:** Darstellung der Bewertung der Schmerzreize auf unangenehmes Empfinden vor der fMRT-Messung; \*  $p < 0,05$ .

### 3.3.2.2 Ratings *nach* der fMRT-Messung

Nach der fMRT-Messung fanden sich keine signifikanten Modalitätsunterschiede (max. Schmerzratings für Blade und Thermode) innerhalb der Gruppen (BPS:  $p > 0,5$ ; GK:  $p > 0,05$ ), jedoch signifikante Gruppenunterschiede (GK>BPS): Wie beim Matching gaben die BPS-Patientinnen auch nach der MRT-Messung signifikant niedrigere Ratings als ihre Kontrollgruppe für den erlebten Schmerz durch Blade und Thermode an (maximaler Schmerz:  $p < 0,05$ ; durchschnittlicher Schmerz: Blade:  $p < 0,05$ , Thermode:  $p = 0,05$ ; Tab. 7/Abb. 29).

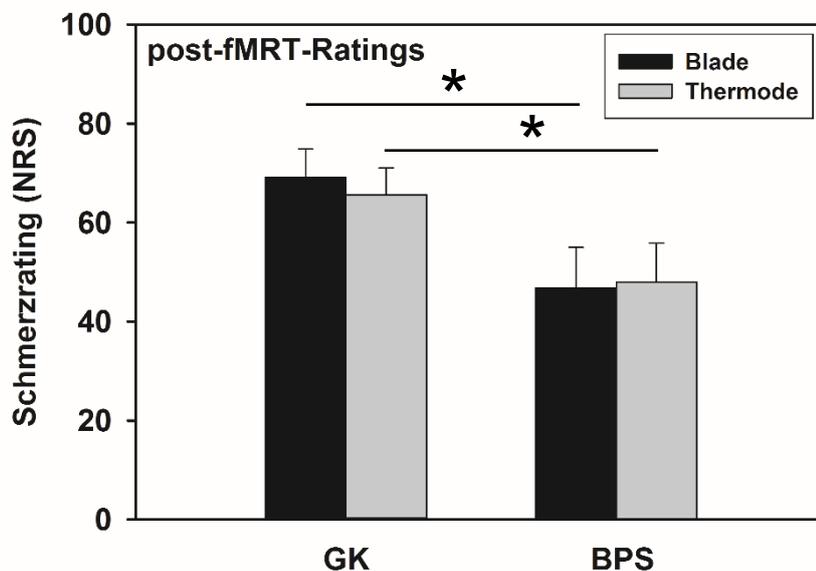
Innerhalb beider Gruppen sind die Ratings nach Erhalt der Reizstimulation entsprechend des jeweiligen Stimulationsprotokolls auffallend gestiegen, sodass sich Unterschiede zwischen den Werten vor und nach der Messung zeigten: Beim Vergleich der maximalen post-hoc Schmerzratings waren die maximalen Schmerzratings in beiden Gruppen nach der MRT-Messung hochsignifikant höher als nach dem Matching vor der Messung ( $p < 0,01$ ). Für die gemittelten Schmerzratings innerhalb der GK-Gruppe fand sich ein hochsignifikanter Anstieg der gemittelten Schmerzratings nur für Blade nach der fMRT-Messung im Vergleich zu den Werten des Matchings ( $p < 0,001$ ) und nicht für die Hitzereizstimulation ( $p > 0,4$ ).

**Tab. 7:** subjektive Schmerzratings (max. und durchschnittlich; NRS: 0-100), nach der MRT-Messung. Signifikanter Unterschied BPS vs. GK für Blade und Hitze; keine signifikanten Unterschiede innerhalb BPS für Blade vs. Hitze Maximalwert (Max., oben) und durchschnittlich (Mean, unten).

Gruppe	Blade			Thermode			
Schmerz	Max.	SD	SEM	Max.	SD	SEM	
<b>BPS</b>	47,45	33,37	7,46	47,95	32,59	7,29	P > 0,87
<b>GK</b>	69,05	25,86	5,78	65,65	23,92	5,35	P > 0,08
	P < 0,05 *			P < 0,05 *			

Gruppe	Blade			Thermode			
Schmerz	Mean	SD	SEM	Mean	SD	SEM	
<b>BPS</b>	36,58	29,78	6,66	36,03	28,34	6,34	P > 0,79
<b>GK</b>	58,7	26,19	5,86	52,15	21,78	4,87	P < 0,05 *
	P < 0,05 *			P = 0,05			



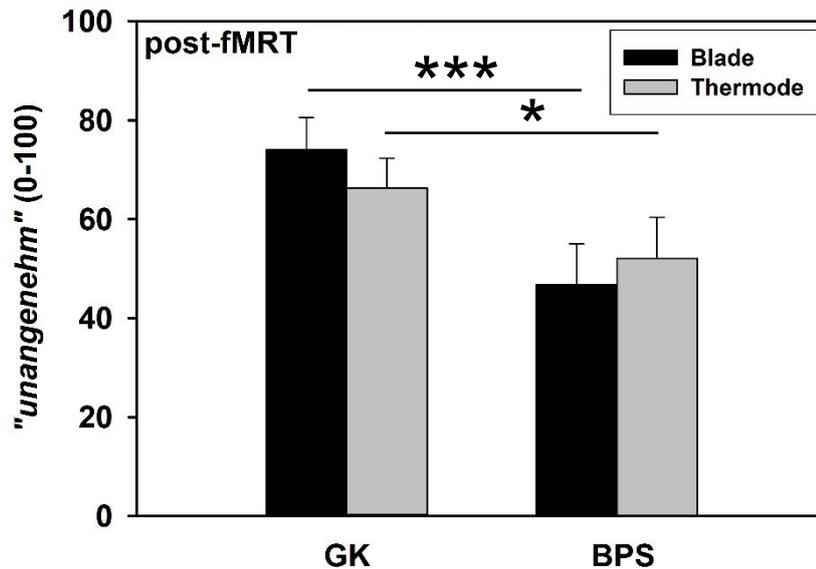
**Abb. 29:** Darstellung der maximalen Schmerzratings für Blade und Thermode nach der MRT-Messung; \* p < 0,05.

Ebenso wie die Schmerzratings waren auch die Bewertungen der Reize als „unangenehm“ nach der MRT-Messung in beiden Gruppen höher, jedoch mit größerem Unterschied zwischen den beiden Gruppen: Die Kontrollgruppe empfand die Blade-Stimulation hochsignifikant als unangenehmer als die BPS-Gruppe und auch

die Thermode wurde diesmal unangenehmer bewertet ( $p < 0,05$ ). Innerhalb der Gruppen fanden sich hier keine Unterschiede zwischen den Stimuli (s. Tab. 8/Abb. 30).

**Tab. 8:** Durchschnittliche Bewertung der affektiven Komponente „unangenehm“ (NRS: 0–100) für Blade und Thermode, nach der fMRT-Messung.

Gruppe	Blade			Hitze			
	Mean	SD	SEM	Mean	SD	SEM	
BPS	46,82	30,52	7,40	52,12	31,02	7,52	$P > 0,4$
GK	74	22,43	6,47	66,25	21,01	6,07	$P > 0,2$
	$P < 0,001$ ***			$P < 0,05$ *			



**Abb. 30:** Darstellung der Bewertung der Schmerzreize auf unangenehmes Empfinden nach der fMRT-Messung; \*  $p < 0,05$ , \*\*\*  $p < 0,001$ .

Damit konnte auch Hypothese 1d bestätigt werden.

### 3.3.3 fMRT-Ergebnisse

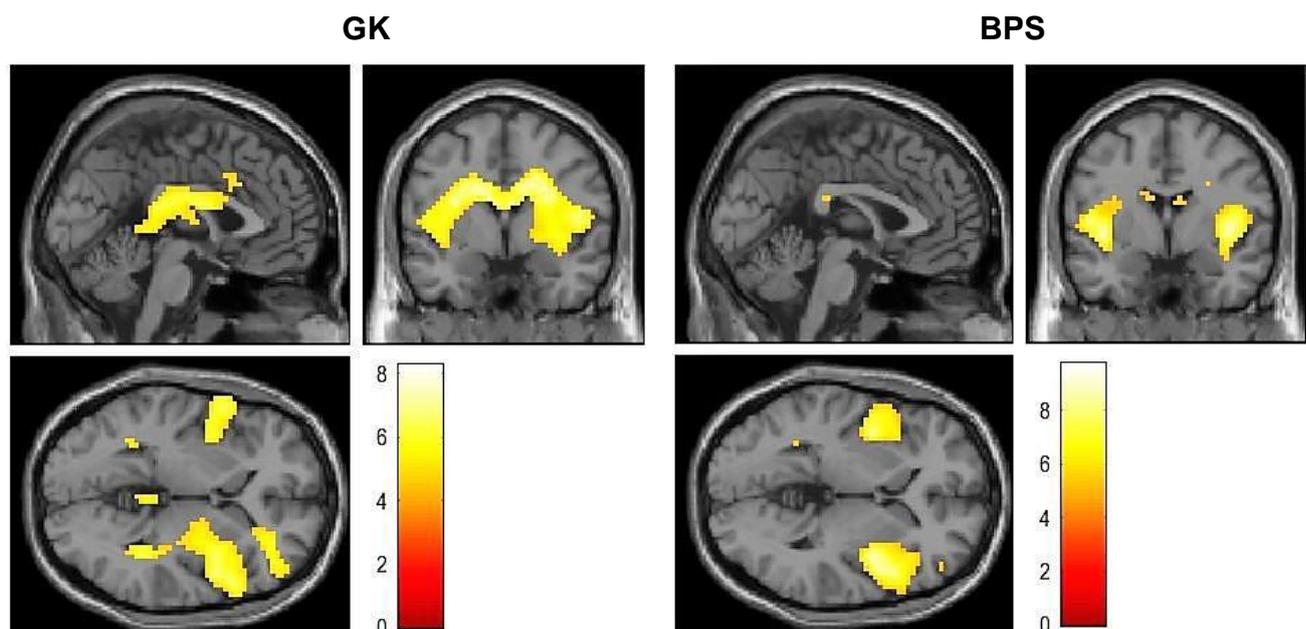
Aktivierungen der Hirnregionen wurden sowohl für Blade und Thermode einzeln für beide Gruppen getrennt als auch im Kontrast zueinander betrachtet und untersucht. Die Ergebnisse werden in den folgenden Abschnitten dargestellt. Anschließend werden auch die modalitätsspezifischen Gemeinsamkeiten und Unterschiede aufgezeigt. Auf die detaillierten Ergebnisse für die GK-Gruppe wird in dieser Arbeit nicht eingegangen, da dies Thema einer eigenständigen Dissertationsarbeit ist.

#### 3.3.3.1 Whole-Brain-Analysen

*Hypothese 5: Die „Blade“ (mechanischer Schmerzreiz) und die Thermode (thermischer Schmerzreiz) rufen Aktivierungen in schmerzassoziierten Gehirnregionen hervor mit gruppenspezifischen Unterschieden, u.a. in ausgewählten Regionen des medialen Schmerzsystems (i.e. Amygdala, Hippocampus, PFC, Thalamus, etc.).*

#### Blade

Die „Blade“ als mechanischer Schmerzreiz rief eine Aktivierung verschiedener, u.a. schmerzspezifischer Gehirnregionen sowohl in der GK- als auch in der BPS-Gruppe hervor, wobei jedoch auf den ersten Blick ein deutlicher Unterschied der Gesamtaktivierung mit einem größeren Gesamtvolumen in der GK-Gruppe auffällt (s. Abb. 31).



**Abb. 31:** Whole-Brain-Analyse (HRF): Der Kontrast “Blade vs. Baseline“ zeigt signifikante Aktivierung in schmerzassoziierten Regionen in beiden Gruppen (GK links;

BPS rechts; beide  $n = 20$ ); u.a. in der Insel (bilateral), dem Rolandischen Operculum (L), dem Supramarginalen Gyrus (L), MCC (R), Thalamus (L);  $p_{(FWE)} < 0,05$ .

Zur besseren Darstellung und Differenzierung wurde für die BPS-Gruppe spezifisch herausgearbeitet, welche Regionen während der 7-sekündigen Blade-Applikation aktiviert wurden. Diese wurden mithilfe von MRICron unterschiedlich farblich hinterlegt (s. Abb. 32). Die Aktivierung in BPS für die „Blade“ konzentriert sich hauptsächlich auf die Brodmann-Areale BA 46, dem der DLPFC zugerechnet wird, und BA 48. Die Abbildung verdeutlicht die großen Areale der aktiven bilateralen Insula (*Insula L*:  $x, y, z = -39, 5, -8$ ;  $k = 403$ ;  $p_{(FWE)} < 0,05$ ; *Insula R*:  $x, y, z = 45, 2, 7 / 39, 2, -2$ ;  $k = 829$ ;  $p_{(FWE)} < 0,05$ ; s. Tab. 9), sowie des Gyrus Supramarginalis (*L*:  $x, y, z = -51, -37, 31$ ;  $k = 388$ ;  $p_{(FWE)} < 0,05$ ; s. Tab. 9).

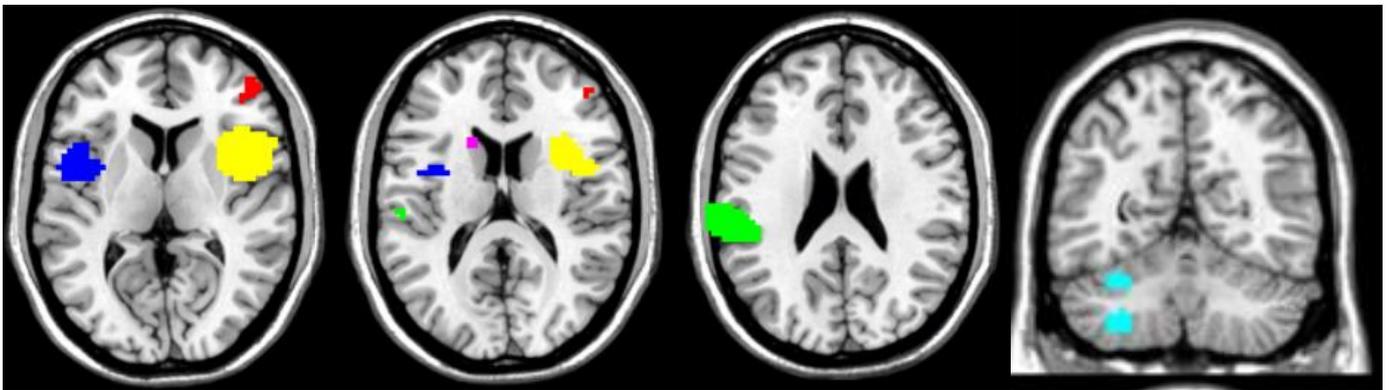


Abb. 32: Darstellung der Aktivierung durch Blade-Stimulation in BPS;  $p_{(FWE)} < 0,05$ .

Tab. 9: Blade-Stimulation in BPS-Patientinnen ( $n = 20$ );  $p_{(FWE)} < 0,05$ .

BA	Automated anatomical labelling	Anzahl Voxel, $k$	Cluster P (FWE)	Peak P (FWE)	p (unkorr.)	Z-Score	MNI Koordinaten (x, y, z)
<b><math>k &gt; 10</math></b>							
48	Insula L	403	0,00	0,00	0,00	6,86	-39, 5, -8
48	Rolandic Operculum L		0,00	0,00	0,00	6,11	-48, 2, 7
48	Supra Marginal L	388	0,00	0,01	0,00	4,84	-51, -37, 31
48	Insula R	829	0,00	0,00	0,00	6,34	45, 2, 7
48	Insula R		0,00	0,00	0,00	6,32	39, 2, -2
48	Frontal Inf Operculum R		0,00	0,00	0,00	6,18	51, 14, 1
	Cerebellum L	248	0,00	0,00	0,00	5,36	-24, -73, -47

46	<b>Frontal Mid R (DLPFC)</b>	45	0,00	0,00	0,00	4,99	48, 47, 7
	<b>Caudatus L</b>	12	0,00	0,00	0,00	4,89	-15, 14, 16
	<b>NA/Putamen R</b>	15	0,00	0,00	0,00	4,8	21, -7, 13

Bei Herabsetzung des Signifikanzniveaus auf  $p_{(unkorr.)} < 0,001$  finden sich darüber hinaus in beiden Gruppen Aktivierungen in weiteren mit Schmerzverarbeitung assoziierten Arealen. Für Blade in BPS zeigt sich Aktivierung im Gyrus prä- sowie postcentralis (M1 und S1) auf der kontralateral zum applizierten Stimulus gelegenen Hemisphäre (M1 R:  $x, y, z = 45, 8, 40$ ;  $k = 13$ ;  $p_{(unkorr.)} = 0,001$ ; S1 R:  $x, y, z = 27, -40, 76$ ;  $k = 67$ ;  $p_{(unkorr.)} = 0,001$ ; s. Tab. 10) sowie im Kleinhirn (Cerebellum L:  $x, y, z = -24, -73, -47$ ;  $k = 1513$ ;  $p_{(unkorr.)} = 0,001$ ; s. Tab. 10).

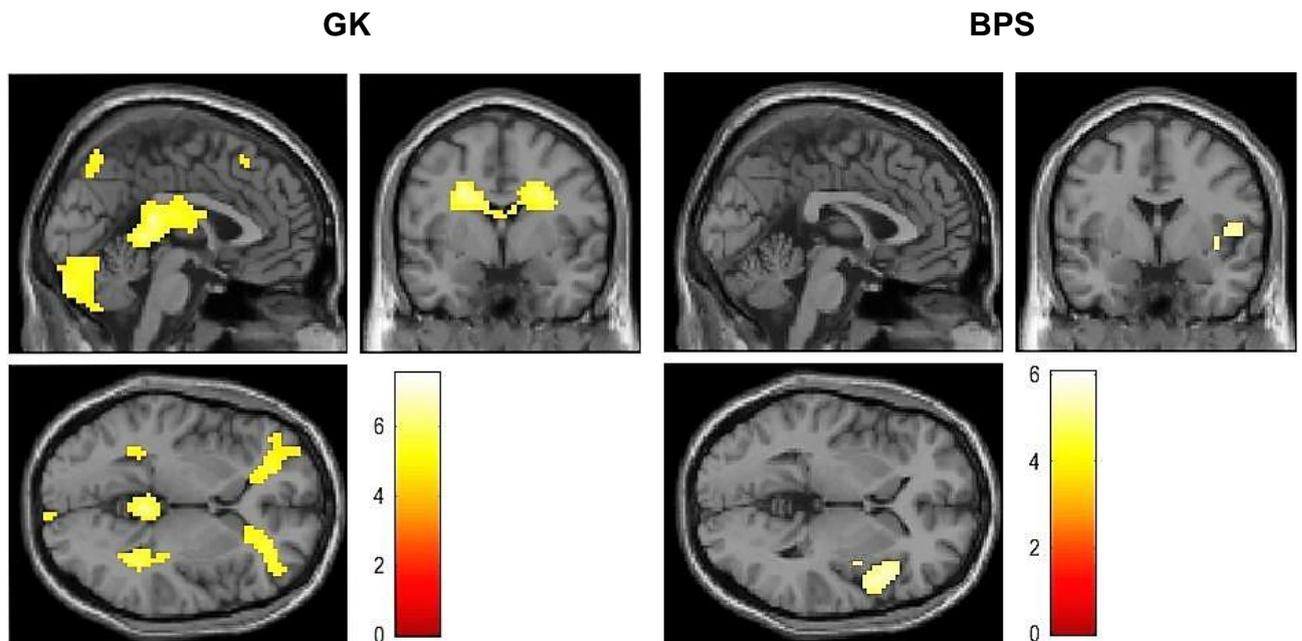
**Tab. 10:** Blade-Stimulation bei BPS-Patientinnen ( $n = 20$ );  $p_{(unkorr.)} < 0,001$ .

BA	Automated anatomical labelling	Anzahl Voxel, $k$	Cluster P (FWE)	Peak P (FWE)	p (unkorr.)	Z-Score	MNI Koordinaten (x, y, z)
<b><math>k &gt; 10</math></b>							
48	<b>Insula L</b>	9418	0,00	0,00	0,00	6,86	-39, 5, -8
48			0,00	0,00	0,00		42, -25, 25
	<b>Cerebellum L</b>	1513	0,00	0,01	0,00	5,36	-24, -73, -47
3	<b>Postcentral R</b>	67	0,294	0,045	0,00	4,52	27, -40, 76
		240	0,012	0,116	0,00	4,26	18, -70, -47
25		10	0,587	0,406	0,00	3,84	-3, 32, 4
6	<b>Precentral R</b>	13	0,836	0,812	0,00	3,45	45, 8, 40
<b><math>k &lt; 10</math></b>							
36		4	0,942	0,911	0,00	3,31	39, -1, -29
	<b>Frontal Mid L</b>	4	0,942	0,968	0,00	3,17	-42, 47, 31

*Damit ließ sich der erste Teil der Hypothese 5 (Aktivierungen in schmerzassoziierten Gehirnregionen durch die Blade) bestätigen.*

### **Thermode**

Dem gegenübergestellt zeigten sich auch für den Kontrollstimulus „Thermode“ Aktivierungen der rechten Insula in beiden Gruppen, jedoch präsentierten sich darüber hinaus nur in der GK-Gruppe andere Gehirnregionen (FWE-korrigiert, s. Abb. 33).



**Abb. 33:** Whole-brain Analyse (HRF): Der Kontrast „Thermode vs. Baseline“ zeigt in GK signifikante Aktivierung u.a. im Frontallappen, im unteren Parietallappen (L), in SMA (bilateral), Hippocampus (bilateral); in BPS zeigte sich eine signifikante Aktivierung der Insel (R);  $p_{(FWE)} < 0,05$ .

**Tab. 11:** Thermoden-Stimulation in BPS-Patientinnen (n = 20);  $p_{(FWE)} < 0,05$ .

BA	Automated anatomical labelling	Anzahl Voxel, k	Cluster P (FWE)	Peak P (FWE)	p (unkorr.)	Z-Score	MNI Koordinaten (x, y, z)
<b>k &gt; 10</b>							
48	Insula R	249	0,000	0,000	0,000	5,45	39, 5, -8
48	Rolandic Operculum R			0,003	0,000	5,02	51, 2, 7
45	Frontal Inferior Operculum R			0,001	0,000	5,01	45, 17, 4
48	Rolandic Operculum R	18	0,008	0,001	0,000	5,29	36, -16, 22

Um weitere Aktivierungen in der BPS-Gruppe zu detektieren, wurde erneut auch hier das Signifikanzniveau gesenkt. Dabei ließen sich für die Thermodenstimulation Aktivierungen in der Inselregion (bilateral), im Kleinhirn (bilateral) sowie im Frontallappen und in der Region des Limbischen Systems bei  $p_{(unkorr.)} < 0,001$  verzeichnen (s. Tab. 12).

**Tab. 12:** Hitze-Stimulation durch die Thermode bei BPS-Patientinnen (n = 20);  
 $p_{(unkorr.)} < 0,001$ .

BA	Automated anatomical labelling	Anzahl Voxel, k	Cluster P (FWE)	Peak P (FWE)	p (unkorr.)	Z-Score	MNI Koordinaten (x, y, z)
<b>k &gt; 10</b>							
48	Insula R	1213	0,00	0,01	0,00	4,90	39, 5, -8
	Rolandic Operculum R						36, -16, 22
	Cerebellum L	196	0,026	0,050	0,00	4,49	-45, -73, -29
	Insula L	21	0,734	0,542	0,00	3,71	-39, 5, -8
47		21	0,734	0,639	0,00	3,62	-24, 41, -5
	Supra Marginal R	10	0,847	0,800	0,00	3,46	63, -19, 25
	Frontal Lobe R	16	0,694	0,921	0,001	3,29	24, 2, 34
	Limbic Lobe R	11	0,694	0,923	0,001	3,29	12, -4, 31
	Cerebellum Posterior R	25	0,694	0,935	0,001	3,26	48, -73, -26
<b>k &lt; 10</b>							
	Frontal Lobe L	5	0,694	0,888	0,00	3,31	-27, -25, 34
6	SMA R	5	0,931	0,644	0,00	3,15	9, 8, 76

*Damit ließ sich der zweite Teil der Hypothese 5 (Aktivierungen in schmerzassoziierten Gehirnregionen durch die Thermode) bestätigen.*

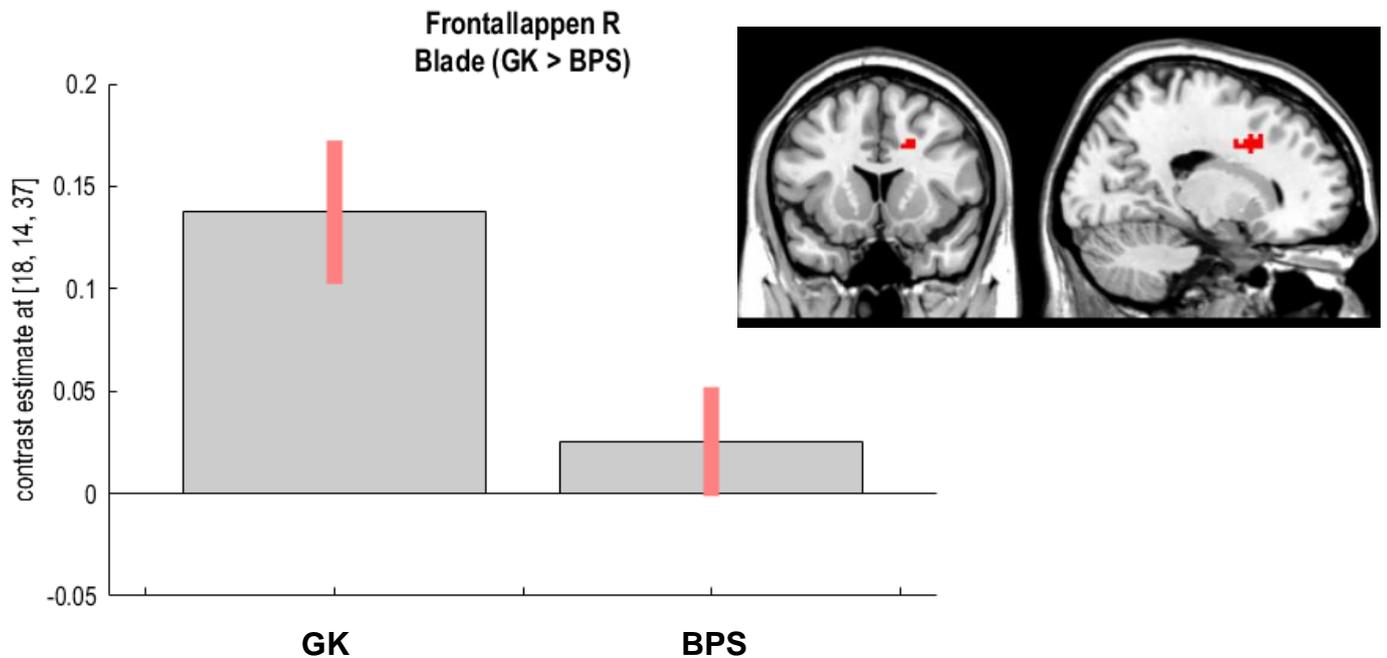
### 3.3.3.2 Gruppenspezifische Unterschiede

Für die Bearbeitung des letzten Teils der Hypothese 5 „...mit gruppenspezifischen Unterschieden, u.a. in ausgewählten Regionen des medialen Schmerzsystems (i.e. Amygdala, Hippocampus, PFC, Thalamus, etc.)“ wurden Gruppenvergleiche sowie gezielte ROI-Analysen angewandt.

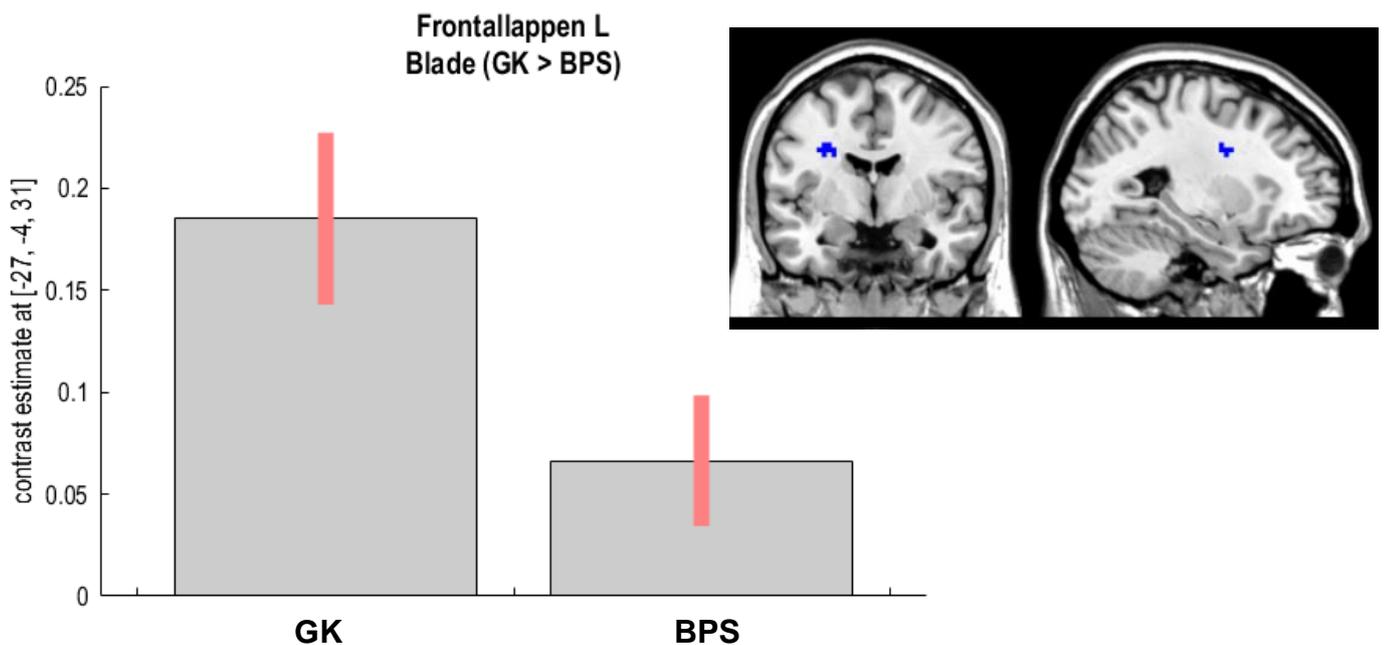
#### **GK > BPS: Blade**

Der Gruppenvergleich für den neuen Reiz Blade BPS vs. HC ergab keine signifikanten Unterschiede auf FWE-Ebene, jedoch für p (unkorrigiert) < 0,001, *two-sample t test*. Hierbei wurden Unterschiede in Bereichen des Frontallappens, bilateral (u.a. Frontallappen R: x, y, z = 18, 14, 37; k = 24;  $p_{(unkorr.)} = 0,001$ ; s. Abb. 34; Frontallappen

L:  $x, y, z = -27, -4, 31$ ;  $k = 32$ ;  $p_{(unkorr.)} = 0,001$ ; s. Abb. 35), sowie des Kleinhirns ((R);  $x, y, z = 24, -37, -50$ ;  $k = 27$ ;  $p_{(unkorr.)} = 0,001$ ) gefunden, die in der Kontrollgruppe vermehrt aktiviert waren. Wurde die Clusterschwelle auf  $< 10$  herabgesetzt, fand sich bei der GK-Gruppe mehr Aktivierung in einzelnen Regionen des Temporal- und des Okzipitallappens (s. Tab. 13/Abb. 36).



**Abb. 34:** Darstellung der Aktivierung des rechten Frontallappens durch Blade-Stimulation bei GK (links) und BPS (rechts);  $p_{(unkorr.)} < 0,001$ .

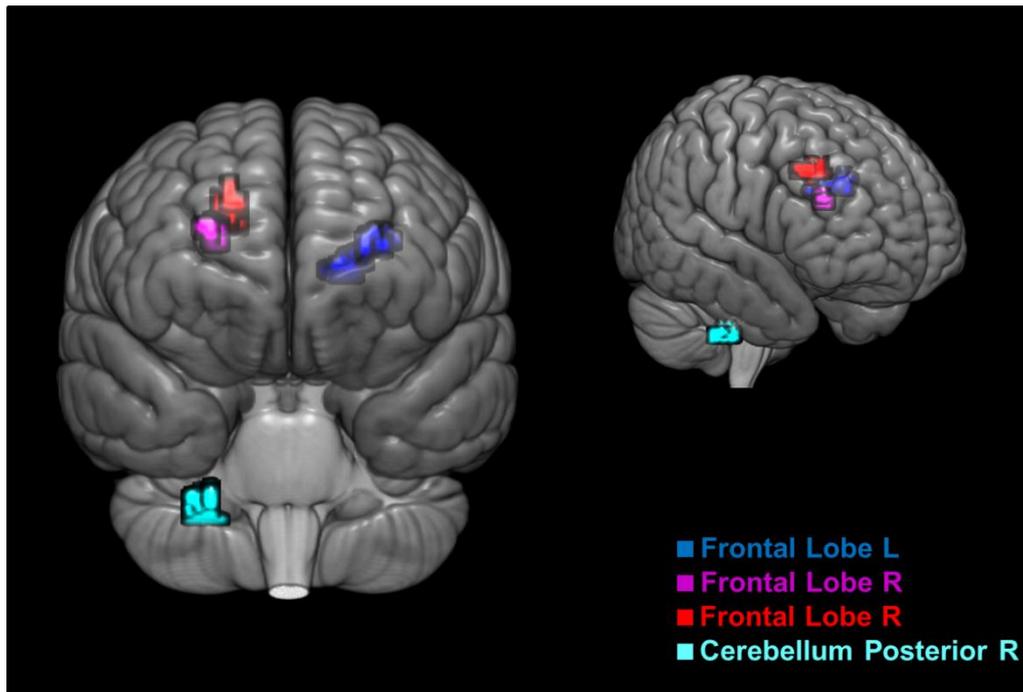


**Abb. 35:** Darstellung der Aktivierung des linken Frontallappens durch Blade-Stimulation bei GK (links) und BPS (rechts);  $p_{(unkorr.)} < 0,001$ .

**Tab. 13:** Gruppenvergleich GK > BPS für „Blade“; *two-sample t test*,  $p_{(unkorr.)} < 0,001$ .  
 BA = Brodmann Areal; AAL = Automated anatomical labelling; --- = kein AAL in MNI;  
 Tal = Talairach

BA	AAL	Anzahl Voxel, <i>k</i>	Cluster P (FWE)	Peak P (FWE)	p (unkorr.)	Z- Score	MNI Koordinaten (x, y, z) / Tal
<b><i>k</i> &gt; 10</b>							
48	---	24	0,688	0,464	0,000	3,78	18, 14, 37/ 17,82, 15,26, 33,32
	---	27	0,650	0,539	0,000	3,71	24, -37, -50/ 23,76, -37,94, -40,15
	---	14	0,817	0,813	0,000	3,44	24, 23, 22/ 23,76, 32,01, 18,66
	---	32	0,591	0,852	0,000	3,39	-27, -4, 31/ -26,73, -2,45, 28,68
	---	10	0,868	0,934	0,001	3,26	3, -37, 1
BA	AAL	Anzahl Voxel, <i>k</i>	Cluster P (FWE)	Peak P (FWE)	p (unkorr.)	Z- Score	MNI Koordinaten (x, y, z) / Tal
<b><i>k</i> &lt; 10</b>							
20	---	4	0,939	0,854	0,000	3,39	-30, -31, -35/ -29,7, -31,50, -27,86
	---	5	0,928	0,950	0,001	3,22	0, -19, 16
	---	1	0,970	0,956	0,001	3,20	6, -103, 10/ 5,94, -99,33, 14,18

Trotz der für BPS gefundenen Aktivierung für die Blade im Brodmann Areal 48, war diese signifikant geringer als bei den gesunden Kontrollen. Für die von spm gefundenen MNI-Koordinaten ließ sich diesen teilweise keine Hirnregion zuordnen (NA), sodass die MNI-Koordinaten zur weiteren Überprüfung in Talairach-Koordinaten (Tal) umgerechnet wurden.



**Abb. 36:** Darstellung der Aktivierung für den Gruppenvergleich GK > BPS für „Blade“; *two-sample t test*;  $p_{(unkorr.)} < 0,001$ .

### GK > BPS: Thermode

Für den Hitzereiz durch die Thermode fanden sich hingegen deutlich mehr Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in folgenden Arealen:

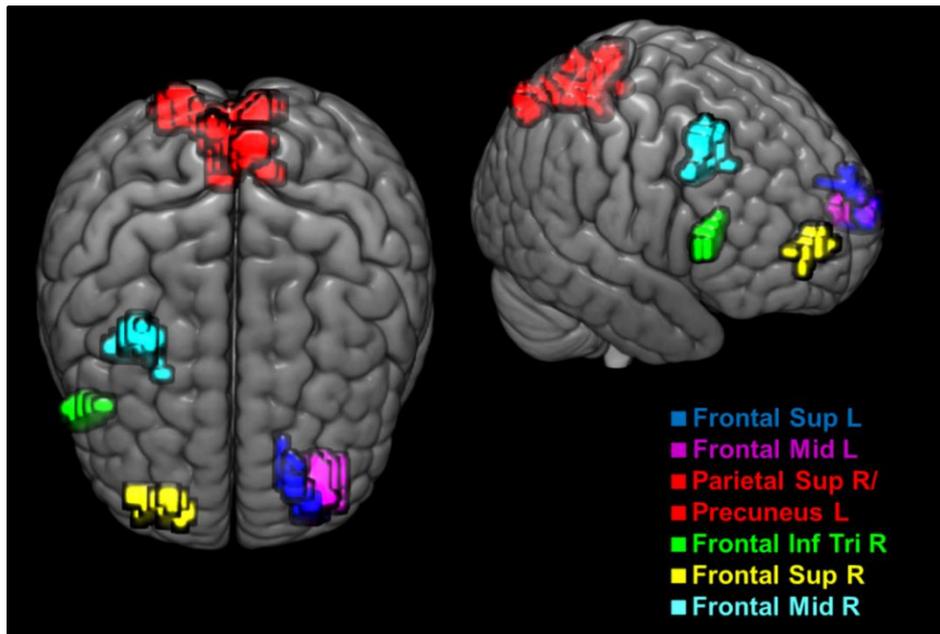
**Tab. 14:** Gruppenvergleich GK > BPS für „Thermode“; *two-sample t test*,  $p_{(unkorr.)} < 0,001$ . BA = Brodmann Areal; AAL = Automated anatomical labelling

BA	AAL	Anzahl Voxel, <i>k</i>	Cluster P (FWE)	Peak P (FWE)	p (unkorr.)	Z- Score	MNI Koordinaten (x, y, z)
<i>k</i> > 10							
10	Frontal Mid L	956	0,000	0,040	0,000	4,51	-30, 62, 7
	Cerebellum Anterior R	1111	0,000	0,050	0,000	4,45	24, -52, -38
37	Lobus Temporalis L	966	0,000	0,083	0,000	4,31	-27, -40, 1
17	Lobus Parietalis						24, -52, 22
20	Temporal Mid R						66, -31, -14
	Limbischer Lobus	475	0,001	0,154	0,000	4,13	18, 29, 25
9	Frontal Mid R						27, 26, 43
9	Frontal Sup R						21, 32, 37

7	<b>Parietal Sup R</b>	118	0,125	0,359	0,000	3,84	24, -73, 49
7	<b>Precuneus R</b>			0,904	0,001	3,26	9, -64, 46
	<b>Precuneus R</b>			0,951	0,001	3,16	15, -58, 43
7	<b>Parietal Sup L</b>	46	0,461	0,401	0,000	3,79	-33, -61, 52
40	<b>Angular L</b>			0,917	0,001	3,24	-39, -58, 40
45	<b>Frontal Inf Tri R</b>	58	0,370	0,482	0,000	3,71	57, 32, 16;
				0,898	0,001	3,27	45, 32, 25
	<b>Cerebellum L</b>	134	0,095	0,491	0,000	3,70	-39, -64, -44
	<b>Frontal Mid R</b>	102	0,166	0,511	0,000	3,68	30, 59, 4
10	<b>Frontal Sup R</b>			0,519	0,000	3,68	21, 65, 13
7	<b>Parietal Sup R</b>	19	0,740	0,546	0,000	3,65	30, -61, 67
7	<b>Parietal Sup L</b>	55	0,391	0,558	0,000	3,64	-18, -76, 49
7	<b>Precuneus L</b>			0,864	0,000	3,32	-9, -73, 55
20	<b>Temporal Pole Mid R</b>	16	0,776	0,566	0,000	3,63	39, 11, -35
	<b>Cerebellum Anterior L</b>	55	0,391	0,646	0,000	3,56	-18, -46, -32
	<b>Cuneus L</b>	25	0,670	0,733	0,000	3,47	-18, -55, 28
37	<b>Temporal Inf L</b>	13	0,813	0,763	0,000	3,44	-60, -55, -20
20	<b>Lobus Temporalis</b>	11	0,837	0,867	0,000	3,32	48, -40, -8
20	<b>Temporal Mid R</b>			0,945	0,000	3,18	57, -40, -8
<b><math>k &lt; 10</math></b>							
37	<b>Lobus Temporalis</b>	6	0,897	0,906	0,001	3,26	-45, -61, -23

Es fanden sich ebenfalls wie bei der Blade Unterschiede in einer vermehrten Aktivierung in der GK-Gruppe gegenüber den BPS-Patientinnen u.a. in frontalen Regionen (BA 9, BA 10 und BA 45), sowie darüber hinaus in Anteilen des Parietallappens (BA7 und BA 17), des Precuneus sowie des Temporallappens (BA 20, 37).

Zur graphischen Darstellung einzelner bei gesunden Kontrollprobandinnen signifikant verstärkt aktivierter Hirnregionen gegenüber der BPS-Gruppe bei Thermoden-Stimulation siehe Abbildung 37.



**Abb. 37:** Darstellung der Aktivierung für den Gruppenvergleich GK > BPS für „Thermode“; *two-sample t test*,  $p_{(unkorr.)} < 0,001$ .

### Region-of-Interest- (ROI-) Analysen

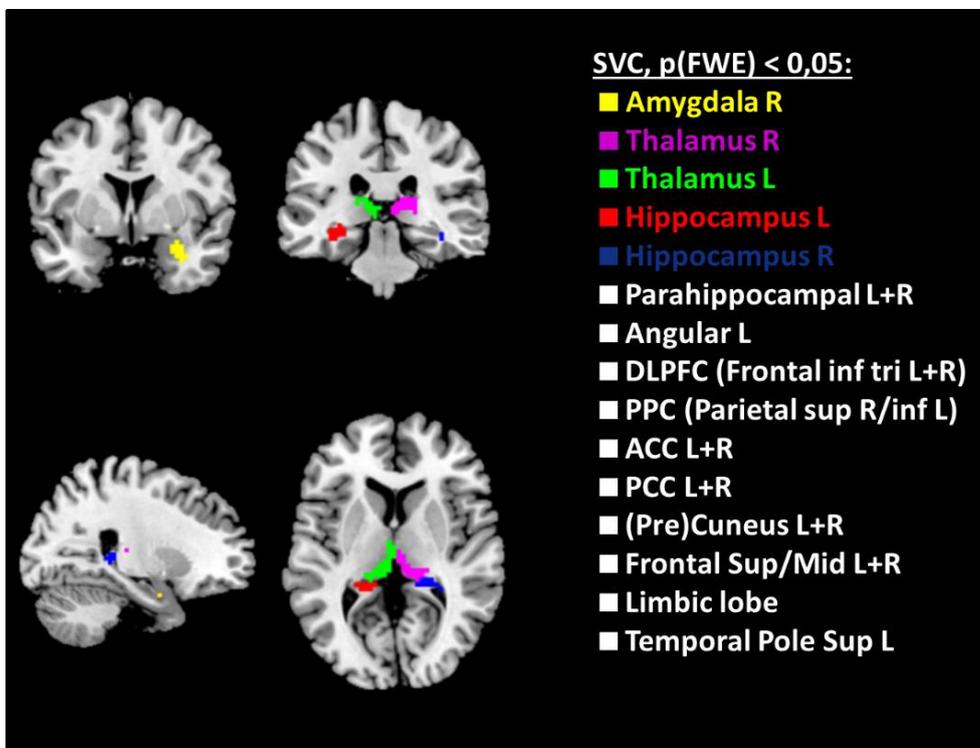
Aufgrund der in der Literatur bereits beschriebenen Unterschiede wurden spezielle Hirnregionen mit ROI-Analysen untersucht. Tab. 15 bietet dementsprechend einen Überblick und verdeutlicht, ob eine bestimmte Region überhaupt Aktivierung aufzeigte.

**Tab. 15:** ROI-Analysen für ausgewählte Regionen für Blade und Thermode für BPS und GK einzeln;  $p_{svc-FWE} < 0,05$ ;  $k \geq 10$ ; Inf. = infinite/unendlich; n.s. = nicht signifikant; BA = Brodmann Areal.

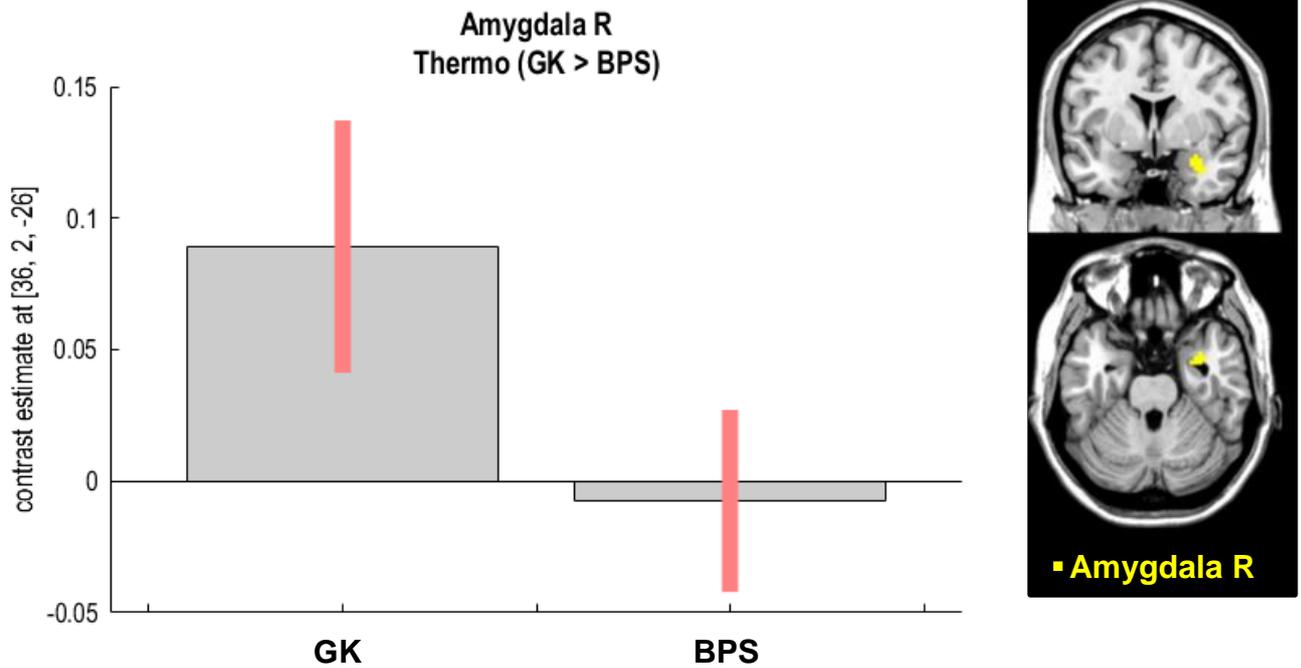
BA	Blade				Thermode			
	GK		BPS		GK		BPS	
	x,y,z	Z	x,y,z	Z	x,y,z	Z	x,y,z	Z
Insula L	-42, 2, 1	6,02	-42, -1, 4	7,23	-27, 29, 13	4,52	n.s.	n.s.
Insula R	45, 2, 7 33, -16, 22	Inf. 6,51	45, 2, 7	Inf.	33, -16, 22 33, 8, 13 39, 5, -8	4,87 4,06 3,93	39, 5, -8 36, -16, 19	4,80 4,39
Rolandic Operculum L	-48, 2, 7	5,83	-45, -1, 7 -51, -22, 19	7,21 4,50	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Rolandic Operculum R	48, 2, 7 54, -28, 22	Inf. 6,16	45, -1, 7	Inf.	36, -19, 19 54, 2, 10	4,12 3,63	39, -16, 22	4,28
Thalamus L	-18, -13, 10	4,73	-18, -13, 10	4,73	-3, -19, 16	4,02	n.s.	n.s.
Thalamus R	21, -19, 13	5,93	18, -10, 1	4,95	3, -13, 10	4,03	n.s.	n.s.
ACC L	-6, 8, 28	5,2	0, 23, 31	4,02	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
ACC R	3, 14, 28	4,89	3, 23, 28	3,95	15, 26, 22	4,83	n.s.	n.s.

<b>MCC L</b>	0, 14, 34	5,30	-6, -19, 31 3, 14, 40	4,44 4,44	-6, -19, 31	4,05	n.s.	n.s.
<b>MCC R</b>	9, -7, 31	5,75	6, -16, 31 6, 11, 40 18, -25, 46	4,75 4,51 4,19	15, 29, 31 6, -16, 31	4,21 4,16	n.s.	n.s.
<b>PCC L</b>	-6, -37, 16	4,56	0, -34, 28	3,53	-6, -37, 16	4,29	n.s.	n.s.
<b>PCC R</b>	6, -37, 7	4,85	6, -37, 16	4,14	12, -40, 16	4,50	n.s.	n.s.
<b>Precentral L</b>	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-33, 8, 40	4,53	n.s.	n.s.
<b>Precentral R</b>	48, 8, 49	3,99	36, -1, 37	3,97	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
<b>Postcentral L</b>	n.s.	n.s.	-63, -22, 22	5,93	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
<b>Postcentral R</b>	27, -37, 73	4,45	60, -16, 19 27, -37, 76 57, -22, 31	5,76 4,99 5,91	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
<b>SMA L</b>	0, 11, 43 0, 2, 73	4,63 3,76	3, 11, 46	4,01	0, 23, 52	4,28	n.s.	n.s.
<b>SMA R</b>	9, 2, 73	4,86	12, 11, 73	5,02	12, 23, 49	4,65	n.s.	n.s.
<b>Hippo- campus L</b>	-36, -25, -8	4,36	n.s.	n.s.	-15, -37, 10	4,14	n.s.	n.s.
<b>Hippo- campus R</b>	30, -40, 7 39, -13, -14	4,75 4,20	n.s.	n.s.	30, -40, 1	4,52	n.s.	n.s.
<b>Parahippo- campal L</b>	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
<b>Parahippo- campal R</b>	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
<b>Amygdala L</b>	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
<b>Amygdala R</b>	27, -1, -11	4,35	n.s.	n.s.	n.s. [k=8: 33, 5, -20]	n.s. [k=8: 3,15]	n.s.	n.s.
<b>Putamen L</b>	-27, 2, 13	4,64	-33, 5, -5	4,58	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
<b>Putamen R</b>	33, 5, 4	6,68	33, 5, 4	7,22	30, 8, 13	4,21	33, 8, -8	3,91
<b>Caudatus L</b>	-18, -10, 25	5,9	-21, -25, 22	4,8	-15, -4, 25	5	n.s.	n.s.
<b>Caudatus R</b>	21, 23, 13	5,65	21, 23, 10	4,51	18, 14, 19	4,96	n.s.	n.s.
<b>Parietal Superior L</b>	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-33, -64, 52	4,21	n.s.	n.s.
<b>Parietal Superior R</b>	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	42, -55, 55	3,68	n.s.	n.s.
<b>Parietal Inferior L</b>	-60, -34, 40	4,56	-60, -34, 40	5,86	-51, -49, 40	4,91	n.s.	n.s.
<b>Parietal Inferior R</b>	54, -40, 46	4,22	63, -37, 46	5,41	48, -49, 46	4,32	n.s.	n.s.
<b>Gyrus Angularis L</b>	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-42, -58, 43	4,20	n.s.	n.s.
<b>Gyrus Angularis R</b>	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	45, -49, 37	4,07	n.s.	n.s.
<b>Precuneus L</b>	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-6, -73, 43	4,21	n.s.	n.s.
<b>Precuneus R</b>	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	21, -43, 10 3, -70, 52	4,10 3,92	n.s.	n.s.

Abbildung 38 gibt einen Überblick über die Areale, die sich durch die ROI-Analyse als signifikant stärker in der GK-Gruppe durch die Thermodenstimulation aktiviert gezeigt haben. Zusammengefasst waren dies hauptsächlich Regionen des medialen Schmerzsystems: es fanden sich zum einen die kortikalen Areale wie z.B. ACC und PCC bilateral sowie auch die subkortikalen Regionen wie u.a. Amygdala kontralateral zum Schmerzreiz, Thalamus bilateral, Hippocampus bilateral; s. Abb. 38). In Abbildung 39 ist darüber hinaus die Aktivierung der rechten Amygdala in der GK-Gruppe gegenüber der Deaktivierung in der BPS-Gruppe bei Stimulation durch die Thermode graphisch dargestellt.



**Abb. 38:** Darstellung der Areale, die bei Hitze-Stimulation bei GKs SVC-signifikant in der ROI-Analyse höhere Aktivierung zeigten als bei BPS-Patientinnen;  $p_{SVC-FWE} < 0,05$ .



**Abb. 39:** Darstellung der Aktivierung der rechten Amygdala durch Hitze-Stimulation bei GK (links) und Deaktivierung bei BPS (rechts);  $p_{SVC-FWE} < 0,05$ .

*Damit ließ sich die Hypothese 5 „Die „Blade“ (mechanischer Schmerzreiz) und die Thermode (thermischer Schmerzreiz) rufen Aktivierungen in schmerzassoziierten Gehirnregionen hervor mit gruppenspezifischen Unterschieden, u.a. in ausgewählten Regionen des medialen Schmerzsystems (i.e. Amygdala, Hippocampus, PFC, Thalamus, etc.).“ vollständig bestätigen.*

## 4 DISKUSSION

Diese Arbeit trägt zum Verständnis von Schmerzempfindung und -evaluation bei Patientinnen mit Borderline-Persönlichkeitsstörung, die selbstverletzendes Verhalten aufweisen, bei. Untersucht wurden unter anderem Empfindungen auf schmerzhafte und rein taktile Reize unterschiedlicher Modalitäten: Non-invasive schmerzhafte mechanische und thermische Reize wurden dargeboten; zudem wurde eine echte Hautinzision durch ein Skalpell mit einem nicht-gewebeverletzenden Kontrollstimulus durch eine stumpfe Klinge „Blade“ bei BPS-Patientinnen und gesunden Probandinnen verglichen, da das „sich Schneiden“ die am häufigsten angewandte Methode der Selbstverletzung bei BPS-Patientinnen darstellt. Wie erwartet zeigten sich Unterschiede zwischen den Gruppen sowohl in numerischen Schmerzratings als auch teilweise in der Bewertung auf affektiver und sensorischer Ebene.

Es zeigte sich keine signifikant geringere Bewertung der Schmerzintensität einer echten Schnittinzision in der BPS Gruppe verglichen mit ihrer Kontrollgruppe. Die „Blade“ führte insgesamt auch in der BPS-Gruppe zu vergleichbaren Bewertungen wie eine „echte“ Inzision. Unter Verwendung der verschiedenen Schmerzmodalitäten verdeutlicht die hier vorliegende Arbeit eine insgesamt geringere Schmerzsensitivität bei BPS-Patientinnen für nicht-invasive mechanische und thermische Reize in Hinblick auf Schmerzintensität, -dauer und affektiven und sensorischen Aspekt sowie unterschiedliche Aktivierungen u. a. schmerzspezifischer Gehirnregionen – teilweise dem medialen oder lateralen nozizeptiven System zugehörig – verglichen mit der gesunden Kontrollgruppe.

Im Folgenden werden die einzelnen Ergebnisse der psychophysischen Schmerztestung sowie der Bildgebungsuntersuchung erläutert, interpretiert und mit anderen aktuellen Forschungsergebnissen verglichen.

### 4.1 Psychophysische Algesietestung

#### 4.1.1 Inzisionsschmerz

In dieser Studie wurde erstmalig eine echte Inzision unter experimentellen Bedingungen in BPS-Patientinnen mithilfe von elektronischer VAS-Bewertung in Bezug auf Schmerzintensität, -bewertung und den Zeitverlauf des Schmerzempfindens untersucht. Interessanterweise wurde die Schmerzintensität der

Inzision von der BPS-Gruppe ähnlich wie von ihrer Kontrollgruppe empfunden – ohne signifikanten Unterschied in dem maximal empfunden angegebenen Schmerz. Dies widerspricht auf den ersten Blick der bisher weitestgehend einheitlichen Meinung von einer reduzierten Schmerzsensitivität bei BPS bisheriger Studien.

Diese mit Gesunden vergleichbar empfundene Schmerzintensität könnte auf ein auf ein intaktes sensorisch-diskriminatives System schließen, wie es auch in vorherigen Studien, die jedoch Laser- oder elektrische Reize verwendeten, berichtet wird (Ludascher et al., 2007; Schmahl et al., 2004).

Jedoch zeigte sich in der hier vorliegenden Arbeit ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der einzelnen Zeitfenster, da die BPS-Patientinnen bereits nach einer Minute im Schnitt wieder auf das Ausgangsniveau, welches „keinem Schmerz mehr“ entspricht, zurückkehrten. Das kürzere Andauern des Schmerzratings via VAS-Skala als Ausdruck eines zwar empfundenen, jedoch schneller abklingenden Schmerzes kann auf ein längeres Aushalten von schmerzhaften Sensationen hindeuten, so wie es bereits in einer anderen Studie beobachtet wurde: In dieser gab es ebenfalls keinen Hinweis auf ein sensorisches Defizit, da die Schmerzschwelle in BPS nicht erniedrigt war. Allerdings wurde hier keine Inzision, sondern der „cold pressor test“ (CPT) mit 2°C kaltem Wasser als Schmerzreiz verwendet (Pavony & Lenzenweger, 2014). Ein schnelles Wiederkehren auf das Ausgangsniveau „nicht-schmerzhaft“ würde eine signifikant längere Zeit, in der man die Hand in schmerzhaft kaltem Wasser lässt, erklären. Da es sich bei dieser besagten Studie um die Untersuchung von nicht-invasiven thermischen Stimuli handelt, wird diese noch einmal eingehender unter Abschnitt 4.1.3 *Non-invasive mechanische und thermische Stimuli; Kontrollstimuli* diskutiert.

Als Erklärung für das kürzere Dauern des Schmerzempfindens in BPS sowie die unterschiedliche Bewertung der Inzision könnte ein Unterschied in der Freisetzung von Schmerzmediatoren bei psychiatrischen Erkrankungen wie der BPS dienen oder aber in einer veränderten Reaktion auf häufig wahrgenommene und damit bekannte Reize begründet sein. Nach Woolf (2004) besteht eine veränderte Reaktionsbereitschaft sowohl des peripheren als auch des zentralen Nervensystems auf häufig wiederkehrende Schmerzreize (Woolf, 2004).

Physiologisch löst eine Gewebeschädigung wie eine Inzision peripher einen Entzündungsprozess aus, der durch die Freisetzung von Zytokinen (zu denen wichtige Entzündungsmediatoren wie Interleukine, Interferone und Tumornekrosefaktoren

gerechnet werden) sowie spezifischen Mediatoren (z.B. Bradykinin, Prostaglandine etc.) hervorgerufen wird (Sommer & Kress, 2004), und resultiert zum einen in einer „schnellen“ – über A $\delta$ -Fasern geleitet – und einer „späten“ Schmerzempfindung über C-Fasern (Brennan, Zahn, & Pogatzki-Zahn, 2005). In der gängigen Literatur wird von einer „schnellen“ Ausschüttung von Entzündungsmediatoren berichtet (Heinrich, Haan, Hermanns, Müller-Newen, & Schaper, 2014), es lässt sich jedoch kein genauer Zeitpunkt im Sekundenbereich eruieren, ab dem es nach einer Verletzung dazu kommt. Viele Faktoren erschweren die Messung und Bestimmung der Level in Blutproben, dazu zählen u.a. die kurze Halbwertszeit der Mediatoren im Minutenbereich, die tageszeitabhängige Produktion, die Beeinflussung durch Stress und physische Arbeit sowie die Übertragung von *in-vitro* Daten auf *in-vivo*, sodass man sich gerade in diesem Forschungsbereich auf die Erweiterung und Verbesserung der Analysemöglichkeiten fokussiert (Zhou, Fragala, McElhaney, & Kuchel, 2010).

Zytokine sowie Stresshormone spielen eine wichtige Rolle bei der Entwicklung und Aufrechterhaltung kardiovaskulärer (Miller, Cohen, & Ritchey, 2002) oder neuroendokriner bzw. neuroimmunologischer Erkrankungen (Gordon et al., 2016).

Aber auch bei psychiatrischen Erkrankungen wird der Einfluss von Stress- und Entzündungsmediatoren diskutiert. Erhöhte Konzentrationen von Interleukin 6 (IL-6), speziellen Chemokinen (MCP-1, CCL-5 und SDF-1) sowie ihren Rezeptoren werden u.a. auch mit Angst- und Persönlichkeitsstörungen in Verbindung gebracht (Oglodek, Szota, Just, Szromek, & Araszkiwicz, 2016; Oglodek, Szota, Mos, Araszkiwicz, & Szromek, 2015). Dieses Wissen trägt dazu bei, die therapeutische Behandlung besser zu verstehen und zu optimieren. Medikamente, die zur Behandlung von Angsterkrankungen und Depressionen eingesetzt werden, wie Fluoxetin, Sertralin und Venlafaxin, zeigten neben ihrer bekannten Wirkungsweise (Reduktion von Angst- und Depressionssymptomen nach 6-wöchiger Behandlungsdauer (Brunoni et al., 2014; Lee & Kim, 2006; Tucker et al., 2004)) auch eine anti-inflammatorische Wirkung, indem sie signifikant die Konzentrationen bestimmter Zytokine senkten (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-17A, IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$ ). Ferner konnte gezeigt werden, dass die um Schmerztherapeutika erweiterte medikamentöse Therapie bei Patienten mit Depressionen einen Erfolg auf Symptomebene erzielt, was die anti-inflammatorische Wirkung und das eventuell bestehende Zusammenspiel mit der Stimmungslage hervorhebt (Kohler, Krogh, Mors, & Benros, 2016).

Dehydroepiandrosteron (DHEA) hat laut Kahl et al. (2006) einen immunmodulatorischen Charakter, da in einem Tiermodell gezeigt werden konnte, dass es die Ausschüttung von pro-inflammatorischen Mediatoren wie IL-6 und TNF- $\alpha$  verhindert (Kahl et al., 2006; Kipper-Galperin, Galilly, Danenberg, & Brenner, 1999). Außerdem ist ein niedriges Level an DHEA im Serum mit Depression sowie der Entwicklung einer Depression assoziiert (Zhu et al., 2015). Dieses Ergebnis wurde auf eine möglicherweise vorliegende Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde-Achse (HPA) zurückgeführt, welche maßgeblich an der Hormonsteuerung beteiligt ist und u.a. die Emission des Hormons Cortisol kontrolliert, über die für depressive Störungen bereits mehrfach berichtet wurde (Dantzer, Wollman, Vitkovic, & Yirmiya, 1999; Maes, 1999). Für BPS alleine ist die Datenlage hierzu bisher jedoch noch uneindeutig, wobei teilweise davon ausgegangen wird, dass eine Dysfunktion auf HPA-Ebene bei BPS auf traumatische Missbrauchserfahrungen in der Kindheit zurückzuführen sei (Carvalho Fernando et al., 2012).

Um Einflüsse anderer Erkrankungen auszuschließen, untersuchten Jogems-Kosterman et al. (2007) Cortisol- sowie DHEA-Spiegel im Speichel morgens (8 Uhr) und abends (20 Uhr) bei BPS-Patientinnen ohne vorliegende Komorbiditäten im Vergleich zu BPS-Patientinnen mit komorbider PTBS sowie gesunden Kontrollprobandinnen. Sie fanden keine generell erhöhte Cortisol-Konzentration bei BPS, jedoch bei BPS mit PTBS mit Missbrauchserfahrungen im Kindesalter. Die Cortisol-Konzentration nahm bei BPS deutlich weniger über den Tag hinweg ab als bei der gesunden Kontrollgruppe, und zusätzlich sank im Laufe des Tages der DHEA-Spiegel, der sich morgens bei den Patientinnen überraschenderweise höher präsentierte, sodass abends ein signifikant höherer Cortisol/DHEA-Quotient – wie auch in der vorherig beschriebenen Studie beobachtet – bei der BPS-Gruppe vorlag (Jogems-Kosterman, de Knijff, Kusters, & van Hoof, 2007).

Diaz-Marsa und Kollegen (2012) untersuchten ebenfalls bei BPS-Patientinnen ohne Komorbiditäten die Konzentrationen von proinflammatorischen Mediatoren im peripheren Blut, wobei sich ein signifikant höheres Level an IL-1 $\beta$ , an iNOS (induzierbare NO-Synthase) und COX-2 (Cyclooxygenase 2) im Vergleich zu gesunden Probanden zeigte. Zusätzlich zeigte sich hier überraschenderweise auch eine vermehrte Expression der anti-inflammatorischen Untereinheit  $\alpha 7$  des nikotinischen Acetylcholinrezeptors ( $\alpha 7nAChR$ ), woraufhin diese Ergebnisse als ein

möglicher „unausgeglichener pro-inflammatorischer Phänotyp“ in BPS gedeutet wurden und einen biologischen Marker bieten (Diaz-Marsa et al., 2012).

Eine signifikant erhöhte Konzentration an IL-1 $\beta$  konnte vorher bereits ebenfalls bei einer BPS-Gruppe als Reaktion auf eine vierstündige Glukosegabe nachgewiesen werden, wobei jedoch keine Unterschiede zwischen den Gruppen (BPS und GK) in den Basalkonzentrationen der Zytokine sowie im Anstieg anderer Zytokine wie IL-6 oder TNF- $\alpha$  nach Glukosegabe gefunden wurde (Westling, Ahren, Traskman-Bendz, & Brundin, 2011). IL-1 $\beta$  wird dem Auftreten von aggressivem und feindseligem Verhalten zugeschrieben. Der genaue Mechanismus, wie es in die Entwicklung dieses Verhaltens eingreift, ist bisher jedoch noch ungeklärt (Suarez, Lewis, Krishnan, & Young, 2004). Man könnte demnach hier auch von feindseligem Verhalten auf auto-aggressives Verhalten wie selbstverletzendes Verhalten in BPS schließen. Nach Westling et al. fand sich eine signifikante Korrelation zwischen dem Anstieg von IL-1 $\beta$  und den angegebenen „Feindseligkeit“-Symptomen.

Bisher wurden diese Ergebnisse unterschiedlicher Konzentrationen anti-/pro-inflammatorischer Mediatoren und Hormone hauptsächlich auf den Problembereich Affektregulation und den Umgang mit Stresssituationen erörtert; unterschiedliche Ausgangslevel oder Ausschüttungen könnten jedoch wegen ihrer Bedeutung für die Ätiologie von Schmerz auch im Zusammenhang mit der veränderten Schmerzwahrnehmung bzw. -bewertung in BPS und selbstverletzendem Verhalten stehen, da bekannt ist, dass Zytokine die Schmerzwahrnehmung modulieren. Dies macht man sich bereits bei der Schmerztherapie von u.a. M. Crohn, Psoriasisarthritis oder der Rheumatoiden Arthritis zunutze, indem man Antikörper gegen Zytokine oder TNF- $\alpha$  einsetzt (Zhang & Huang, 2006).

Weil bei allen BPS-Patientinnen dieser Studie eine Vorgeschichte von selbstverletzenden Handlungen vorausgesetzt war, handelte es sich bei der Inzision um einen ihnen wohlbekannten Stimulus. Da das „Schneiden“ von ihnen selbst zur Reduktion unangenehmer innerer Spannungen angewandt wird und im Regelfall anschließend mit dem eintretenden Gefühl der Erleichterung assoziiert wird, kann man es im Sinne einer Konditionierung ansehen, bei der nicht wie im klassischen Sinne nach Pawlow ein neutraler Reiz (Glockenton) mit einem unkonditioniertem Reiz (Darbietung von Fleisch) gepaart zu einem unkonditioniertem Reflex (Speichel) führt, sondern dass der schmerzhafte Reiz mit einem positiven Gefühl gekoppelt und durch repetitives Ausführen in Zukunft mit dem Gefühl „Erleichterung“ anstelle der

eigentlichen Reaktion auf Schmerz assoziiert wird. Zusätzlich lässt sich das Phänomen der Habituation, bei welchem nach längerer Darbietung eines Reizes die Reaktion auf diesen nachlässt (Krech, 1992) auf den Vorgang NSSV überführen und schließen, dass es durch repetitive Selbstverletzung allmählich zu einer Langzeit-Habituation kommen kann und somit die ursprüngliche Reaktion auf einen Schmerz durch den Gewöhnungseffekt „ausgeblendet“ wird und durch eine neu erlernte Empfindung (u.a. Erleichterung) überschrieben wurde. Das Gefühl „Schmerz“ könnte durch die gelernte positive Erfahrung des Anspannungsabfalls ausgelöscht worden sein und bei erneutem Auftreten bei immer wiederkehrendem Selbstverletzen ein positives Gefühl bereits antizipieren lassen, da gelernt wurde, dass es einem „danach“ besser ergeht, wenn auch nur kurzfristig. Diese Theorie unterstützt auch das Erfahrungs-Vermeidungs-Modell („*Experiential Avoidance Model*“) von Chapman (2006), welches die Aufrechterhaltungsmechanismen von Selbstverletzung (hier als „*deliberate self harm*“ beschrieben) aufzeigt, sich dabei jedoch auf generelle Selbstverletzung und nicht ausschließlich auf NSSV bei BPS-Patientinnen bezieht. Demnach sind bestimmte Faktoren zu beachten, die ein solches Verhalten unterstützen und letztendlich zu einem Teufelskreis führen: Dazu zählen „(a) die paradoxen Auswirkungen der erfahrungsbedingten Vermeidung, (b) das Versagen, aversive emotionale Reaktion auszulöschen, (c) regelgesteuertes Verhalten und (d) die Gewöhnung an Faktoren, die normalerweise dieses Verhalten einschränken würden“ (Chapman, Gratz, & Brown, 2006). Chapman erläutert den Aspekt der Habituation als bedingt durch die von Joiner (2002) beschriebene Gewöhnung an Furcht und Schmerz, die durch Wiederholungen und Vertrautheit eintritt sowie durch die allmähliche Auslöschung dieser negativen Empfindungen und Verstärkung der gegenteiligen Effekte (Joiner, 2002).

Üblicherweise würde die Wahrnehmung schmerzhafter Empfindungen zu einem (Flucht-)Reflex wie z.B. dem Wegziehen der Hand von der heißen Herdplatte führen, der dazu beiträgt, zukünftig eine Verletzung zu verhindern, was zu dem Erlernen von Vermeidungsstrategien führt, um Kontakt mit unangenehmen Reizen zu verhindern (Leknes & Tracey, 2008). Diese Form des „Schutzprozesses“ könnte in BPS durch die positive Verstärkung der Erwartung positiver Gefühle ausgelöscht worden sein. Dies lässt sich damit in Einklang bringen, dass die Patientinnen der hier vorliegenden Studie die Schmerzen, die sie während und nach der Inzision verspürten, wörtlich nach

Durchführung zwar als schmerzhaft, jedoch nicht als „unangenehm“ beschrieben, was die affektive Komponente bezeichnet.

Betrachtet man die Ergebnisse der Schmerzbewertung bezogen auf die sensorisch-diskriminative sowie auf die affektiv-motivationale/kognitiv-evaluative Schmerzkomponente mithilfe des SES-Fragebogens, ist auffällig, dass es innerhalb beider Schmerzkomponenten Unterschiede zwischen den Gruppen gab. Die sensorischen Deskriptoren „schneidend“ und „stechend“ wurden von den BPS-Patientinnen für den Inzisionsschmerz als signifikant weniger zutreffend empfunden als von den gesunden Kontrollprobandinnen. Während auf affektiver Ebene die GK-Gruppe die Schmerzen als „quälend“ und „schwer“ bewertete, wurde in der BPS-Gruppe kein affektiver Deskriptor signifikant und es schien, als würden die Schmerzen nicht als unangenehm empfunden werden; einige BPS-Patientinnen baten sogar um positive Adjektive wie „angenehm“, die nicht auf der SES-Liste standen.

Im Allgemeinen wird akuter Schmerz mit früheren, möglicherweise ähnlichen, in unserem Gedächtnis gespeicherten Empfindungen verglichen und kann durch kognitive und emotionale Faktoren wie Erwartung, Angst, Erfahrung oder soziokulturellen Hintergrund beeinflusst werden (Greenstein & Greenstein, 2000). Die Unterschiede, die in den vorliegenden Daten bei der Beschreibung des Schmerzes auffällig wurden, können somit auf eine veränderte Schmerzbewertung von BPS-Patienten aufgrund ihrer NSSV-Geschichte zurückzuführen sein.

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, waren Reitz et al. die ersten, die eine Inzision bei BPS-Patientinnen untersuchten (Reitz et al., 2015; Reitz et al., 2012). Hier wurde jedoch das Hauptaugenmerk nicht auf die nozizeptive Komponente gelegt, sondern auf die Auswirkungen eines Schmerzes durch Gewebeverletzung auf die innere Anspannung mithilfe von SAM-Ratings, Herzfrequenz und Herzfrequenzvariabilität (engl. *heart rate variability*, HRV) sowie die Gehirnaktivität und Konnektivitäten zwischen bestimmten Arealen. Reitz und Kollegen konnten mit einer Inzision durch ein Skalpell, die aus ethischen Gründen auf eine einmalige Darbietung reduziert war, eine signifikante Reduktion der Anspannung zeigen. Darüber hinaus war die Amygdala nach dem Schmerzstimulus weniger aktiv als bei der Kontrollgruppe, jedoch lag eine verstärkte Konnektivität zwischen der Amygdala und dem superioren frontalen Gyrus vor. Dies wurde so gedeutet, dass der Schmerz durch NSSV bei Borderline-Patientinnen hilft, die der BPS zugrundeliegende Emotionsstörung zu regulieren.

Dies führt zu der 2. Fragestellung dieser Arbeit, *eine Vergleichbarkeit eines invasiven Schnittes mit einer nicht-gewebeverletzenden mechanischen Klinge („Blade“) als „Surrogat“ für eine Inzision bei beiden Gruppen (BPS und gesunde Kontrollprobandinnen) zu bieten.*

#### **4.1.2 „Blade“**

In dieser Studie wurde die nicht-gewebeverletzende Klinge „Blade“ zum ersten Mal bei einer Stichprobe von BPS-Patientinnen untersucht, bei der zum Vergleich auch eine echte Inzision sowie zusätzlich non-invasive mechanische und thermische nozizeptive Stimulationen erfolgten. Shabes et al. waren die ersten, die in einer gesunden Gruppe untersuchten, dass die Applikation der 4096 mN-er „Blade“ über sieben Sekunden mit einer Inzision vergleichbar sei (Shabes et al., 2016). Wie die gesunde Gruppe empfanden auch die BPS-Patientinnen der vorliegenden Studie die Blade als quantitativ mit einer echten Inzision vergleichbar, jedoch mit qualitativen Unterschieden.

Willis et al. (2017) verwendeten die Blade daraufhin, um bei BPS-Patientinnen die Auswirkungen einer Gewebeverletzung durch eine Inzision, wie sie auch in der vorliegenden Arbeit ausgeführt wurde, auf das Stressempfinden zu beschreiben (Willis et al., 2017).

Mit unseren Ergebnissen unterstützen wir die Ergebnisse von Willis et al., die keinen signifikanten Unterschied in der Schmerzintensität zwischen dem neuen Reiz „Blade“ – ebenfalls für sieben Sekunden appliziert – und der Inzision in der BPS-Gruppe feststellten, sowie keinen signifikanten Unterschied in den Schmerzratings für Inzision und Blade zwischen BPS- und GK-Gruppe. Allerdings wurden bei Willis et al. die Schmerzbewertungen von drei verschiedenen BPS-Stichproben verglichen, wobei in einer Gruppe die Inzision erfolgte, während in der anderen die „Blade“ appliziert wurde, ohne zu wissen, welcher Reiz auftreten würde (mit einer dritten Gruppe, die einen nicht schmerzhaften Kontrollstimulus „Sham“ erhielt). Es ist daher möglich, dass bei dieser Untersuchung die interindividuelle Variabilität der Schmerzwahrnehmung, die aufgrund vieler Faktoren (z.B. Kognition, Erziehung, kultureller Hintergrund, Motivation, Erfahrung etc.) bestehen und die Bewertungen beeinflussen kann, außer Acht gelassen wurde (Iannetti, Zambreau, Cruccu, & Tracey, 2005; Schulz, Tiemann, Schuster, Gross, & Ploner, 2011). Um diese eventuell bestehenden Einflüsse zu vermeiden und für eine intraindividuelle Vergleichbarkeit in unserem Experiment zu

sorgen, wurden die Inzision und „Blade“-Applikation sowie auch die anderen Stimulationen jeweils an derselben Patientin/Probandin durchgeführt.

Ein weiterer Unterschied zu unserer Studie ist das Stressparadigma, welches bei Willis et al. vor Darbietung der Stimuli verwendet wurde. Um eine realistische Situation zu gewährleisten, wurde bei Willis et al. wie auch in anderen Studien die Inzision bzw. die Blade- oder Sham-Applikation erst nach Verwendung des *Montreal Imaging Stress Task* (MIST) (Dedovic et al., 2005) ausgeführt. Ein anderes etabliertes Stress-Verfahren ist der Konzentrations-Leistungs-Test (KLT) (Düker, Lienert, & Lukesch, 2001), der bei Naoum et al. in Kombination mit der Blade-Applikation Verwendung fand (Naoum et al., 2016). Daher gilt es, den Aspekt der „stressinduzierten Analgesie“ (SIA) – ein Begriff, der in den 1980er Jahren geprägt wurde (Bodnar, Kelly, Brutus & Glusman, 1980; Kelly, 1982) – zu berücksichtigen. SIA korreliert normalerweise stark mit dem Symptom der Dissoziation (Ludascher et al., 2007). Da bei Willis et al. sowohl ein invasiver wie auch ein nicht-invasiver Schmerzreiz gesetzt wurde, wäre es interessant, zu wissen, ob die Reizmodalität einen Einfluss auf das Schmerzempfinden unter Stress hat. Jedoch lassen sich hierzu bis dato in der gängigen Literatur keine Hinweise auf die Bedeutung der Reizmodalität in diesem Zusammenhang zur Unterdrückung von Schmerzempfindungen finden.

Bei den Experimenten dieser Arbeit wurden Schmerzreize unter experimentellen Bedingungen ohne vorherige Stresssimulation appliziert. Hier lag dem Schmerz folglich keine vorherige Ausgangsanspannung zugrunde, wodurch zwar keine „realistische Situation“ gewährleistet wurde, jedoch generelle Aussagen über das Schmerzempfinden in BPS getroffen werden können. Aufgrund reduzierter Schmerzbewertungen bei den BPS-Patientinnen kann man vermuten, dass der nozizeptive Input bereits selbst über die Ausschüttung bestimmter Hormone, u.a. Cortisol, eine Stresssituation auslösen kann, welche wiederum zu einem hypo-/analgetischen Zustand im Sinne einer SIA führen könnte.

Wenn man die Ergebnisse von Willis et al. und dieser Arbeit vergleicht, kann man daraus schließen, dass BPS-Patientinnen – gestresst oder nicht gestresst – die „Blade“ zwar nominal insgesamt weniger und qualitativ unterschiedlich, jedoch in der Intensität vergleichbar wie eine Inzision wahrnehmen.

#### **4.1.3 Non-invasive mechanische und thermische Stimuli; Kontrollstimuli**

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der non-invasiven Stimuli dieser Arbeit vom ersten und zweiten Untersuchungstag zusammengefasst, interpretiert und in Beziehung zu bisherigen Studien gesetzt, die ebenfalls non-invasive Schmerzstimuli bei BPS untersucht haben.

Mit dieser Studie konnte gezeigt werden, dass als Antwort auf höhere Intensitäten von PinPricks, Blades und Laser signifikant niedrigere Schmerzratings von der BPS-Gruppe angegeben wurden als von der gesunden Kontrollgruppe. Diese Ergebnisse lassen auf eine verminderte Schmerzsensitivität in BPS schließen und stimmen mit denen anderer Untersuchungen von sowohl mechanischen (Ginzburg, Biran, Aryeh, Tsur, & Defrin, 2017; Magerl et al., 2012; Naoum et al., 2016; Willis et al., 2017) als auch thermischen (Bekrater-Bodmann et al., 2015; Bohus et al., 2000; Ginzburg et al., 2017; Kemperman et al., 1997; Ludascher et al., 2009; Ludascher et al., 2015; Niedtfeld et al., 2010; Pavony & Lenzenweger, 2014; Russ, Campbell, Kakuma, Harrison, & Zanine, 1999; Schmahl et al., 2006; Schmahl et al., 2004) Reizen überein. Während bei Magerl et al. (2012) bisher die Untersuchung von PinPricks signifikant erhöhte Schmerzschwellen sowie signifikant erniedrigte quantitative Schmerzratings in BPS ergaben, wurde in den anderen genannten Studien (Naoum et al., 2016; Willis et al., 2017) bereits die „Blade“ als mechanischer Reiz verwendet, die durch ihre größere Kontaktfläche der Klinge und die stärkere Krafteinwirkung auf das sensorische Hautareal ein in der Wahrnehmung verstärktes Schmerzerlebnis hervorrufen soll. Ebenso wie die PinPricks konnte die Blade ein verändertes Schmerzrating bei BPS-Patientinnen aufdecken, da auch hierfür signifikant erniedrigte Schmerzratings gegeben wurden.

In dieser Studie dienten sowohl die PinPricks als auch die Blades als mechanische Schmerzstimuli und wurden beide in den zwei höchsten Intensitäten (2048 mN und 4096 mN) von der BPS-Gruppe hochsignifikant als weniger schmerzhaft bewertet. Für die leichten Intensitäten fand sich hier kein Gruppenunterschied. Ähnlich stellte es sich für die Laserreize dar, bei denen es signifikante Gruppenunterschiede für die drei höchsten Intensitäten, nicht jedoch für die ersten beiden, leichten Intensitäten gab. Dass bei der Bildgebungsstudie von Schmahl (2006) gezeigt werden konnte, dass stärker schmerzhafte Reize es eher ermöglichen, Unterschiede zwischen BPS und GK aufzudecken, lässt sich somit mit den Ergebnissen dieser Arbeit in Einklang bringen. Schmahl et al. fanden diesbezüglich für einen festgelegten Temperaturreiz von 43°C

wie bisher auch erwartet geringere Schmerzratings, allerdings dafür kaum regionale Unterschiede in der kortikalen oder subkortikalen Aktivierung, lediglich ein insgesamt reduziertes Volumen an Gehirnaktivierung. Folglich wurde individuell eine Temperatur bestimmt, die einem empfundenen Schmerz von 40 auf der VAS-Skala von 0 bis 100 entsprach. Hier fanden sich in beiden Gruppen höhere Temperaturen als 43 °C. Erst dieser starke, für beide Gruppen vergleichbare Schmerzreiz ermöglichte es, unterschiedliche Aktivierungsmuster herauszuarbeiten, welche als mögliche neuronale Schaltkreise der pathologisch reduzierten Schmerzwahrnehmung in BPS fungieren könnten (Schmahl et al., 2006).

Als thermische Schmerzreize dienten dem ersten Teil dieser Studie Laserreize, die durch kurze und steile Hitzeimpulse selektiv A- $\delta$  und C-Fasern aktivieren, ohne dabei die taktilen Rezeptoren der Haut zu erregen und auch bereits von Schmahl et al. (2004) sowie Ludäscher et al. (2009) verwendet wurden, um das veränderte Schmerzempfinden bei BPS-Patientinnen auf ein mögliches Defizit in der sensorisch-diskriminativen Schmerzkomponente zu überprüfen. In diesen beiden Studien wurden ebenfalls Stimuli durch einen Infrarot-Thulium-YAG-Laser dargeboten, mit einem Spektrum von einerseits zwischen 60 mJ und 600 mJ bei Ludäscher et al. sowie von 510 mJ bei Schmahl et al. Es fanden sich bei beiden Arbeiten bei den BPS-Patientinnen signifikant erhöhte Schmerzschwellen sowie signifikant niedrigere Schmerzratings. Diese stehen im Einklang mit den signifikant erniedrigten Ratings für die drei höchsten Intensitäten (420 mJ, 470 mJ, 520 mJ) in der hier vorliegenden Arbeit in der BPS-Gruppe.

Ebenso wie an dem ersten Untersuchungstag zeigten sich auch am zweiten Tag, an dem die fMRT-Untersuchung stattfand, Unterschiede zwischen der BPS- und der GK-Gruppe hinsichtlich der Schmerzbewertung für die Blade sowie auch für die Hitzereize durch die Thermode. Unterschiedliche Ergebnisse hätten auch auf tageszeitliche Einflüsse zurückführen lassen können, da die beiden Untersuchungen nicht zur jeweils gleichen Tageszeit stattfanden. Zu Unterschieden in der Schmerzwahrnehmung zu unterschiedlichen Zeiten des Tages gibt es sowohl für Schmerzpatientinnen als auch für gesunde Probandinnen unterschiedliche Ergebnisse (Aviram, Shochat, & Pud, 2015), sodass man sich sowohl deswegen als auch wegen der Belegung und Bereitstellung des MRTs auf keine einheitliche Zeit für diese Studie festlegte.

Unterschiede zeigten sich in den Bewertungen durch die verschiedenen Bewertungsformen für den mechanischen Reiz „Blade“: Anders als am ersten Untersuchungstag wurden vor, während und nach der fMRT-Messung Schmerzbewertungen für die „Blade“ nicht mehr über die VAS-Skala, sondern ausschließlich mithilfe des NRS-Ratings erhoben. Durch die hierdurch ermittelte signifikant niedrigere Schmerzbewertung für die „Blade“ bei BPS wurde bereits das Ergebnis des ersten Untersuchungstages für die NRS-Ratings repliziert, welches erneut auf eine reduzierte Schmerzempfindlichkeit hindeutet. Diese beiden Ergebnisse einer reduzierten Bewertung sind jedoch widersprüchlich zu dem Vergleich der VAS-Bewertung der Blade-Applikation über 7 Sekunden hinweg, während sich die Teilnehmerinnen auf das Entstehen, Bleiben und Verschwinden des Schmerzes konzentrieren sollten, wo sich kein signifikanter Gruppenunterschied zeigte. Man könnte annehmen, dass durch die nachträgliche Aufforderung, den empfundenen Schmerz mit einer Zahl zu beziffern, bereits Bewertungen und/oder Vergleiche mit Erfahrung etc. miteingeflossen sind, während es bei der direkten „online“-Bewertung zeitgleich während der Schmerzapplikation und damit des noch andauernden Schmerzes eventuell noch nicht zu Beeinflussungen der affektiv-motivationalen/kognitiv-evaluativen Schmerzkomponente gekommen ist. Bisheriger Konsens ist, dass VAS und NRS beide als valide und reliable Messverfahren für die Intensität des Schmerzes gelten, und es findet sich auch häufig eine positive Korrelation zwischen den Bewertungen (Bahreini, Jalili, & Moradi-Lakeh, 2015; Hjermstad et al., 2011; Williamson & Hoggart, 2005). Jedoch wird hier die Variante der VAS-Bewertung, nachträglich für entweder phasische experimentell induzierte Schmerzen oder für einen generellen, bereits länger oder akut bestehenden Schmerz bei klinischen Patientinnen verwendet und verglichen, und nicht die „online VAS“-Version, wie sie in dieser Arbeit genutzt wurde, um den Fokus auf den zeitlichen Verlauf eines tonisch applizierten Schmerzstimulus zu legen – wie z.B. der „Blade“ für sieben Sekunden. Lediglich in einzelnen Arbeiten finden sich auch Unterschiede zwischen den Ratings für akuten Schmerz (Mohan, Ryan, Whelan, & Wakai, 2010).

Erneut wurde innerhalb dieser Studie das Ergebnis signifikant erniedrigter NRS-Ratings für den mechanischen Reiz „Blade“ repliziert, da BPS-Patientinnen sowohl vor als auch nach der fMRT-Messung die Blade als signifikant weniger schmerzhaft bewerteten als ihre gesunden Kontrollprobandinnen.

Ein weiterer Teil des Schmerzparadigmas am zweiten Untersuchungstag war die Gegenüberstellung von Blade-Stimulation als mechanischem Schmerzreiz und Thermoden-Stimulation als thermischem Schmerzreiz, wie sie schon häufiger in fMRT-Studien mit BPS-Patientinnen vorgenommen wurde. Hierfür wurden jedoch meist andere Verfahren angewandt; Ludäscher sowie Schmahl et al. verwendeten zwar ebenfalls die Kontaktthermode, jedoch mit einer anderen Einstellung bezüglich Aufheizungs- und Abgaberate der Hitzestimuli (TSA-II *NeuroSensory Analyzer*), während für diese Studie das CHEPS-Modell der Thermode gewählt wurde.

Ginzburg et al. (2017) hingegen verwendeten genau wie in dieser Arbeit thermische und mechanische Reize, um allerdings über das reine Schmerzempfinden hinaus einen Zusammenhang zwischen Schmerzempfindlichkeit und Körperbewusstsein bei BPS zu untersuchen. Die thermischen Stimuli wurden hierbei durch eine Kontaktthermode (TSA-II *NeuroSensory Analyzer*) generiert, als mechanische Reize dienten Von-Frey-Haare (Semmes-Weinstein Filamente). Aufgrund der Annahme von Kemperman et al., dass eine verminderte Schmerzwahrnehmung auf eine generell verminderte Sensitivität zurückzuführen sei (Kemperman et al., 1997), wurden bei Ginzburg und Kollegen Fragebögen bezüglich der eigenen Körperwahrnehmung verwendet – *Body Awareness Questionnaire (BAQ)* (Shields, Mallory, & Simon, 1989) – und mit den Schmerzratings korreliert. Sie nahmen an, es finde sich eine reduzierte Körperwahrnehmung – zu verstehen im Sinne der Interozeption als Wahrnehmung der subtilen körpereigenen Veränderungen als Reaktion auf interne (u.a. Hunger, Durst etc.) aber auch externe (Temperatur, Berührung etc.) Reize (Craig, 2002; W. Mehling, 2016; W. E. Mehling et al., 2009; W. E. Mehling et al., 2012) – bei den BPS-Patientinnen, die von einer Hypoalgesie bei Schmerzen berichten bzw. bei den experimentellen Schmerzreizen geringere Ratings und/oder höhere Schmerzschwellen präsentieren. Dementsprechend bestätigte sich auch ihre Vermutung, da das Vermögen an Körperbewusstsein sich auf das Schmerzempfinden bzw. dessen Bewertung auszuwirken oder es zu modulieren schien. Denn je niedriger der Score des BAQs der BPS-Gruppe, also ihr Körperbewusstsein, desto niedriger auch die Schmerzratings für mechanische und thermische Schmerzstimuli und umgekehrt. Bei der GK-Gruppe fand sich dieses Ergebnis genau gegensätzlich: je höher das Körperbewusstsein, desto höher auch das Schmerzrating. Daher bestätigte sich ihre Hypothese, dass BPS-Patientinnen, die ein geringeres Körperbewusstsein angaben, auch weniger schmerzsensitiv und eher der Gruppe zugehörig waren, die

von einer Hypoalgesie berichtete. Es wurde jedoch auch in dieser Studie vorher nicht abgefragt, ob die Patientinnen bei dem selbstausgeführten Akt der NSSV in der Regel überhaupt Schmerz empfinden. Nach Ginzburg et al. wurde dieses Ergebnis so ausgelegt, dass Selbstverletzung mit einem schmerzhaften Ereignis so verstanden werden könnte, dass das eigene Körperbewusstsein wieder „normalisiert“ werden soll und ein geringes Körperbewusstsein einen Faktor für die abgeschwächte Schmerzwahrnehmung in BPS darstellt, dies aber noch weiterer Studien bedarf (Ginzburg et al., 2017). Es wurde dazu passend auch die Verbindung zu den Erfolgen der evidenz-basierten DBT gezogen, da diese u.a. Achtsamkeitsübungen auf Basis der Zen-Lehren beinhaltet (Linehan et al., 2015), welche Studien zufolge das eigene Körperbewusstsein erheblich steigern (Holzel et al., 2011). Der Vorschlag, das eigene Körperbewusstsein der BPS-PatientInnen in psychotherapeutischer Weise zu stärken, wurde ebenfalls von Müller et al. unterbreitet, die ebenfalls von einer gestörten Interozeption als möglicherweise zugrundeliegendem Faktor der Emotionsregulationsstörung bei BPS ausgingen, und u.a. die Volumina von Gehirnstrukturen untersuchten, die für die Interozeption verantwortlich zu sein scheinen (Müller et al., 2015).

Neben der eben besprochenen Interozeption wurden in der bereits unter 4.1.1 angesprochenen Studie von Pavony et al. (2014) bei BPS auch die Propriozeption, Exterozeption sowie die Nozizeption mithilfe des CPT untersucht, der eine thermische Schmerzsensation hervorruft und auch wie bereits genannt bei BPS-Studien Verwendung fand (Bohus et al., 2000; Russ et al., 1999). Hierbei wurden jedoch keine erhöhten, sondern sogar erniedrigte (nicht signifikant) Schmerzschwellen bei der BPS-Gruppe verglichen mit einer GK-Gruppe gefunden, was der bisher diskutierten erniedrigten Schmerzsensitivität bei BPS für thermische Reize, wie es sich auch in dieser hier vorliegenden Arbeit zeigt, widerspricht. Es fanden sich bei BPS lediglich eine längere Toleranz und Ausdauer bezüglich des empfundenen Schmerzes.

Für die Untersuchung der Propriozeption wurde eine Aufgabe zum Abschätzen und Vergleichen von verschiedenen Gewichten gewählt. Mithilfe der Zwei-Punkt-Diskrimination, mit der geprüft wird, inwieweit man zwei taktile Reize voneinander unterscheiden kann, wurde die Exterozeption erfasst. Aufgrund eines Defizits in der propriozeptiven Aufgabe bezüglich der Genauigkeit in BPS, welches aber nicht mehr bestand, wenn man den Einfluss des Body Mass Index (BMI) miteinberechnete, und aufgrund eines fehlenden Unterschieds zwischen den Gruppen auf exterozeptiver

Ebene, schlossen Pavony et al. darauf, dass der BPS keine generelle Sensibilitätsstörung zugrunde liegt. Da sie jedoch Schmerzen länger aushielten und ertrugen, wurde ein Defizit der affektiv-motivationalen Komponente der Schmerzwahrnehmung erwogen (Pavony & Lenzenweger, 2014).

Auch die Exterozeption bzw. die Wahrnehmung und Diskrimination nicht-schmerzhafter, sondern rein taktiler Sensationen zu untersuchen, um herauszufinden, ob es ein generelles somatosensorisches Defizit bei BPS gibt, ist eine interessante Herangehensweise an die verminderte Schmerzempfindlichkeit bei BPS-Patientinnen. Deshalb wurden auch in der hier vorliegenden Arbeit nicht-schmerzhaft kontrollstimuli verwendet: Am ersten Untersuchungstag dienten hierfür die fünf verschiedenen Intensitäten der Kugeln, die im Rahmen der Präsentation der anderen schmerzhaften Stimuli erfolgten, ohne dass die Teilnehmerinnen wussten, dass gerade ein nicht-schmerzhafter Reiz erfolgte. Bei beiden Gruppen wurden dementsprechend auch überhaupt keine Schmerzratings gegeben, da ausdrücklich nur ein Rating für eine empfundene „schmerzliche“ Sensation abgegeben werden sollte, bzw. fanden sich vereinzelt für die höchste Intensität ganz geringe Ratings, da sie in beiden Gruppen als „dumpf“ und „drückend“ empfunden wurde. Hierbei sowie bei der SES-Bewertung fand sich kein Gruppenunterschied. Auch am zweiten Untersuchungstag der fMRT-Messung wurde darauf geachtet, im Vorfeld nicht-schmerzhaft Stimuli (Büroklammer, warme CHEPS-Thermode) in ihrer Intensität sowie auf ihre Modalität („mechanisch“, „thermisch“) bewerten zu lassen. Da sich auch hier kein Unterschied zwischen den Gruppen zeigte und die Teilnehmerinnen zu 100% die richtige Modalität erkannten, die ihnen gerade dargeboten wurde, lässt sich hier kein Defizit in der BPS-Gruppe hinsichtlich dem Empfinden und Erkennen von taktilen und thermischen Reizen erkennen, was sich mit den Ergebnissen von Pavony et al. deckt sowie mit weiteren Studien in Einklang bringen lässt, die ebenfalls keine Evidenz für ein vorhandenes Defizit der somatosensorischen Wahrnehmung von nicht-schmerzhaften Reizen bei BPS fanden (Hart, McGowan, Minati, & Critchley, 2013; Pavony & Lenzenweger, 2013; Schmahl et al., 2004).

#### **4.1.4 Veränderte Schmerzwahrnehmung in BPS?**

Der Großteil der soeben berichteten Ergebnisse stützt die häufig berichtete Hypo-/Analgesie bei NSSV, die von ca. 70–80% der BPS-Patientinnen angegeben wird (Leibenluft et al., 1987; Shearer, 1994). Warum es zu einer solchen veränderten Wahrnehmung bei BPS-Patientinnen kommen kann, ist Gegenstand aktueller

Forschung und wird mithilfe unterschiedlicher Theorien diskutiert. Hier ist anzumerken, dass diese Analgesie häufig im Zusammenhang mit der bereits oben erwähnten „stressinduzierten Analgesie“ (SIA) (Bodnar, Kelly, Brutus, & Glusman, 1980; Kelly, 1982) steht, die speziell für BPS mit Dissoziation in Verbindung gebracht wird (Ludascher et al., 2007) und stark mit dem Endogenen Opioid-System (EOS) vergesellschaftet ist.

Die veränderte Schmerzwahrnehmung bei Borderline-Patientinnen könnte auf folgende zugrundeliegende Pathomechanismen zurückzuführen sein: Zum einen besteht eine Opioid-Hypothese, die davon ausgeht, dass bei BPS ein Defizit an endogenen Opioiden besteht. Das EOS spielt eine wichtige Rolle bei Nozizeption und Analgesie sowie bei Belohnung und umfasst drei verschiedene Arten von Rezeptoren ( $\mu$ -,  $\delta$ - und  $\kappa$ ), die von drei verschiedenen Peptiden ( $\beta$ -Endorphinen, Enkephalinen und Dynorphinen) aktiviert werden. Insbesondere das Opioid  $\beta$ -Endorphin wird typischerweise in Stresssituationen freigesetzt und ist für das Überleben wichtig (Roth-Dei, Green-Sadan, & Yadid, 2008). Die Theorie eines Defizits endogener Opioiden – vor allem von  $\beta$ -Endorphin – oder einer reduzierten Sensitivität von Endorphinrezeptoren bei BPS dient der Erklärung einer Schmerzdysregulation sowie von Schwierigkeiten bei Emotions- und Stressregulation. Mithilfe von Positronen-Emissions-Tomographie (PET) konnten Prossin und Kollegen diese Theorie mit Befunden einer EOS-Fehlfunktion mit gestörten Opioidrezeptoren bei BPS unterstützen (Prossin, Love, Koeppe, Zubieta, & Silk, 2010). Darüber hinaus konnten Stanley und Kollegen im gleichen Jahr signifikant niedrigere Mengen an  $\beta$ -Endorphin und Met-Enkephalin im Liquor von BPS-Patientinnen nachweisen. Dieses Ergebnis erzielte eine Studie bereits 1984: Cohen et al. fanden geringe Opioid-Spiegel im Liquor bei depressiven Patienten, die die Kriterien für BPS erfüllten (Cohen, Pickar, Extein, Gold, & Sweeney, 1984). Das stellte jedoch ein widersprüchliches Ergebnis dar zu der damals gängigen Annahme von erhöhten Opioid-Werten bei Personen, die sich selbst verletzen (Coid, Allolio, & Rees, 1983). Somit bestanden über Jahre hinweg unterschiedliche Hypothesen, die von Tiefenbacher und Kollegen je nach Opioid-Level in eine „Schmerzhypothese“ und eine „Abhängigkeitsypothese“ eingeteilt wurden (Tiefenbacher, Novak, Lutz, & Meyer, 2005). Über zu hohe Opioid-Spiegel, die zu der „Schmerzypothese“ führten, würden Schmerzen nicht wahrgenommen und ein durch eine Selbstverletzung hervorgerufener Schmerz „normalisiere“ das Schmerzerleben um sich „wieder zu spüren“ (Barron & Sandman, 1983, 1985; Romuald Brunner &

Schmahl, 2012). Diese Untersuchungen jedoch galten nicht ausschließlich BPS-Patientinnen, sondern umfassten generell (jugendliche) Patienten mit selbstverletzendem Verhalten. Auf der anderen Seite wird die durch niedrige Opioid-Level in BPS-Patientinnen gestützte „Abhängigkeitshypothese“ dadurch erklärt, dass BPS-Patientinnen durch selbstverletzendes oder -destruktives Verhalten versuchen, ihr EOS zu stimulieren, ungeachtet der schädlichen Folgen (Sandman & Hetrick, 1995; Schroeder et al., 2001; Thompson, Hackenberg, Cerutti, Baker, & Axtell, 1994). Als Belohnung für ihr verletzendes Verhalten setzt ein Gefühl der Erleichterung ein, das Abhängigkeitscharakter annehmen kann, vergleichbar mit der körperlichen Reaktion auf Substanzen wie Heroin, die zu einer Ausschüttung von Endorphinen führen. Die Freisetzung endogener Opioide als Antwort auf die Selbstverletzung kann somit einen positiven Rückkopplungsmechanismus induzieren, der zu repetitivem Ausführen von NSSV führt. Die Theorie dahinter besagt weiterhin, dass das grundlegende unzureichende Niveau an  $\beta$ -Endorphinen die Ursache dafür sein könnte, warum sich BPS-Patientinnen nicht in der Lage fühlen, eine stressige Situation zu meistern, was zu dem dringenden Wunsch führt, diesen unangenehmen Zustand der inneren Spannung zu beenden, indem man sich selbst verletzt und sein EOS künstlich stimuliert, was wiederum den analgetischen Zustand während der NSSV erklären würde.

Dies deckt sich zwar mit den Befunden der hier vorliegenden Arbeit von reduziertem Schmerzempfinden in BPS für die mechanischen, für eine Sekunde dargebotenen Reize PinPricks, Blades und Laser – wie auch bereits in vorherigen Studien gezeigt wurde (Magerl et al., 2012; Schmahl et al., 2004) – jedoch nicht für die hier untersuchte echte Inzision durch ein Skalpell sowie für das Inzisionssurrogat, den scharf-mechanischen Schmerzstimulus „Blade“ (4096 mN, 7 Sekunden), die beide keine Signifikanz zwischen den beiden Gruppen bezüglich quantitativer Schmerzratings via VAS-Rating aufwiesen.

Die Behandlung von BPS-Patientinnen mit Opiat-Antagonisten wie Naltrexon oder Naloxon war ein Versuch, diesen Zyklus zu durchbrechen (McGee, 1997; Russ, Roth, Kakuma, Harrison, & Hull, 1994; Schmahl et al., 2012). Hierbei erhoffte man sich, dass die autodestruktiven Handlungen durch die fehlende belohnende Wirkung der Endorphinfreisetzung nach Selbstverletzung abnehmen. Jedoch waren die Fallzahlen bisher noch zu gering bzw. die Ergebnisse zu uneindeutig, um eine ausreichende Evidenz zu betätigen, sodass die beiden Opiatantagonisten bisher noch nicht zur

gängigen Therapie dissoziativer Symptomatik oder NSSV eingesetzt werden (American Psychiatric Association, 2001, 2013). Hierfür sind weitere Untersuchungen nötig, was auch in einem aktuellen Review zu Naltrexon in BPS gefordert wird (Moghaddas, Dianatkhah, Ghaffari, & Ghaeli, 2017).

Interessanterweise finden sich auch unter den BPS-Patientinnen viele Opiatabhängigkeiten, was das verstärkte Verlangen nach dem Gefühl durch Endorphinausschüttung innerhalb dieser Patientenpopulation verdeutlicht (Sansone, Whitecar, & Wiederman, 2008). Für die vorliegende Studie galt aufgrund der schmerzstillenden Wirkung eine komorbide Opiatabhängigkeit als Ausschlusskriterium.

Neben der EOS-Theorie wird auch eine Dysregulation des vegetativen bzw. des autonomen Nervensystems (ANS) in Betracht gezogen. Das ANS reguliert die Homöostase eines Organismus, indem u.a. Herzfrequenz, Blutdruck und/oder Atemfrequenz entsprechend interner und externer Einflüsse adäquat angepasst werden. Dies ist durch eine sogenannte sympathovagale Balance bedingt (Thayer & Lane, 2000). Kommt es zu einer Imbalance, steigt die Anfälligkeit für Krankheiten (Thayer & Sternberg, 2006). Vereinfacht besteht das ANS aus dem Sympathikus – wichtig für „*fight and flight*“-Reaktionen im Sinne der Energiemobilisation und Leistungsbereitschaft (Ergotropie) – sowie aus dem Parasympathikus, der nach vorherrschender Meinung hauptsächlich „*rest and digest*“-Aufgaben zur Regeneration erfüllt (Tophotropie). Unter starken Schmerzen steigt die Aktivität des Sympathikus (Loggia, Juneau, & Bushnell, 2011). Daher liegt die Schlussfolgerung nahe, dass unter einem erhöhten Sympathikotonus Gefühle oder Wahrnehmungen, die während einer „Kampf- oder Flucht“-Reaktion (wie Schmerz) stören, unterdrückt werden könnten. Zusätzlich wird während der Schmerzerfahrung auch die oben angesprochenen HPA-Achse angeregt und der Körper gerät unter Stress; gerade durch diesen Stress kommt es zu einer Cortisol-Ausschüttung (Goodin et al., 2012), obwohl man sich hierüber in der gängigen Literatur nicht immer einig ist (Muhtz et al., 2013).

Von einigen Autoren wird eine Dysfunktion der Aktivität des sympathischen und parasympathischen autonomen Nervensystems bei BPS angenommen (Austin, Riniolo, & Porges, 2007; Weinberg, Klonsky, & Hajcak, 2009). Weinberg et al. untersuchten mithilfe von etablierten Indexparametern (*Cardiac Sympathetic Index* (CSI) (Toichi, Sugiura, Murai, & Sengoku, 1997), und *Respiratory Sinus Arrhythmia* (RSA) den Sympathiko- sowie den Parasympathikotonus und fanden eine generell

erhöhte Sympathikusaktivität und verminderte parasympathische Aktivität bei BPS im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen, wobei der Sympathikotonus in stressigen Situationen bei BPS zusätzlich vermehrt anstieg (Weinberg, Klonsky & Hajcak, 2009). Dies wurde als Ausdruck der Unfähigkeit des Umgangs mit Stresssituationen verstanden und diskutiert.

Des Weiteren existiert die Polyvagal-Theorie von Porges (Porges, 1995, 2007), die bisher hauptsächlich im Zusammenhang mit Verhaltens- und Emotionsregulation diskutiert wird. Da diese Problembereiche auch für die BPS charakteristisch sind und es möglicherweise ein Ungleichgewicht des ANS bei BPS gibt, könnte sie auch zu der Erklärung einer Beeinträchtigung der Schmerzverarbeitung oder -wahrnehmung beitragen. Porges reformierte mit seinem phylogenetischen Ansatz das Verständnis vom vegetativen Nervensystem. Nach der Polyvagal-Theorie ist das ANS nicht mehr, wie bisher geläufig, als rein aus den zwei Gegenspielern Sympathikus und Parasympathikus bestehend zu verstehen, sondern aus dem bekannten Sympathikus und einem zweigeteilten Parasympathikus, der sich bei Säugetieren evolutionsbedingt entwickelt hat, da diese neben dem „reinen Überleben“ immer komplexere Aufgaben und auch soziale Interaktionen gegenüberstanden, auf die es adäquat zu reagieren galt. Porges unterstreicht mit seiner Theorie, dass dieser phylogenetische Ansatz, das ANS mit der Funktion bzw. Dysfunktion von emotionalem Verhalten zu kombinieren, gerade bei psychischen Störungen wichtig ist. Dementsprechend ist auch der Vagotonus gerade bei Patienten mit affektiven Störungen, PTBS, Angststörungen und Depressionen Gegenstand aktueller Forschung, wobei der Aspekt des erhöhten kardiovaskulären Erkrankungsrisikos mitberücksichtigt wird (Alvares, Quintana, Hickie & Guastella, 2016). Dafür eignet sich auch besonders die bereits oben erwähnte Herzfrequenzvariabilität (HRV), die als Anpassungsreaktion des Organismus an externe und interne Reize und somit auch die Bedürfnisse eines Individuums zu verstehen ist und damit hilft, Schlüsse auf den neurovegetativen Tonus sowie die Adaptationsfähigkeit des Herzens zu ziehen (Malik & Camm, 1993a, 1993b). Sie unterliegt den Auswirkungen des Zusammenspiels des ANS und eine hohe HRV deutet auf einen gesunden Organismus hin (Thayer & Lane, 2000). Alvares und Kollegen fanden eine insgesamt erniedrigte HRV bei psychiatrischen Patienten mit affektiven Störungen, Angststörungen sowie abhängigen Persönlichkeitsstörungen und konnten einen Zusammenhang zu einem erhöhten kardiovaskulären Erkrankungsrisiko herstellen. Die HRV bietet folglich einen guten Messparameter für

Stress und wurde deshalb bereits mehrfach auch in BPS untersucht (Carr, de Vos, & Saunders, 2018; Meyer et al., 2016; Reitz et al., 2015). Eine Metaanalyse von 2016 ergab eine signifikant erniedrigte HRV bei BPS, sodass dies auch die Phänomene der Emotionsregulationsstörung sowie der gestörten Impulskontrolle erklären könnte, da die HRV bereits mit diesen Eigenschaften in Zusammenhang steht (Koenig, Kemp, Feeling, Thayer, & Kaess, 2016). Auch bei der bereits erwähnten Inzisionsstudie von Reitz und Kollegen wurde eine erniedrigte HRV im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe erhoben (Reitz et al., 2015).

Aufgrund des erniedrigten Vagotonus bei depressiven Patienten wurde sich hier bei therapieresistenten Patienten mittlerweile einer Technik bedient, die sich bereits für therapieresistente Epilepsie-Patienten bewährt hat: der Vagusnervstimulation (VNS). Hierbei wird bei der transkutanen VNS durch eine nicht-invasive Elektrode der N. Vagus angeregt. Es konnte gezeigt werden, dass er, da er durch seine vielen Verbindungen, u.a. über den Ncl. Tractus solitarii, verschiedene Hirnregionen erreicht, bei Stimulation durch sogenannte „bottom-up“-Mechanismen Gehirnaktivierungen modulieren kann (Daban, Martinez-Aran, Cruz, & Vieta, 2008; Shiozawa et al., 2014). Hier lässt sich ein direkter Zusammenhang zur zentralen Verarbeitung herstellen und auf die Beteiligung cerebraler Strukturen schließen, womit sich der zweite Teil dieser Arbeit anschließt. Im Folgenden wird die gemessene Gehirnaktivierung als Antwort auf die schmerzhaften Stimuli „Blade“ als Surrogat für eine Inzision sowie auf den thermischen Kontrollreiz durch die Thermode auf Unterschiede oder Gemeinsamkeiten zwischen den Gruppen erörtert.

## **4.2 Bildgebungsergebnisse**

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse des fMRT-Teils der BPS-Gruppe für den neuen Stimulus „Blade“ und seinen Kontrollreiz, die Thermode, einzeln noch einmal kurz zusammengefasst vorgestellt und eingeordnet, um das 3. Ziel dieser Arbeit,

*3) kortikale und subkortikale Unterschiede sowie Gemeinsamkeiten der Verarbeitung mechanischer („Blade“) und thermischer Schmerzreize zwischen BPS-Patientinnen und gesunden Kontrollprobandinnen herauszuarbeiten,* zu verfolgen. Im Anschluss werden die Gruppenunterschiede mit Hinblick auf bisherige Forschungsstudien diesbezüglich interpretiert.

#### 4.2.1 Aktivierte Gehirnregionen unter Schmerzstimulation in BPS

##### **„Blade“ – Überblick**

1. Teil der Hypothese 5 bestätigt: „Die „Blade“ (mechanischer Schmerzreiz) (...) ruf[t] Aktivierungen in schmerzassozierten Gehirnregionen hervor (...)“

Die „Blade“ wurde zum ersten Mal bei BPS-Patientinnen im fMRT untersucht und konnte dementsprechend – wie erwartet – signifikante Aktivierungsmuster innerhalb von Gehirnarealen hervorrufen, die bereits durch diverse Studien als schmerzspezifisch etabliert und durch Metaanalysen validiert zur sogenannten Schmerzmatrix gezählt werden (Agarwal & Fischer, 2011; Apkarian et al., 2005; Brooks & Tracey, 2005; Derbyshire, 1999; Peyron et al., 2000; Tracey, 2008). Dazu zählen auf FWE-korrigiertem Signifikanzniveau Teilregionen der beiden Brodmann-Areale 46 und 48: die Insula, die sich bei den BPS-Patientinnen durch die Stimulation am linken Unterarm bilateral aktiviert präsentierte, Bereiche des Frontallappens, des Gyrus Supramarginalis als Teil des Parietallappens sowie des Kleinhirns. Ebenfalls liegen bei Blade-Stimulation der Nucleus Caudatus sowie das Putamen aktiviert vor, welche als Teile der Basalganglien zuständig für willkürliche Bewegungen sind.

Auf niedrigerem Signifikanzniveau ( $p < 0,001$ ) zeigte sich zusätzlich Aktivierung im Gyrus prä- sowie postcentralis (M1 und S1) auf der rechten und somit kontralateral zum applizierten Stimulus gelegenen Seite.

Die Aktivierungen der eben genannten Areale wurden auch in anderen Studien bei BPS-Patientinnen gefunden und lassen sich als Korrelate der Schmerzverarbeitung auch bei BPS interpretieren (Krause-Utz, Winter, Niedtfeld, & Schmahl, 2014; Schmahl & Bremner, 2006). Die meisten dieser Studien haben als Schmerzreiz jedoch einen thermischen Reiz gewählt. Als bisher einzige Bildgebungsstudie bei BPS, die keinen thermischen Schmerzreiz verwendet hat, ist hier erneut die Studie von Reitz et al. (2015) zu erwähnen, die erstmalig eine Inzision als Schmerzreiz wählte und hierfür non-ferromagnetische und somit MRT-taugliche Keramikskalpelle verwendeten. Damit konnten Reitz und Kollegen einen Abfall der Aktivierung der Amygdala nach Inzision zeigen sowie mithilfe der Konnektivitätsanalyse eine verstärkte Verbindung zwischen Amygdala und Gyrus Frontalis Superior (BA 8) in BPS aufweisen (Reitz et al., 2015). Dies wurde mit den Studien von Schmahl et al. sowie von Niedtfeld et al. in Einklang gebracht, wobei allerdings anzumerken ist, dass diese beiden Studien Hitzereize und keine mechanischen oder gar invasiven Schmerzreize verwendet haben (Niedtfeld et al., 2012; Niedtfeld et al., 2010; Schmahl et al., 2006). Diese verstärkte Konnektivität

zwischen der Amygdala und präfrontalen Regionen wurde von den Studien als mögliches Korrelat einer Verbesserung der Emotionsregulation nach Schmerzzufuhr gedeutet.

### **Thermode – Überblick**

2. Teil der Hypothese 5 bestätigt: „(...) die Thermode (thermischer Schmerzreiz) ruff[t] Aktivierungen in schmerzassoziierten Gehirnregionen hervor (...)“

Als Kontrollstimulus wurde ein Hitzereiz gewählt, da es sich – wie bereits erwähnt – um einen bereits gut untersuchten Schmerzreiz handelt, der auch schon in mehreren Bildgebungsstudien mit BPS-Patientinnen neuronale Korrelate und darüber hinaus Unterschiede zu gesunden Kontrollprobandinnen aufdecken konnte (Bungert et al., 2015; Kluetsch et al., 2012; Niedtfeld et al., 2012; Niedtfeld et al., 2017; Niedtfeld et al., 2010; Schmahl et al., 2006). Da die Temperatur für jede Teilnehmerin individuell auf das durch die Blade hervorgerufene Schmerzerlebnis abgestimmt war und es keinen signifikanten Unterschied zwischen den jeweiligen Schmerzratings gab, war zu erwarten, dass der Hitzereiz eine ähnlich starke Aktivierung schmerzspezifischer Hirnregionen hervorruft. Auffällig war, dass in der BPS-Gruppe in der *whole brain* Analyse für den Kontrast *Thermode > Baseline* FWE-korrigiert deutlich weniger Aktivierungen angezeigt wurden, nämlich nur in der rechten Insula, kontralateral zu Stimulationsseite. Bei reduziertem Signifikanzniveau auf  $p < 0,001$  wurden zusätzlich Aktivierungen in den Regionen der linken Insula, des Kleinhirns (bilateral), des Frontallappens (bilateral), des limbischen Systems sowie der SMA ersichtlich. Auch diese Regionen sind mitverantwortlich für die Verarbeitung von Schmerzen und zählen zur Schmerzmatrix.

### **Gruppenunterschiede (BPS > GK)**

Auf FWE-korrigiertem Signifikanzniveau ließen sich weder für den neuen mechanischen Reiz „Blade“ noch für den Kontrollstimulus „Thermode“ zwischen den Gruppen unterschiedlich aktivierte Gehirnregionen zeigen, was für eine intakte sensorisch-diskriminative Schmerzverarbeitung in BPS spricht, wie sie bereits mehrfach in dieser Arbeit thematisiert wurde.

Bei Reduktion des Signifikanzniveaus ( $p < 0,001$ ) ließen sich nach „Blade“-Stimulation Gruppenunterschiede in Bereichen des frontalen Cortex (bilateral), des Brodmann-Areals (BA) 48 (rechts) und des Cerebellums detektieren.

Für den Hitzereiz fanden sich dagegen deutlich mehr Unterschiede: hier zeigten sich signifikant verstärkte Aktivierungen bei den gesunden Kontrollprobandinnen im Vergleich zu den BPS-Patientinnen in frontalen Regionen, in Anteilen des Parietallappens, des Precuneus und des Temporallappens.

Ähnlich fand sich dies mit reduzierter Aktivierung in BPS für Hitzereize bei Schmahl et al. (Schmahl et al., 2006), u.a. im posterioren parietalen Cortex.

#### **4.2.2 Interpretation und Einordnung der Aktivierung bestimmter Regionen**

##### *Insula/ACC*

Die hochsignifikante bilaterale Aktivierung der Insel für Blade (FWE- signifikant) sowie für die Thermode (FWE- signifikant nur rechts; auf  $p_{(\text{unkorr.})} < 0,001$ -Level auch bilateral) bestätigt die überaus häufig berichtete insuläre Aktivierung bei Menschen in Bezug auf Schmerz (Duerden & Albanese, 2013; Duerden, Arsalidou, Lee, & Taylor, 2013; Peyron et al., 2000; R. D. Treede et al., 1999). Der Insel wird eine integrative Funktion von unangenehmen Empfindungen sowie interozeptiver Wahrnehmung zugeschrieben (Damasio et al., 2000; Menon & Uddin, 2010). Wie bereits in der Einleitung zur Übersicht erwähnt, handelt es sich bei der Insel um eine sehr heterogene Struktur, die mit ihrem anterioren Teil für die Verarbeitungen dieser Empfindungen auf affektiver Ebene sorgt und mit ihrem posterioren Teil für die sensorische Schmerzkomponente im Sinne der Intensitäts- und Lokalisationskodierung von schmerzhaften Erfahrungen verantwortlich ist (Nieuwenhuys, 2012).

Da Emotionsdysregulation sowie Impulsivität charakteristische Eigenschaften der BPS sind und ihnen eine bedeutende Rolle in der Aufrechterhaltung dysfunktionaler Verhaltensweisen wie der NSSV zugeschrieben wird, werden viele Studien, die versuchen das Phänomen der NSSV besser zu ergründen, um den PatientInnen entsprechende Hilfeleistung bieten zu können, so aufgebaut, dass sie die affektive Komponente mitbedienen, indem bestimmte Verfahren angewandt werden, die negative Emotionen hervorrufen sollen. Es wurden den BPS-PatientInnen z.B. vor Schmerzstimulation aversive Bilder (*International Affective Pictures System*) dargeboten (Niedtfeld et al., 2010), die emotionale Reaktionen hervorrufen, Skripte vorgelesen, in denen Selbstverletzung triggernde Situationen beschrieben wurden (Kraus et al., 2010), virtuelle Cyberballspiele, die das Gefühl der sozialen Exklusion

hervorriefen, gespielt (Bungert et al., 2015) oder den Schmerzstimuli Stresstests vorangestellt (Reitz et al., 2015). In der hier vorliegenden Arbeit wurde sich ausdrücklich auf die Schmerzverarbeitung ohne emotionale Aspekte fokussiert.

Bezüglich der weiter oben beschriebenen Interozeption sowie des Körperbewusstseins scheint hier neben dem ACC auch die Insel mitverantwortlich zu sein. Die nicht vorhandenen Unterschiede zwischen den Gruppen für die Inselaktivierung können keinen Anhalt für eine veränderte Interozeption in dieser Stichprobe bieten. Es zeigte sich kein Gruppenunterschied in der Aktivierung der Insel – weder für den neuen Reiz „Blade“, noch für den Hitze-Kontrollstimulus. Dies bestätigt noch einmal die so oft beschriebene Aktivierung der Insel unter Schmerzen. In einer aktuellen Studie fand sich ebenfalls kein Gruppenunterschied im Bereich der posterioren Insel für unangenehme – jedoch nicht schmerzhaft, elektrische Reize (Malejko et al., 2018), was erneut die These der fehlenden somatosensorischen Defizite in BPS-PatientInnen unterstützt.

Ebenso ließ sich kein Unterschied im Bereich des ACC im Gruppenvergleich für die Blade finden, was erneut keinen Hinweis auf Störungen der Interozeption während des Schmerzerlebnis in dieser Studie schließen lässt. Der ACC zeigte sich erst bei zusätzlicher ROI- und anschließender SVC-Analyse als bilateral aktiviert – für die Blade in beiden Gruppen ohne signifikante Unterschiede. Auch die restlichen Regionen des Gyrus Cinguli (MCC, PCC) zeigten nach ROI-Analyse für die Blade in beiden Gruppen bilaterale Aktivierung.

Bei der Thermode sah es für die komplette Region des Gyrus Cinguli jedoch anders aus, hier fand sich keine Aktivierung in einer der genannten Regionen und darüber hinaus ließ sich ein signifikanter Gruppenunterschied für den bilateralen PCC mit stärkerer Aktivierung in der GK-Gruppe zeigen.

### *Caudatus/Putamen*

Die Aktivierung von Caudatus und Putamen, zusammengefasst als Striatum, den Basalganglien zugehörig und somit Teil des motorischen Systems, ist bisher ebenfalls bei Schmerzreizen untersucht worden und zeigt häufig eine bilaterale Aktivierung (Coghill et al., 1999). Den Basalganglien wird zudem auch eine schmerzdämpfende Wirkung zugeschrieben, deren Aktivierung wird teilweise als eintretende Abwehrreaktion auf den Schmerzreiz gedeutet (Borsook, Upadhyay, Chudler, & Becerra, 2010; Cole, Farrell, Gibson, & Egan, 2010). Es fand sich bereits in anderen

Studien eine Aktivierung von Putamen auf Hitzereize in BPS-Patientinnen (Niedtfeld et al., 2012). Da dem Putamen auch eine Funktion im Bereich Lernen und Erinnern zugeschrieben wird und bei Niedtfeld et al. 2012 eine höhere Korrelation zwischen limbischen Strukturen und den Basalganglien beschrieben wurde, kann die Aktivierung dieser bei Schmerzreizen auch als reaktive Antizipation positiver Konsequenzen bei BPS mit NSSI gewertet werden.

In dieser Arbeit zeigte sich Caudatus für die Blade ipsilateral und Putamen kontralateral zur Schmerzstimulation in BPS-Patientinnen aktiviert.

### **Diskussion der einzelnen ROI-Analysen**

*Hypothese 5 bestätigt: „Die „Blade“ (mechanischer Schmerzreiz) und die Thermode (thermischer Schmerzreiz) rufen Aktivierungen in schmerzassoziierten Gehirnregionen hervor mit gruppenspezifischen Unterschieden, u.a. in ausgewählten Regionen des medialen Schmerzsystems (i.e. Amygdala, Hippocampus, PFC, Thalamus, etc.).“*

Da sich einige Regionen, die über die gefundenen Areale hinaus zu der Schmerzmatrix gehören, in der *whole-brain*-Analyse nicht direkt gezeigt haben, wurden spezifisch diese anschließend mit ROI-Analysen untersucht. Dabei handelt es sich um einerseits dem lateralen und andererseits dem medialen Schmerzsystem zugehörige Areale:

#### *Amygdala*

Bei Schmahl et al. (2006) und Niedtfeld et al. (2010) wurde in der BPS-Gruppe eine Deaktivierung der Amygdala nach Hitzeschmerzreiz gefunden. Bei Reitz et al. (2015) wurde nach Inzision ein verstärkter Abfall der Aktivierung bei BPS sowie eine erhöhte funktionelle Konnektivität zwischen PFC und Amygdala gefunden.

Auch in dieser Studie zeigt sich in der BPS-Gruppe eine Deaktivierung der rechten Amygdala als Reaktion auf den Hitzeschmerz, während sie sich in der GK-Gruppe als aktiviert präsentiert. Dies passt zu der auf mehrfach replizierten Ergebnissen basierenden Annahme, die Amygdala sei bei BPS-Patientinnen hyperaktiv (Schulze, Schulze, Renneberg, Schmahl, & Niedtfeld, 2018), nach Schmerzensation deaktiviere sie jedoch. Wie eingangs bereits erklärt, ist die Amygdala maßgeblich an der Entstehung von Emotionen wie Angst und Furcht beteiligt. Und auch in der Neuroökonomie ist man sich mittlerweile der Bedeutung der Amygdala für die Entstehung von Emotionen, aber auch ihrer wichtigen Rolle bei der

Entscheidungsfindung überaus bewusstgeworden, so wird doch von Häusel (2005) folgendes festgestellt:

*„Erst die Bewertung durch die Amygdala gibt der Welt Sinn! Und erst durch diese Bedeutungsgebung wird unser Organismus dazu aktiviert, Reize mit negativer Bedeutung zu vermeiden und solche mit positiver Bedeutung aufzusuchen!“<sup>2</sup>*

Die Deaktivierung dieser Region nach einem Schmerzreiz könnte eine Erklärung für das Verwenden von schmerzhaften Reizen und demnach NSSV in BPS bieten, da die Amygdala sonst bei BPS als hyperaktiv gefunden wurde, was als im Zusammenhang mit Problemen der Emotionsregulation stehend gedeutet wird (Donegan et al., 2003; Driessen et al., 2004; Herpertz et al., 2001). Demnach könnte sich schließen lassen, dass sich die Hyperaktivierung der Amygdala als Ausdruck der BPS zugrundeliegenden Störungen der Emotionsregulation sowie des Affektverhaltens durch eine Deaktivierung durch Schmerzreize wieder normalisiert. Die Deaktivierung der Amygdala wurde auch bei Niedtfeld et al. (2010) und Reitz et al. (2015) erst nach Schmerzreiz nach vorheriger Erzeugung innerer Anspannung detektiert, woraufhin der Amygdala eine zentrale Rolle in der Regulation innerer Anspannung sowie von Emotionen in Kombination mit Schmerzen beigemessen wurde. Bei dieser hier vorliegenden Studie zeigte sie sich jedoch auch ohne vorangegangene Beeinflussung des Stressniveaus nach Hitzeschmerz in BPS deaktiviert, obwohl natürlich immer davon ausgegangen werden muss, dass eine Studienteilnahme per se und das Liegen in einem MRT Stressfaktoren darstellen können.

Dieses Ergebnis ließ sich jedoch allein für den Hitzeschmerz zeigen und nicht bei der Blade-Applikation, die einen Schneide-Schmerz imitieren sollte. Bei Reitz et al (2015) wurde hingegen ein Abfall der Aktivierung nach Stichinzision beschrieben, der sich somit mit der „Blade“ nicht replizieren ließ.

Neben der Amygdala-Deaktivierung zeigten sich noch weitere Gruppenunterschiede für den thermischen Schmerzreiz in anderen Regionen des medialen nozizeptiven Systems: Thalamus (bilateral), Hippocampus (bilateral), Parahippocampale Region (bilateral), ACC (bilateral) und PCC (bilateral). Dies lässt auf die erwartete veränderte affektive Schmerzkomponente bei BPS-Patientinnen schließen.

---

<sup>2</sup> Vgl. (Häusel, 2005) S. 46 f.

### *Thalamus*

Als wichtige Schaltregion und sowohl dem medialen als auch dem lateralen System zugehörig, war der Thalamus von großem Interesse und zeigte sich in der ROI-Analyse bilateral aktiv – nach Blade-Applikation in beiden Gruppen. Gemeinsam mit M1 und S1 sind somit die wichtigen Kompartimente des lateralen Schmerzsystems bei einem starken mechanischen Schmerzreiz bei BPS-Patientinnen aktiv und lassen objektiv auf eine intakte somatosensorische Wahrnehmung bezüglich der Intensität des Reizes schließen. Bei gesunden Probandinnen wurde bereits nachgewiesen, dass der Thalamus als Reaktion auf experimentell applizierte Schmerzreize eine Aktivierung präsentiert (Yen & Lu, 2013). Auch bei BPS wurden bereits in anderen Bildgebungsstudien zur Untersuchung des Schmerzempfindens eine Aktivierung des Thalamus vermerkt, jedoch handelte es sich bei diesen entweder um eine Reaktion auf einen Hitzeschmerz oder es wurde sich auf Konnektivitäten konzentriert. Bungert et al. untersuchten die Auswirkungen von sozialem und physischen Schmerzen in BPS, verwendeten jedoch für den physischen Schmerzreiz keinen mechanischen, sondern einen Hitzereiz (Bungert et al., 2015). Hierzu ist anzumerken, dass durch den in dieser hier vorliegenden Arbeit verwendeten Kontrollschmerzreiz durch Hitze keine Aktivierung des Thalamus durch gezielte ROI-Analyse ersichtlich wurde, was das eben angesprochene Ergebnis nicht unterstützen kann.

Bei Maier-Hein et al. fanden sich bei adolescenten BPS-Patientinnen Anomalien in den Verbindungen zwischen Thalamus und Hippocampus (Maier-Hein et al., 2014). Einer Meta-Analyse zufolge soll eine Aktivierung des Thalamus eher durch thermische Stimuli als durch mechanische oder chemische Schmerzreize zustande kommen (Friebel, Eickhoff, & Lotze, 2011). Eine komplette Aktivierung des lateralen Schmerzsystems (M1, S1, Thalamus) auf einen mechanischen Schmerzreiz, der in der Intensität vergleichbar mit einer echten Inzision ist, konnte bei BPS bisher noch nicht gezeigt werden.

### *Hippocampus*

Der Hippocampus zeigte in dieser Studie in der BPS-Gruppe sowohl bei „Blade“-Stimulation als auch bei Hitzestimulation keine Aktivierung – im Gegensatz zu der GK-Gruppe, die für beide Schmerzstimuli Aktivierung in dieser Region aufwies.

Da der Hippocampus u.a. für das Lernen und die Gedächtniskonsolidierung (episodisch und autobiographisch) verantwortlich ist, lässt sich vermuten, dass eine

fehlende Aktivierung dieser Region bei Schmerzreiz – wie sie bei Gesunden vorliegt – in BPS darin begründet ist, dass dieser Teil durch höhere Zentren für diesen Reiz inhibiert wird, seine Funktion zu erfüllen. Andererseits könnte dies damit zusammenhängen, dass viele der BPS-Patientinnen in ihrer Kindheit traumatische Erfahrungen machen mussten.

Geringere Volumina des Hippocampus konnten bei BPS-Patientinnen gefunden werden, aber vor allem bei denjenigen mit komorbider PTBS (Rodrigues et al., 2011). Demnach ist zu überlegen, ob der BPS generell eine geringere Aktivierung des Hippocampus bei schmerzhaften Erlebnissen zugrunde liegt und es dadurch zu einer eventuellen Störung der Übertragung dieser Erfahrung in das Langzeitgedächtnis kommt, oder aber ob es erst durch viele schmerzhaft Erfahrungen – sozialer oder physischer Art – durch interne regulatorische Prozesse zu einer gesteuerten Inhibition des Hippocampus und somit seiner Funktion kommt. Außerdem ist ein allgemein reduziertes Volumen des Hippocampus kritisch zu betrachten, da eine aktuelle Voxelbasierte Morphometriestudie reduzierte Volumina der Strukturen Amygdala und Hippocampus nicht mehr bestätigen konnte (Aguilar-Ortiz et al., 2018). Geringere oder normale Volumina würden aber auch eine veränderte Funktion aufgrund Unterschieden in Aktivierungen nicht ausschließen.

### **4.3 Stärken, Limitationen und Ausblick**

Eine Stärke der hier vorgestellten Arbeit stellt die erstmalige Untersuchung eines Schnittes auf Schmerzintensität, -bewertung und zeitlichen Verlauf bei einer Patientenpopulation dar, die sich ebendieser Form der Selbstverletzung bedient (BPS), sowie der Vergleich mit einer nicht-gewebeverletzenden Klinge, der „Blade“, und die daran anschließende repetitive Darbietung dieses in der Schmerzintensität gleichwertigen Stimulus während einer fMRT-Messung.

Bei der Interpretation der Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit sollten jedoch neben den Stärken auch einige Einschränkungen berücksichtigt werden.

Die Gruppengröße von 20 bzw. 22 ist relativ klein, wobei zu erwähnen ist, dass nach Berechnungen zur Verbesserung des Planungsprozesses von Bildgebungsuntersuchungen eine solche Stichprobe angemessen sei (Desmond & Glover, 2002; Hayasaka, Peiffer, Hugenschmidt, & Laurienti, 2007; Mumford & Nichols, 2008).

Ein weiterer einschränkender Faktor dieser Studie ist der Aspekt der Motivation für eine Selbstverletzung bei BPS-Patientinnen. Wie erwähnt, verwenden sie NSSV, um Zustände hoher innerer Anspannung zu regulieren (C. E. Stiglmayr et al., 2005). Um jedoch rein die Schmerzempfindung – v.a. zum ersten Mal eine Inzision und das Surrogat „Blade“ auf den Zeitverlauf – zu untersuchen und jegliche Stör- bzw. Einflussfaktoren auszuschließen, wurden die Teilnehmerinnen vor Stimulation nicht durch einen Test gestresst. Dies kann sowohl das Schmerzempfinden als auch die Beurteilung im Vergleich zu einer „realen“ Stresssituation, in der üblicherweise NSSI ausgeführt wird, verändern. Da die Bedeutung des Ausgangsniveaus jedoch bekannt ist, wird bzw. wurden Stresstests in parallellaufenden Studien der Arbeitsgruppe KFO256 genutzt; s.o. (Naoum et al., 2016; Willis et al., 2017). Ebenfalls wie in den beiden eben genannten Studien wurde jedoch auch in dieser Arbeit nicht erhoben, ob die Patientinnen bei der selbst ausgeführten Verletzung Schmerz empfanden oder nicht, daher ist es schwierig, alle Patientinnen dementsprechend gleich zu beurteilen. Da nicht alle Patientinnen von einer Analgesie während dem Akt der NSSV berichten, könnte es hierbei interindividuelle Unterschiede auch innerhalb der BPS-Patientinnen, die sich selbst verletzen, geben. In zukünftigen Studien wäre es daher sinnvoll, die Frage nach dem Schmerzempfinden bzw. einer Hypo-/Analgesie während NSSV einzufügen.

Dies führt zu der nächsten Einschränkung, die diskutiert werden sollte: Um objektive und reproduzierbare Ergebnisse zu erzielen, wurde die Schmerzstimulation von der Studienleiterin und nicht von den BPS-Patientinnen selbst durchgeführt. Dies stellt erneut einen Unterschied zu der sonstigen Situation einer Selbstverletzung dar. Da der Unterschied zwischen dieser Situation und einer selbst zugefügten Verletzung die tatsächliche Schmerzverarbeitung durch Aufmerksamkeit oder Antizipation beeinflussen könnte (Porro et al., 2002), wäre es ratsam, wenn sich weitere Studien auf die Unterscheidung zwischen Selbst- und „Fremd“-Verletzung konzentrieren, was in einer aktuell laufenden *Follow-Up*-Studie bedacht wurde. Hier ist für die Untersuchung von einem Schnitt-ähnlichen Reiz mithilfe der nicht-invasiven „Blade“ von Vorteil, dass man die Patientinnen sich nicht wirklich selbst verletzen lassen muss und eventuell zu starke Verletzungen zulässt oder sie in ihrem Prozess der Remission behindert. Die Gefahr des *Triggers* einer NSSV sollte aber auch hier immer bedacht und von den erfahrenen Diagnostikerinnen und Studienleiterinnen mit den

Patientinnen abgesprochen und auf Symptome, die darauf hindeuten, geachtet werden.

Ein anderer relevanter Faktor, der in der vorliegenden Studie außer Acht gelassen wurde, ist der mit einer Gewebeverletzung einhergehende Aspekt des „Blutfließens“ sowie des „Zusehens“. Da sich die Teilnehmerinnen während dieser Studie auf das Schmerzempfinden konzentrieren mussten und nicht dabei zusehen konnten, wie ihr Unterarm verletzt wurde, besteht die Möglichkeit, dass wichtige Einflüsse durch die fehlende visuelle Integration ausgeblendet wurden. Für viele Patientinnen war es sichtlich schwierig, bei dem Schnitt in ihren Unterarm nicht hinzuschauen und sie gaben an, dass das bei ihnen dazugehöre, um Erleichterung zu verschaffen. In einer Studie, die ebenfalls die „Blade“ bei BPS-Patientinnen untersucht, wurde bis auf Körpertemperatur aufgewärmtes Kunstblut verwendet, um die Rolle des Sehens sowie Spürens von Blut zu untersuchen (Naoum et al., 2016).

Da – wie eingangs erwähnt – sich jedoch nicht alle BPS-Patientinnen selbst verletzen und auf der anderen Seite nicht alle, die sich selbst verletzen, die Kriterien für eine BPS-Diagnose erfüllen, bietet es sich hier an, auch Studien in Zukunft um die ein oder andere Patientengruppe zu erweitern: Um ein genaueres Verständnis über den zugrundeliegenden Pathomechanismus, der zu immer wiederkehrenden Selbstverletzungen ohne suizidale Absichten führt, erlangen zu können, wäre es von Vorteil, die verschiedenen Gruppen (BPS + NSSV; BPS – NSSV; „nur“ NSSV) untereinander und gegeneinander zu untersuchen.

Da sich generell mehr Frauen selbst verletzen (Nock, Joiner, Gordon, Lloyd-Richardson, & Prinstein, 2006) und die Diagnose „BPS“ mehr weibliche Patientinnen betrifft (Barnow et al., 2007), wurden in diese hier vorliegende Studie auch nur Frauen eingeschlossen. Es wäre jedoch auch interessant zu untersuchen, ob Männer mit der Diagnose BPS, die sich selbst verletzen ebenfalls schmerzempfindlicher gegenüber gesunden Kontrollprobanden sind. Bisher gibt es dazu noch sehr wenige bis gar keine Daten. Wurden männliche BPS-Patientinnen untersucht, so waren sie meist in der Minderheit, z.B. wurden bei Magerl et al. Schmerzreize bei 15 weiblichen und 7 männlichen Patientinnen gesetzt; bei einer Studie, die nicht das Schmerzempfinden per se, sondern das Körperbewusstsein, die Interozeption, untersuchte waren es 20 weibliche und 14 männliche BPS-Patientinnen (Muller et al., 2015). Nach Bandelow et al. (2015) finden sich bei männlichen Patienten mit einer diagnostizierten antisozialen Persönlichkeitsstörung (ASP) ähnliche zugrundeliegende Pathomechanismen.

In dieser Studie wurde das erste Mal ein invasiver Schmerzreiz (Stichinzision durch ein Skalpell) mit nicht-invasiven Schmerzreizen in ein und derselben BPS-Stichprobe untersucht. Darüber hinaus wurden die Inzision sowie die „Blade“ das erste Mal bei BPS-Patientinnen mit Fokus auf den zeitlichen Verlauf des Schmerzempfindens untersucht und verglichen.

Blade und Thermode wurden zwar vor und nach fMRT-Untersuchung subjektiv nicht unterschiedlich schmerzhaft bewertet, jedoch fand sich in der BPS-Gruppe objektiv deutlich mehr Aktivierung in schmerzassoziierten Gehirnregionen. Die „Blade“ als Surrogat bietet eine Möglichkeit, kortikale sowie subkortikale Veränderungen bei BPS-Patientinnen aufzudecken. Dies wäre auch interessant für die Untersuchung postoperativer Schmerzen. Darüber hinaus ist zu erwägen, die „Blade“ im therapeutischen Sinne als Skill zu verwenden, da sie keine schädliche Gewebeverletzung hervorruft, jedoch gleiche Areale aktiviert, wie es von einer echten Verletzung erwartet wird, und ebenfalls zu einer Reduktion der inneren aversiven Anspannung führt. Des Weiteren könnte sie in Neurofeedback-Studien untersucht werden, um mithilfe der Blade zu üben, diejenigen Areale zu aktivieren, die unter Schmerzreiz zu einer Abnahme der Anspannung führt, sodass man die beiden Felder „Emotionsregulationsstörung“ und „gestörtes Schmerzempfinden“ kombiniert.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Der Borderline-Persönlichkeitsstörung (BPS) liegen Regulationsstörungen im Bereich des Emotions- sowie Affektverhaltens zugrunde, welche von den Betroffenen selbst als sehr quälend erlebt werden und zu einer hohen inneren Anspannung führen. Diese resultiert bei 80–90% in einem nicht-suizidalen selbstverletzenden Verhalten (NSSV), wobei von den meisten Patientinnen das „sich Schneiden“ präferiert wird. Es konnte bereits in mehreren Studien belegt werden, dass BPS-Patientinnen ein reduziertes Schmerzempfinden im Vergleich zu gesunden Kontrollprobandinnen aufweisen. Allerdings wurden hierfür chemische, elektrische, thermische und leichte mechanische Stimuli genutzt. Auch mittels Bildgebung konnten neurobiologische Korrelate einer veränderten Schmerzwahrnehmung in BPS detektiert werden, u.a. eine Deaktivierung der Amygdala durch einen Hitzeschmerzreiz, während dem gegenübergestellt eine verstärkte Aktivierung der Amygdala unter Normalbedingungen und/oder unter emotionaler Anspannung gefunden wurde. Die erste fMRT-Studie, die eine echte Stichinzision untersucht hat, konnte einen vermehrten Abfall der Amygdala-Aktivierung in BPS zeigen.

Mithilfe der hier vorliegenden Studie wurde erstmalig bei BPS-Patientinnen eine Inzision mit einer nicht-invasiven Klinge – der „Blade“ (4096 mN) – die bereits in einer Studie mit gesunden Probandinnen verwendet wurde, verglichen (1. Teil), um mit diesem im MRT mehrfach anwendbaren Schmerzstimulus Unterschiede der Aktivierungen (sub-)kortikaler Regionen bei BPS mit NSSV aufzudecken (2. Teil). Als gut etablierter Kontrollreiz bat sich ein Hitzereiz mittels Thermode an. Es wurden 22 Patientinnen mit akuter BPS, die NSSV mit Gewebeverletzung innerhalb der letzten 6 Monate angaben, eingeschlossen. Hiervon eigneten sich 20 der 22 BPS-Datensätze, welche mit denen 20 gesunder Kontrollprobandinnen (GK) verglichen wurden.

Im 1. Teil der Studie konnte die „Blade“ während einer Applikation von 7 Sekunden in beiden Gruppen eine vergleichbare Schmerzintensität hervorrufen wie die Stichinzision mittels Skalpell. Es fanden sich jedoch Unterschiede in Dauer und Qualität. Insgesamt fanden sich keine signifikanten affektiven Deskriptoren sowie eine signifikant geringere Bewertung der Blade (4096mN, 1s) als „spitz/scharf“ in der BPS-Gruppe als in der GK-Gruppe. Zusätzlich wurden Serien unterschiedlich starker Stufen von nicht-nozizeptiven phasischen (mechanisch und thermisch) Stimuli (je 1 Sekunde) dargeboten und eine geringere Schmerzsensitivität in der BPS-Gruppe bei intaktem

sensorischen Empfinden vermutet. Wie erwartet zeigten sich signifikant geringere Bewertungen in der BPS-Gruppe für die stärkeren Stufen der physischen non-invasiven Schmerzstimuli. Für die leichten Intensitäten der verwendeten Reize sowie für nichtschmerzhaft taktile und thermische Kontrollstimuli zeigten sich keine Gruppenunterschiede, was auf eine intakte sensorische Integration nichtschmerzhafter Reize schließen lässt.

Am 2. Untersuchungstag wurden während der fMRT-Untersuchung Blade- und Hitze Reize, die individuell ermittelt der Blade-Schmerzhaftigkeit entsprachen, dargeboten. Beide Stimuli konnten in beiden Gruppen Aktivierungen in Arealen der Schmerzmatrix hervorrufen (u.a. in der Inselregion). Erst bei Verringerung des Signifikanzniveaus ließen sich Gruppenunterschiede in Bereichen des frontalen Cortex, des Brodmann-Areals (BA) 48 und des Cerebellums detektieren. In ausgewählten ROI-Analysen zeigte sich signifikant weniger Aktivierung in BPS in den Regionen Amygdala, Hippocampus, Thalamus sowie präfrontalen Regionen nach Hitze-, jedoch nicht nach Bladestimulation. Da es sich hierbei um Anteile des medialen Schmerznetzwerks handelt, lässt sich eine veränderte affektiv-motivationale und kognitiv-evaluative Schmerzverarbeitung bei BPS vermuten. Es fanden sich zudem deutlich weniger Bewertungen der Schmerzreize auf affektiver Ebene sowie eine geringere Einschätzung der empfundenen Schmerzen als „unangenehm“ in der BPS-Gruppe. Die sowohl hier gefundene geringere Aktivierung der Amygdala nach Hitzeschmerzreiz als auch der in anderen Studien gezeigte Abfall der Amygdala-Aktivierung nach Inzision oder Hitze lassen sich als mögliche durch Schmerzen ausgelöste Verstärkung der Inhibition der sonst hyperaktiven Amygdala als Korrelat der Emotionsdysregulation bei BPS-Patientinnen deuten.

Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, dass die „Blade“ auch bei BPS-Patientinnen als scharfer mechanischer Reiz ein vergleichbares Schmerzerlebnis wie eine echte Stichinzision hervorrufen und zudem repetitiv im MRT verwendet werden kann. Damit können der BPS zugrundeliegende Pathomechanismen aufgedeckt werden, um neue therapeutische Ansatzpunkte zu bieten. Als weitere Möglichkeit könnte sie in Neurofeedback-Studien mit BPS Verwendung zur Erlernung der Regulation der (De-)Aktivierungen bestimmter Gehirnareale auch ohne Schmerzreiz finden, um eine vorhergehende emotionale Anspannung zu reduzieren. Zudem kann sie hilfreich sein, ein besseres Verständnis über andere NSSV-Patientenkollektive, schmerzassoziierte Erkrankungen oder bei postoperativen Schmerzen zu erlangen.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

- Agarwal, K., & Fischer, L. (Eds.). (2011). *Lehrbuch Integrative Schmerztherapie*. Stuttgart: Haug.
- Aguilar-Ortiz, S., Salgado-Pineda, P., Marco-Pallares, J., Pascual, J. C., Vega, D., Soler, J., . . . McKenna, P. J. (2018). Abnormalities in gray matter volume in patients with borderline personality disorder and their relation to lifetime depression: A VBM study. *PLoS One*, *13*(2), e0191946. doi:10.1371/journal.pone.0191946
- Akselrod, M., Martuzzi, R., Serino, A., van der Zwaag, W., Gassert, R., & Blanke, O. (2017). Anatomical and functional properties of the foot and leg representation in areas 3b, 1 and 2 of primary somatosensory cortex in humans: a 7T fMRI study. *Neuroimage*. doi:10.1016/j.neuroimage.2017.06.021
- American Psychiatric Association. (2001). Practice guideline for the treatment of patients with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry*, *158*(10 Suppl), 1-52.
- American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.).
- Andersson, J. L., Lilja, A., Hartvig, P., Langstrom, B., Gordh, T., Handwerker, H., & Torebjork, E. (1997). Somatotopic organization along the central sulcus, for pain localization in humans, as revealed by positron emission tomography. *Exp Brain Res*, *117*(2), 192-199.
- Antoniadis, D., Samakouri, M., & Livaditis, M. (2012). The association of bipolar spectrum disorders and borderline personality disorder. *Psychiatr Q*, *83*(4), 449-465. doi:10.1007/s11126-012-9214-6
- 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
- Austin, M. A., Riniolo, T. C., & Porges, S. W. (2007). Borderline personality disorder and emotion regulation: insights from the Polyvagal Theory. *Brain Cogn*, *65*(1), 69-76. doi:10.1016/j.bandc.2006.05.007
- Aviram, J., Shochat, T., & Pud, D. (2015). Pain perception in healthy young men is modified by time-of-day and is modality dependent. *Pain Med*, *16*(6), 1137-1144. doi:10.1111/pme.12665
- Bahreini, M., Jalili, M., & Moradi-Lakeh, M. (2015). A comparison of three self-report pain scales in adults with acute pain. *J Emerg Med*, *48*(1), 10-18. doi:10.1016/j.jemermed.2014.07.039
- Barnow, S., Herpertz, S. C., Spitzer, C., Stopsack, M., Preuss, U. W., Grabe, H. J., . . . Freyberger, H. J. (2007). Temperament and character in patients with borderline personality disorder taking gender and comorbidity into account. *Psychopathology*, *40*(6), 369-378. doi:10.1159/000106467
- Barron, J., & Sandman, C. A. (1983). Relationship of sedative-hypnotic response to self-injurious behavior and stereotypy by mentally retarded clients. *Am J Ment Defic*, *88*(2), 177-186.
- Barron, J., & Sandman, C. A. (1985). Paradoxical excitement to sedative-hypnotics in mentally retarded clients. *Am J Ment Defic*, *90*(2), 124-129.
- Bekrater-Bodmann, R., Chung, B. Y., Richter, I., Wicking, M., Foell, J., Mancke, F., . . . Flor, H. (2015). Deficits in pain perception in borderline personality disorder: results from the thermal grill illusion. *Pain*, *156*(10), 2084-2092. doi:10.1097/j.pain.0000000000000275

- Berlucchi, G., & Aglioti, S. (1997). The body in the brain: neural bases of corporeal awareness. *Trends Neurosci*, 20(12), 560-564.
- Bingel, U., Lorenz, J., Glauche, V., Knab, R., Glascher, J., Weiller, C., & Buchel, C. (2004). Somatotopic organization of human somatosensory cortices for pain: a single trial fMRI study. *Neuroimage*, 23(1), 224-232. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.05.021
- Birbaumer, N., & Schmidt, R. F. (1999). *Biologische Psychologie : mit 48 Tabellen* (4., vollst. überarb. und erg. Aufl. ed.). Berlin ; Heidelberg [u.a.]: Springer.
- Bodnar, R. J., Kelly, D. D., Brutus, M., & Glusman, M. (1980). Stress-induced analgesia: neural and hormonal determinants. *Neurosci Biobehav Rev*, 4(1), 87-100.
- Bohus, M. (2002). Borderline-Störung. *Horgrefe, Verl. für Psychologie*.
- Bohus, M., Kleindienst, N., Limberger, M. F., Stieglitz, R. D., Domsalla, M., Chapman, A. L., . . . Wolf, M. (2009). The short version of the Borderline Symptom List (BSL-23): development and initial data on psychometric properties. *Psychopathology*, 42(1), 32-39. doi:10.1159/000173701
- 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.
- Bohus, M., Limberger, M. F., Frank, U., Sender, I., Gratwohl, T., & Stieglitz, R. D. (2001). [Development of the Borderline Symptom List]. *Psychother Psychosom Med Psychol*, 51(5), 201-211. doi:10.1055/s-2001-13281
- Bohus, M., & Schmahl, C. (2007). [Psychopathology and treatment of borderline personality disorder]. *Nervenarzt*, 78(9), 1069-1080; quiz 1081. doi:10.1007/s00115-007-2341-x
- Borsook, D., Upadhyay, J., Chudler, E. H., & Becerra, L. (2010). A key role of the basal ganglia in pain and analgesia--insights gained through human functional imaging. *Mol Pain*, 6, 27. doi:10.1186/1744-8069-6-27
- Bradley, C., Bastuji, H., & Garcia-Larrea, L. (2017). Evidence-based source modeling of nociceptive cortical responses: A direct comparison of scalp and intracranial activity in humans. *Hum Brain Mapp*, 38(12), 6083-6095. doi:10.1002/hbm.23812
- Bradley, M. M., & Lang, P. J. (1994). Measuring emotion: the Self-Assessment Manikin and the Semantic Differential. *J Behav Ther Exp Psychiatry*, 25(1), 49-59.
- Brennan, T. J., Zahn, P. K., & Pogatzki-Zahn, E. M. (2005). Mechanisms of incisional pain. *Anesthesiol Clin North America*, 23(1), 1-20. doi:10.1016/j.atc.2004.11.009
- Briere, J., & Gil, E. (1998). Self-mutilation in clinical and general population samples: prevalence, correlates, and functions. *Am J Orthopsychiatry*, 68(4), 609-620.
- Bromm, B., & Treede, R. D. (1991). Laser-evoked cerebral potentials in the assessment of cutaneous pain sensitivity in normal subjects and patients. *Rev Neurol (Paris)*, 147(10), 625-643.
- Brooks, J., & Tracey, I. (2005). From nociception to pain perception: imaging the spinal and supraspinal pathways. *J Anat*, 207(1), 19-33. doi:10.1111/j.1469-7580.2005.00428.x
- Brown, M. Z., Comtois, K. A., & Linehan, M. M. (2002). Reasons for suicide attempts and nonsuicidal self-injury in women with borderline personality disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 111(1), 198-202. doi:10.1037/0021-843x.111.1.198

- Brunner, R., Henze, R., Parzer, P., Kramer, J., Feigl, N., Lutz, K., . . . Stieltjes, B. (2010). Reduced prefrontal and orbitofrontal gray matter in female adolescents with borderline personality disorder: is it disorder specific? *Neuroimage*, *49*(1), 114-120. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.07.070
- Brunner, R., & Schmahl, C. (2012). Nicht-suizidale Selbstverletzung (NSSV) bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen. *Kindheit und Entwicklung*, *21*(1), 5-15. doi:10.1026/0942-5403/a000065
- Brunoni, A. R., Machado-Vieira, R., Zarate, C. A., Valiengo, L., Vieira, E. L., Bensenor, I. M., . . . Teixeira, A. L. (2014). Cytokines plasma levels during antidepressant treatment with sertraline and transcranial direct current stimulation (tDCS): results from a factorial, randomized, controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)*, *231*(7), 1315-1323. doi:10.1007/s00213-013-3322-3
- Buchel, C., Bornhoved, K., Quante, M., Glauche, V., Bromm, B., & Weiller, C. (2002). Dissociable neural responses related to pain intensity, stimulus intensity, and stimulus awareness within the anterior cingulate cortex: a parametric single-trial laser functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci*, *22*(3), 970-976.
- Bungert, M., Koppe, G., Niedtfeld, I., Vollstadt-Klein, S., Schmahl, C., Lis, S., & Bohus, M. (2015). Pain Processing after Social Exclusion and Its Relation to Rejection Sensitivity in Borderline Personality Disorder. *PLoS One*, *10*(8), e0133693. doi:10.1371/journal.pone.0133693
- Burton, H., Fabri, M., & Alloway, K. (1995). Cortical areas within the lateral sulcus connected to cutaneous representations in areas 3b and 1: a revised interpretation of the second somatosensory area in macaque monkeys. *J Comp Neurol*, *355*(4), 539-562. doi:10.1002/cne.903550405
- Bush, G., Luu, P., & Posner, M. I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci*, *4*(6), 215-222.
- Cardenas-Morales, L., Fladung, A. K., Kammer, T., Schmahl, C., Plener, P. L., Connemann, B. J., & Schonfeldt-Lecuona, C. (2011). Exploring the affective component of pain perception during aversive stimulation in borderline personality disorder. *Psychiatry Res*, *186*(2-3), 458-460. doi:10.1016/j.psychres.2010.07.050
- Carr, O., de Vos, M., & Saunders, K. E. A. (2018). Heart rate variability in bipolar disorder and borderline personality disorder: a clinical review. *Evid Based Ment Health*, *21*(1), 23-30. doi:10.1136/eb-2017-102760
- Carvalho Fernando, S., Beblo, T., Schlosser, N., Terfehr, K., Otte, C., Lowe, B., . . . Wingenfeld, K. (2012). Associations of childhood trauma with hypothalamic-pituitary-adrenal function in borderline personality disorder and major depression. *Psychoneuroendocrinology*, *37*(10), 1659-1668. doi:10.1016/j.psyneuen.2012.02.012
- Casey, K. L., & Tran, T. D. (2006). Chapter 12 Cortical mechanisms mediating acute and chronic pain in humans. *Handb Clin Neurol*, *81*, 159-III. doi:10.1016/S0072-9752(06)80016-3
- Chapman, A. L., Gratz, K. L., & Brown, M. Z. (2006). Solving the puzzle of deliberate self-harm: the experiential avoidance model. *Behav Res Ther*, *44*(3), 371-394. doi:10.1016/j.brat.2005.03.005
- Coghill, R. C., Sang, C. N., Maisog, J. M., & Iadarola, M. J. (1999). Pain intensity processing within the human brain: a bilateral, distributed mechanism. *J Neurophysiol*, *82*(4), 1934-1943.
- Cohen, M. R., Pickar, D., Extein, I., Gold, M. S., & Sweeney, D. R. (1984). Plasma cortisol and beta-endorphin immunoreactivity in nonmajor and major depression. *Am J Psychiatry*, *141*(5), 628-632. doi:10.1176/ajp.141.5.628

- Coid, J., Allolio, B., & Rees, L. H. (1983). Raised plasma met-enkephalin in patients who habitually mutilate themselves. *Lancet*, *2*(8349), 545-546.
- Cole, L. J., Farrell, M. J., Gibson, S. J., & Egan, G. F. (2010). Age-related differences in pain sensitivity and regional brain activity evoked by noxious pressure. *Neurobiol Aging*, *31*(3), 494-503. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2008.04.012
- Craig, A. D. (2002). How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci*, *3*(8), 655-666. doi:10.1038/nrn894
- Craig, A. D., Bushnell, M. C., Zhang, E. T., & Blomqvist, A. (1994). A thalamic nucleus specific for pain and temperature sensation. *Nature*, *372*(6508), 770-773. doi:10.1038/372770a0
- Daban, C., Martinez-Aran, A., Cruz, N., & Vieta, E. (2008). Safety and efficacy of Vagus Nerve Stimulation in treatment-resistant depression. A systematic review. *J Affect Disord*, *110*(1-2), 1-15. doi:10.1016/j.jad.2008.02.012
- Damasio, A. R., Grabowski, T. J., Bechara, A., Damasio, H., Ponto, L. L., Parvizi, J., & Hichwa, R. D. (2000). Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions. *Nat Neurosci*, *3*(10), 1049-1056. doi:10.1038/79871
- Dantzer, R., Wollman, E., Vitkovic, L., & Yirmiya, R. (1999). Cytokines and depression: fortuitous or causative association? *Mol Psychiatry*, *4*(4), 328-332.
- Dedovic, K., Renwick, R., Mahani, N. K., Engert, V., Lupien, S. J., & Pruessner, J. C. (2005). The Montreal Imaging Stress Task: using functional imaging to investigate the effects of perceiving and processing psychosocial stress in the human brain. *J Psychiatry Neurosci*, *30*(5), 319-325.
- Derbyshire, S. W. (1999). Meta-Analysis of Thirty-Four Independent Samples Studied Using PET Reveals a Significantly Attenuated Central Response to Noxious Stimulation in Clinical Pain Patients. *Curr Rev Pain*, *3*(4), 265-280.
- Desmond, J. E., & Glover, G. H. (2002). Estimating sample size in functional MRI (fMRI) neuroimaging studies: statistical power analyses. *J Neurosci Methods*, *118*(2), 115-128.
- Devinsky, O., Morrell, M. J., & Vogt, B. A. (1995). Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain*, *118* ( Pt 1), 279-306.
- Diaz-Marsa, M., Macdowell, K. S., Guemes, I., Rubio, V., Carrasco, J. L., & Leza, J. C. (2012). Activation of the cholinergic anti-inflammatory system in peripheral blood mononuclear cells from patients with borderline personality disorder. *J Psychiatr Res*, *46*(12), 1610-1617. doi:10.1016/j.jpsychires.2012.09.009
- Distel, M. A., Trull, T. J., Derom, C. A., Thiery, E. W., Grimmer, M. A., Martin, N. G., . . . Boomsma, D. I. (2008). Heritability of borderline personality disorder features is similar across three countries. *Psychol Med*, *38*(9), 1219-1229. doi:10.1017/S0033291707002024
- Donegan, N. H., Sanislow, C. A., Blumberg, H. P., Fulbright, R. K., Lacadie, C., Skudlarski, P., . . . Wexler, B. E. (2003). Amygdala hyperreactivity in borderline personality disorder: implications for emotional dysregulation. *Biol Psychiatry*, *54*(11), 1284-1293.
- Driessen, M., Beblo, T., Mertens, M., Piefke, M., Rullkoetter, N., Silva-Saavedra, A., . . . Woermann, F. G. (2004). Posttraumatic stress disorder and fMRI activation patterns of traumatic memory in patients with borderline personality disorder. *Biol Psychiatry*, *55*(6), 603-611. doi:10.1016/j.biopsych.2003.08.018
- Driessen, M., Herrmann, J., Stahl, K., Zwaan, M., Meier, S., Hill, A., . . . Petersen, D. (2000). Magnetic resonance imaging volumes of the hippocampus and the amygdala in women with borderline personality disorder and early traumatization. *Arch Gen Psychiatry*, *57*(12), 1115-1122.

- Dudas, R. B., Lovejoy, C., Cassidy, S., Allison, C., Smith, P., & Baron-Cohen, S. (2017). The overlap between autistic spectrum conditions and borderline personality disorder. *PLoS One*, *12*(9), e0184447. doi:10.1371/journal.pone.0184447
- Duerden, E. G., & Albanese, M. C. (2013). Localization of pain-related brain activation: a meta-analysis of neuroimaging data. *Hum Brain Mapp*, *34*(1), 109-149. doi:10.1002/hbm.21416
- Duerden, E. G., Arsalidou, M., Lee, M., & Taylor, M. J. (2013). Lateralization of affective processing in the insula. *Neuroimage*, *78*, 159-175. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.04.014
- Düker, H., Lienert, G. A., & Lukesch, H. (2001). *Konzentrations-Leistungs-Test :KLT-R* (Rev. Fassung, Neubearb. / von Helmut Lukesch ... ed.). Hogrefe Göttingen ; Bern [u.a.] :: Hogrefe.
- Eisenberger, N. I., Lieberman, M. D., & Williams, K. D. (2003). Does rejection hurt? An fMRI study of social exclusion. *Science*, *302*(5643), 290-292. doi:10.1126/science.1089134
- Etkin, A., & Wager, T. D. (2007). Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *Am J Psychiatry*, *164*(10), 1476-1488. doi:10.1176/appi.ajp.2007.07030504
- Fiedler, P. (2001). *Dissoziative Störungen und Konversion : Trauma und Traumabehandlung* (2., vollst. überarb. u. erw. Aufl. ed.). Weinheim: Beltz, Psychologie-Verlags-Union.
- Friebel, U., Eickhoff, S. B., & Lotze, M. (2011). Coordinate-based meta-analysis of experimentally induced and chronic persistent neuropathic pain. *Neuroimage*, *58*(4), 1070-1080. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.07.022
- Friedman, D. P., Murray, E. A., O'Neill, J. B., & Mishkin, M. (1986). Cortical connections of the somatosensory fields of the lateral sulcus of macaques: evidence for a corticolimbic pathway for touch. *J Comp Neurol*, *252*(3), 323-347. doi:10.1002/cne.902520304
- Gallacchi, G., & Bader, R. (Eds.). (2005). *Schmerzkompandium : Schmerzen verstehen und behandeln ; 36 Tab* (2., neu bearb. u. aktual. Aufl. ed.). Stuttgart [u.a.]: Thieme.
- Geissner, E. (1995). [The Pain Perception Scale - a differentiated and change-sensitive scale for assessing chronic and acute pain]. *Rehabilitation (Stuttg)*, *34*(4), XXXV-XLIII.
- Geissner, E. (1996). *Die Schmerzempfindungs-Skala : (SES) ; Handanweisung*. Göttingen ; Bern ; Toronto ; Seattle: Hogrefe, Verl. für Psychologie.
- Ginzburg, K., Biran, I., Aryeh, I. G., Tsur, N., & Defrin, R. (2017). Pain Perception and Body Awareness Among Individuals With Borderline Personality Disorder. *J Pers Disord*, 1-18. doi:10.1521/pedi\_2017\_31\_316
- Goodin, B. R., Quinn, N. B., Kronfli, T., King, C. D., Page, G. G., Haythornthwaite, J. A., . . . McGuire, L. (2012). Experimental pain ratings and reactivity of cortisol and soluble tumor necrosis factor-alpha receptor II following a trial of hypnosis: results of a randomized controlled pilot study. *Pain Med*, *13*(1), 29-44. doi:10.1111/j.1526-4637.2011.01293.x
- Gordon, J. L., Rubinow, D. R., Thurston, R. C., Paulson, J., Schmidt, P. J., & Girdler, S. S. (2016). Cardiovascular, hemodynamic, neuroendocrine, and inflammatory markers in women with and without vasomotor symptoms. *Menopause*, *23*(11), 1189-1198. doi:10.1097/gme.0000000000000689

- 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.
- Greenstein, B., & Greenstein, A. (2000). The Special Senses. *Color Atlas of Neuroscience: Neuroanatomy and Neurophysiology Thieme Stuttgart· New York*, 250-253.
- Gunderson, J. G., Stout, R. L., McGlashan, T. H., Shea, M. T., Morey, L. C., Grilo, C. M., . . . Skodol, A. E. (2011). Ten-year course of borderline personality disorder: psychopathology and function from the Collaborative Longitudinal Personality Disorders study. *Arch Gen Psychiatry*, *68*(8), 827-837. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.37
- Guterstam, A., Bjornsdotter, M., Gentile, G., & Ehrsson, H. H. (2015). Posterior cingulate cortex integrates the senses of self-location and body ownership. *Curr Biol*, *25*(11), 1416-1425. doi:10.1016/j.cub.2015.03.059
- Hansen, N., Klein, T., Magerl, W., & Treede, R. D. (2007). Psychophysical evidence for long-term potentiation of C-fiber and Adelta-fiber pathways in humans by analysis of pain descriptors. *J Neurophysiol*, *97*(3), 2559-2563. doi:10.1152/jn.01125.2006
- Hart, N., McGowan, J., Minati, L., & Critchley, H. D. (2013). Emotional regulation and bodily sensation: interoceptive awareness is intact in borderline personality disorder. *J Pers Disord*, *27*(4), 506-518. doi:10.1521/pedi\_2012\_26\_049
- Hassabis, D., Kumaran, D., & Maguire, E. A. (2007). Using imagination to understand the neural basis of episodic memory. *J Neurosci*, *27*(52), 14365-14374. doi:10.1523/JNEUROSCI.4549-07.2007
- Häusel, H.-G. (2005). *Think Limbic! : Die Macht des Unbewussten verstehen und nutzen für Motivation, Marketing, Management*. Berlin: Haufe Lexware Verlag.
- Hayasaka, S., Peiffer, A. M., Hugenschmidt, C. E., & Laurienti, P. J. (2007). Power and sample size calculation for neuroimaging studies by non-central random field theory. *Neuroimage*, *37*(3), 721-730. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.06.009
- Heinrich, P. C., Haan, S., Hermanns, H. M., Müller-Newen, G., & Schaper, F. (2014). Mediatoren. In P. C. Heinrich, M. Müller, & L. Graeve (Eds.), *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie* (pp. 407-410). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Herpertz, S. C., Dietrich, T. M., Wenning, B., Krings, T., Erberich, S. G., Willmes, K., . . . Sass, H. (2001). Evidence of abnormal amygdala functioning in borderline personality disorder: a functional MRI study. *Biol Psychiatry*, *50*(4), 292-298.
- Hjermstad, M. J., Fayers, P. M., Haugen, D. F., Caraceni, A., Hanks, G. W., Loge, J. H., . . . Kaasa, S. (2011). Studies comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review. *J Pain Symptom Manage*, *41*(6), 1073-1093. doi:10.1016/j.jpainsymman.2010.08.016
- Holzel, B. K., Lazar, S. W., Gard, T., Schuman-Olivier, Z., Vago, D. R., & Ott, U. (2011). How Does Mindfulness Meditation Work? Proposing Mechanisms of Action From a Conceptual and Neural Perspective. *Perspect Psychol Sci*, *6*(6), 537-559. doi:10.1177/1745691611419671
- Hudson, A. J. (2000). Pain perception and response: central nervous system mechanisms. *Can J Neurol Sci*, *27*(1), 2-16.
- 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
- Irle, E., Lange, C., Weniger, G., & Sachsse, U. (2007). Size abnormalities of the superior parietal cortices are related to dissociation in borderline personality disorder. *Psychiatry Res*, 156(2), 139-149. doi:10.1016/j.psychres.2007.01.007
- Janak, P. H., & Tye, K. M. (2015). From circuits to behaviour in the amygdala. *Nature*, 517(7534), 284-292. doi:10.1038/nature14188
- Jerschke, S., Meixner, K., Richter, H., & Bohus, M. (1998). [The treatment history of patients with borderline personality disorder in the Republic of Germany]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 66(12), 545-552. doi:10.1055/s-2007-995297
- Jogems-Kosterman, B. J., de Knijff, D. W., Kusters, R., & van Hoof, J. J. (2007). Basal cortisol and DHEA levels in women with borderline personality disorder. *J Psychiatr Res*, 41(12), 1019-1026. doi:10.1016/j.jpsychires.2006.07.019
- Joiner, T. E., Jr. (2002). The trajectory of suicidal behavior over time. *Suicide Life Threat Behav*, 32(1), 33-41.
- Kahl, K. G., Bens, S., Ziegler, K., Rudolf, S., Dibbelt, L., Kordon, A., & Schweiger, U. (2006). Cortisol, the cortisol-dehydroepiandrosterone ratio, and pro-inflammatory cytokines in patients with current major depressive disorder comorbid with borderline personality disorder. *Biol Psychiatry*, 59(7), 667-671. doi:10.1016/j.biopsych.2005.08.001
- Kalisch, R., Wiech, K., Critchley, H. D., & Dolan, R. J. (2006). Levels of appraisal: a medial prefrontal role in high-level appraisal of emotional material. *Neuroimage*, 30(4), 1458-1466. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.11.011
- Kawamata, M., Takahashi, T., Kozuka, Y., Nawa, Y., Nishikawa, K., Narimatsu, E., . . . Namiki, A. (2002). Experimental incision-induced pain in human skin: effects of systemic lidocaine on flare formation and hyperalgesia. *Pain*, 100(1-2), 77-89.
- Kawamata, M., Watanabe, H., Nishikawa, K., Takahashi, T., Kozuka, Y., Kawamata, T., . . . Namiki, A. (2002). Different mechanisms of development and maintenance of experimental incision-induced hyperalgesia in human skin. *Anesthesiology*, 97(3), 550-559.
- Kelly, D. D. (1982). The role of endorphins in stress-induced analgesia. *Ann N Y Acad Sci*, 398, 260-271.
- Kemperman, I., Russ, M. J., Clark, W. C., Kakuma, T., Zanine, E., & Harrison, K. (1997). Pain assessment in self-injurious patients with borderline personality disorder using signal detection theory. *Psychiatry Res*, 70(3), 175-183.
- Kendler, K. S., Myers, J., & Reichborn-Kjennerud, T. (2011). Borderline personality disorder traits and their relationship with dimensions of normative personality: a web-based cohort and twin study. *Acta Psychiatr Scand*, 123(5), 349-359. doi:10.1111/j.1600-0447.2010.01653.x
- Kernberg, O. (1967). Borderline personality organization. *J Am Psychoanal Assoc*, 15(3), 641-685.
- Kipper-Galperin, M., Galilly, R., Danenberg, H. D., & Brenner, T. (1999). Dehydroepiandrosterone selectively inhibits production of tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 [correction of interlukin-6] in astrocytes. *Int J Dev Neurosci*, 17(8), 765-775.
- Kjaer, T. W., Nowak, M., & Lou, H. C. (2002). Reflective self-awareness and conscious states: PET evidence for a common midline parietofrontal core. *Neuroimage*, 17(2), 1080-1086.

- 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
- Klonsky, E. D. (2007). The functions of deliberate self-injury: a review of the evidence. *Clin Psychol Rev*, 27(2), 226-239. doi:10.1016/j.cpr.2006.08.002
- Klonsky, E. D., May, A. M., & Glenn, C. R. (2013). The relationship between nonsuicidal self-injury and attempted suicide: converging evidence from four samples. *J Abnorm Psychol*, 122(1), 231-237. doi:10.1037/a0030278
- Klonsky, E. D., & Olino, T. M. (2008). Identifying clinically distinct subgroups of self-injurers among young adults: a latent class analysis. *J Consult Clin Psychol*, 76(1), 22-27. doi:10.1037/0022-006X.76.1.22
- Kluetsch, R. C., Schmahl, C., Niedtfeld, I., Densmore, M., Calhoun, V. D., Daniels, J., . . . Lanius, R. A. (2012). Alterations in default mode network connectivity during pain processing in borderline personality disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 69(10), 993-1002. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2012.476
- Koenig, J., Kemp, A. H., Feeling, N. R., Thayer, J. F., & Kaess, M. (2016). Resting state vagal tone in borderline personality disorder: A meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 64, 18-26. doi:10.1016/j.pnpbp.2015.07.002
- 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
- Kohler, O., Krogh, J., Mors, O., & Benros, M. E. (2016). Inflammation in Depression and the Potential for Anti-Inflammatory Treatment. *Curr Neuropharmacol*, 14(7), 732-742.
- Kraus, A., Valerius, G., Seifritz, E., Ruf, M., Bremner, J. D., Bohus, M., & Schmahl, C. (2010). Script-driven imagery of self-injurious behavior in patients with borderline personality disorder: a pilot fMRI study. *Acta Psychiatr Scand*, 121(1), 41-51. doi:10.1111/j.1600-0447.2009.01417.x
- Krause-Utz, A., Veer, I. M., Rombouts, S. A., Bohus, M., Schmahl, C., & Elzinga, B. M. (2014). Amygdala and anterior cingulate resting-state functional connectivity in borderline personality disorder patients with a history of interpersonal trauma. *Psychol Med*, 44(13), 2889-2901. doi:10.1017/S0033291714000324
- Krause-Utz, A., Winter, D., Niedtfeld, I., & Schmahl, C. (2014). The latest neuroimaging findings in borderline personality disorder. *Curr Psychiatry Rep*, 16(3), 438. doi:10.1007/s11920-014-0438-z
- Krech, D. C., Richard S. (Hrsg.) (Ed.) (1992). *Grundlagen der Psychologie* (Studienausgabe ed.). Weinheim: Beltz Psychologie Verlagsunion.
- Lassen, N. A., & Ingvar, D. H. (1990). Brain regions involved in voluntary movements as revealed by radioisotopic mapping of CBF or CMR-glucose changes. *Rev Neurol (Paris)*, 146(10), 620-625.
- LeDoux, J. E. (2000). Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci*, 23, 155-184. doi:10.1146/annurev.neuro.23.1.155
- Lee, K. M., & Kim, Y. K. (2006). The role of IL-12 and TGF-beta1 in the pathophysiology of major depressive disorder. *Int Immunopharmacol*, 6(8), 1298-1304. doi:10.1016/j.intimp.2006.03.015
- Leibenluft, E., Gardner, D. L., & Cowdry, R. W. (1987). Special Feature the Inner Experience of the Borderline Self-Mutilator. *Journal of Personality Disorders*, 1(4), 317-324. doi:10.1521/pedi.1987.1.4.317
- Leknes, S., & Tracey, I. (2008). A common neurobiology for pain and pleasure. *Nat Rev Neurosci*, 9(4), 314-320. doi:10.1038/nrn2333

- Lieb, K., Zanarini, M. C., Schmahl, C., Linehan, M. M., & Bohus, M. (2004). Borderline personality disorder. *The Lancet*, 364(9432), 453-461. doi:10.1016/s0140-6736(04)16770-6
- Linehan, M. M. (1993). Dialectical behavior therapy for treatment of borderline personality disorder: implications for the treatment of substance abuse. *NIDA Res Monogr*, 137, 201-216.
- Linehan, M. M., Korslund, K. E., Harned, M. S., Gallop, R. J., Lungu, A., Neacsiu, A. D., . . . Murray-Gregory, A. M. (2015). Dialectical behavior therapy for high suicide risk in individuals with borderline personality disorder: a randomized clinical trial and component analysis. *JAMA Psychiatry*, 72(5), 475-482. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.3039
- Liotti, G., & Pasquini, P. (2000). Predictive factors for borderline personality disorder: patients' early traumatic experiences and losses suffered by the attachment figure. The Italian Group for the Study of Dissociation. *Acta Psychiatr Scand*, 102(4), 282-289.
- Loggia, M. L., Juneau, M., & Bushnell, M. C. (2011). Autonomic responses to heat pain: Heart rate, skin conductance, and their relation to verbal ratings and stimulus intensity. *Pain*, 152(3), 592-598. doi:10.1016/j.pain.2010.11.032
- Loranger, A. W., & Mombour, W. (Eds.). (1996). *IPDE : international personality disorder examination ; ICD-10 Modul* (Deutschspr. Ausg. / bearb. von W. Mombour ed.). Bern: Huber.
- Lorenz, J., Minoshima, S., & Casey, K. L. (2003). Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain*, 126(Pt 5), 1079-1091.
- 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. (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
- Maes, M. (1999). Major depression and activation of the inflammatory response system. *Adv Exp Med Biol*, 461, 25-46. doi:10.1007/978-0-585-37970-8\_2
- 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
- Maier-Hein, K. H., Brunner, R., Lutz, K., Henze, R., Parzer, P., Feigl, N., . . . Stieltjes, B. (2014). Disorder-specific white matter alterations in adolescent borderline personality disorder. *Biol Psychiatry*, 75(1), 81-88. doi:10.1016/j.biopsych.2013.03.031
- Malejko, K., Neff, D., Brown, R. C., Plener, P. L., Bonenberger, M., Abler, B., . . . Graf, H. (2018). Somatosensory Stimulus Intensity Encoding in Borderline Personality Disorder. *Front Psychol*, 9, 1853. doi:10.3389/fpsyg.2018.01853

- Malik, M., & Camm, A. J. (1993a). Components of heart rate variability--what they really mean and what we really measure. *Am J Cardiol*, *72*(11), 821-822.
- Malik, M., & Camm, A. J. (1993b). Heart rate variability: from facts to fancies. *J Am Coll Cardiol*, *22*(2), 566-568.
- Mancke, F., Bertsch, K., & Herpertz, S. C. (2015). Gender differences in aggression of borderline personality disorder. *Borderline Personal Disord Emot Dysregul*, *2*, 7. doi:10.1186/s40479-015-0028-7
- Martuzzi, R., van der Zwaag, W., Farthouat, J., Gruetter, R., & Blanke, O. (2014). Human finger somatotopy in areas 3b, 1, and 2: a 7T fMRI study using a natural stimulus. *Hum Brain Mapp*, *35*(1), 213-226. doi:10.1002/hbm.22172
- McCloskey, M. S., New, A. S., Siever, L. J., Goodman, M., Koenigsberg, H. W., Flory, J. D., & Coccaro, E. F. (2009). Evaluation of behavioral impulsivity and aggression tasks as endophenotypes for borderline personality disorder. *J Psychiatr Res*, *43*(12), 1036-1048. doi:10.1016/j.jpsychires.2009.01.002
- McCown, W., Galina, H., Johnson, J., DeSimone, P. A., & Posa, J. (1993). Borderline personality disorder and laboratory-induced cold pressor pain: Evidence of stress-induced analgesia. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, *15*(2), 87-95. doi:10.1007/bf00960610
- McGee, M. D. (1997). Cessation of self-mutilation in a patient with borderline personality disorder treated with naltrexone. *J Clin Psychiatry*, *58*(1), 32-33.
- Mehling, W. (2016). Differentiating attention styles and regulatory aspects of self-reported interoceptive sensibility. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, *371*(1708). doi:10.1098/rstb.2016.0013
- Mehling, W. E., Gopisetty, V., Daubenmier, J., Price, C. J., Hecht, F. M., & Stewart, A. (2009). Body awareness: construct and self-report measures. *PLoS One*, *4*(5), e5614. doi:10.1371/journal.pone.0005614
- Mehling, W. E., Price, C., Daubenmier, J. J., Acree, M., Bartmess, E., & Stewart, A. (2012). The Multidimensional Assessment of Interoceptive Awareness (MAIA). *PLoS One*, *7*(11), e48230. doi:10.1371/journal.pone.0048230
- Melzack, R. (1975). The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain*, *1*(3), 277-299.
- Melzack, R. (1987). The short-form McGill Pain Questionnaire. *Pain*, *30*(2), 191-197.
- Melzack, R., & Casey, K. L. (1968). Sensory, motivational and central control determinants of pain: a new conceptual model. *The skin senses*, *1*.
- Melzack, R., Coderre, T. J., Katz, J., & Vaccarino, A. L. (2001). Central neuroplasticity and pathological pain. *Ann N Y Acad Sci*, *933*, 157-174.
- Menon, V., & Uddin, L. Q. (2010). Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Struct Funct*, *214*(5-6), 655-667. doi:10.1007/s00429-010-0262-0
- Merskey, H. (1986). Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. 1-225.
- Merskey, H. (Ed.) (1994). *Classification of chronic pain : descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms* (2. ed. ed.). Seattle: IASP Pr.
- Meyer, P. W., Muller, L. E., Zastrow, A., Schmidinger, I., Bohus, M., Herpertz, S. C., & Bertsch, K. (2016). Heart rate variability in patients with post-traumatic stress disorder or borderline personality disorder: relationship to early life maltreatment. *J Neural Transm (Vienna)*, *123*(9), 1107-1118. doi:10.1007/s00702-016-1584-8
- Miller, G. E., Cohen, S., & Ritchey, A. K. (2002). Chronic psychological stress and the regulation of pro-inflammatory cytokines: a glucocorticoid-resistance model. *Health Psychol*, *21*(6), 531-541.

- Moghaddas, A., Dianatkhah, M., Ghaffari, S., & Ghaeli, P. (2017). The Potential Role of Naltrexone in Borderline Personality Disorder. *Iran J Psychiatry, 12*(2), 142-146.
- Mohan, H., Ryan, J., Whelan, B., & Wakai, A. (2010). The end of the line? The Visual Analogue Scale and Verbal Numerical Rating Scale as pain assessment tools in the emergency department. *Emerg Med J, 27*(5), 372-375. doi:10.1136/emj.2007.048611
- Muhtz, C., Rodriguez-Raecke, R., Hinkelmann, K., Moeller-Bertram, T., Kiefer, F., Wiedemann, K., . . . Otte, C. (2013). Cortisol response to experimental pain in patients with chronic low back pain and patients with major depression. *Pain Med, 14*(4), 498-503. doi:10.1111/j.1526-4637.2012.01514.x
- Muller, L. E., Schulz, A., Andermann, M., Gabel, A., Gescher, D. M., Spohn, A., . . . Bertsch, K. (2015). Cortical Representation of Afferent Bodily Signals in Borderline Personality Disorder: Neural Correlates and Relationship to Emotional Dysregulation. *JAMA Psychiatry, 72*(11), 1077-1086. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.1252
- Mumford, J. A., & Nichols, T. E. (2008). Power calculation for group fMRI studies accounting for arbitrary design and temporal autocorrelation. *Neuroimage, 39*(1), 261-268. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.07.061
- 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
- Neugebauer, V., Li, W., Bird, G. C., & Han, J. S. (2004). The amygdala and persistent pain. *Neuroscientist, 10*(3), 221-234. doi:10.1177/1073858403261077
- Niedtfeld, I., Kirsch, P., Schulze, L., Herpertz, S. C., Bohus, M., & Schmahl, C. (2012). Functional connectivity of pain-mediated affect regulation in Borderline Personality Disorder. *PLoS One, 7*(3), e33293. doi:10.1371/journal.pone.0033293
- 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
- Niedtfeld, I., Schulze, L., Kirsch, P., Herpertz, S. C., Bohus, M., & Schmahl, C. (2010). Affect regulation and pain in borderline personality disorder: a possible link to the understanding of self-injury. *Biol Psychiatry, 68*(4), 383-391. doi:10.1016/j.biopsych.2010.04.015
- Niedtfeld, I., Schulze, L., Krause-Utz, A., Demirakca, T., Bohus, M., & Schmahl, C. (2013). Voxel-based morphometry in women with borderline personality disorder with and without comorbid posttraumatic stress disorder. *PLoS One, 8*(6), e65824. doi:10.1371/journal.pone.0065824
- Nieuwenhuys, R. (2012). The insular cortex: a review. *Prog Brain Res, 195*, 123-163. doi:10.1016/B978-0-444-53860-4.00007-6
- Nock, M. K. (2010). Self-injury. *Annu Rev Clin Psychol, 6*, 339-363. doi:10.1146/annurev.clinpsy.121208.131258
- Nock, M. K., Joiner, T. E., Jr., Gordon, K. H., Lloyd-Richardson, E., & Prinstein, M. J. (2006). Non-suicidal self-injury among adolescents: diagnostic correlates and relation to suicide attempts. *Psychiatry Res, 144*(1), 65-72. doi:10.1016/j.psychres.2006.05.010

- Nock, M. K., & Kessler, R. C. (2006). Prevalence of and risk factors for suicide attempts versus suicide gestures: analysis of the National Comorbidity Survey. *J Abnorm Psychol*, *115*(3), 616-623. doi:10.1037/0021-843X.115.3.616
- O'Connor, M. F., Wellisch, D. K., Stanton, A. L., Eisenberger, N. I., Irwin, M. R., & Lieberman, M. D. (2008). Craving love? Enduring grief activates brain's reward center. *Neuroimage*, *42*(2), 969-972. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.04.256
- O'Neill, A., D'Souza, A., Carballedo, A., Joseph, S., Kerskens, C., & Frodl, T. (2013). Magnetic resonance imaging in patients with borderline personality disorder: a study of volumetric abnormalities. *Psychiatry Res*, *213*(1), 1-10. doi:10.1016/j.pscychresns.2013.02.006
- Oglodek, E. A., Szota, A. M., Just, M. J., Szromek, A. R., & Araszkievicz, A. (2016). A study of chemokines, chemokine receptors and interleukin-6 in patients with panic disorder, personality disorders and their co-morbidity. *Pharmacol Rep*, *68*(4), 756-763. doi:10.1016/j.pharep.2016.03.017
- Oglodek, E. A., Szota, A. M., Mos, D. M., Araszkievicz, A., & Szromek, A. R. (2015). Serum concentrations of chemokines (CCL-5 and CXCL-12), chemokine receptors (CCR-5 and CXCR-4), and IL-6 in patients with posttraumatic stress disorder and avoidant personality disorder. *Pharmacol Rep*, *67*(6), 1251-1258. doi:10.1016/j.pharep.2015.05.023
- Osuch, E. A., Noll, J. G., & Putnam, F. W. (1999). The motivations for self-injury in psychiatric inpatients. *Psychiatry*, *62*(4), 334-346.
- Pavony, M. T., & Lenzenweger, M. F. (2013). Somatosensory processing and borderline personality disorder features: a signal detection analysis of proprioception and exteroceptive sensitivity. *J Pers Disord*, *27*(2), 208-221. doi:10.1521/pedi.2013.27.2.208
- 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
- Peyron, R., Garcia-Larrea, L., Gregoire, M. C., Costes, N., Convers, P., Lavenne, F., . . . Laurent, B. (1999). Haemodynamic brain responses to acute pain in humans: sensory and attentional networks. *Brain*, *122* ( Pt 9), 1765-1780.
- Peyron, R., Kupers, R., Jehl, J. L., Garcia-Larrea, L., Convers, P., Barral, F. G., & Laurent, B. (2007). Central representation of the RIII flexion reflex associated with overt motor reaction: an fMRI study. *Neurophysiol Clin*, *37*(4), 249-259. doi:10.1016/j.neucli.2007.07.002
- 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.
- Plaghki, L., & Mouraux, A. (2003). How do we selectively activate skin nociceptors with a high power infrared laser? Physiology and biophysics of laser stimulation. *Neurophysiol Clin*, *33*(6), 269-277.
- Plener, P. L., Kapusta, N. D., Brunner, R., & Kaess, M. (2014). [Non-Suicidal Self-Injury (NSSI) and Suicidal Behavior Disorder in the DSM-5]. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother*, *42*(6), 405-411; quiz 412-403. doi:10.1024/1422-4917/a000319
- Ploghaus, A., Narain, C., Beckmann, C. F., Clare, S., Bantick, S., Wise, R., . . . Tracey, I. (2001). Exacerbation of pain by anxiety is associated with activity in a hippocampal network. *J Neurosci*, *21*(24), 9896-9903.
- Pogatzki-Zahn, E. M., Wagner, C., Meinhardt-Renner, A., Burgmer, M., Beste, C., Zahn, P. K., & Pfliderer, B. (2010). Coding of incisional pain in the brain: a

- functional magnetic resonance imaging study in human volunteers. *Anesthesiology*, 112(2), 406-417. doi:10.1097/ALN.0b013e3181ca4c82
- Porges, S. W. (1995). Orienting in a defensive world: mammalian modifications of our evolutionary heritage. A Polyvagal Theory. *Psychophysiology*, 32(4), 301-318.
- Porges, S. W. (2007). The polyvagal perspective. *Biol Psychol*, 74(2), 116-143. doi:10.1016/j.biopsycho.2006.06.009
- Porro, C. A., Baraldi, P., Pagnoni, G., Serafini, M., Facchin, P., Maieron, M., & Nichelli, P. (2002). Does anticipation of pain affect cortical nociceptive systems? *J Neurosci*, 22(8), 3206-3214. doi:20026310
- Prossin, A. R., Love, T. M., Koeppe, R. A., Zubieta, J. K., & Silk, K. R. (2010). Dysregulation of regional endogenous opioid function in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry*, 167(8), 925-933. doi:10.1176/appi.ajp.2010.09091348
- Reichert, P., Wiemer, J., Gerdes, A. B. M., Schulz, S. M., Pauli, P., & Wieser, M. J. (2017). Anxious anticipation and pain: the influence of instructed vs conditioned threat on pain. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 12(4), 544-554. doi:10.1093/scan/nsw181
- 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
- Reitz, S., Krause-Utz, A., Pogatzki-Zahn, E. M., Ebner-Priemer, U., Bohus, M., & Schmahl, C. (2012). Stress regulation and incision in borderline personality disorder--a pilot study modeling cutting behavior. *J Pers Disord*, 26(4), 605-615. doi:10.1521/pedi.2012.26.4.605
- Ripoll, L. H. (2013). Psychopharmacologic treatment of borderline personality disorder. *Dialogues Clin Neurosci*, 15(2), 213-224.
- Rodrigues, E., Wenzel, A., Ribeiro, M. P., Quarantini, L. C., Miranda-Scippa, A., de Sena, E. P., & de Oliveira, I. R. (2011). Hippocampal volume in borderline personality disorder with and without comorbid posttraumatic stress disorder: a meta-analysis. *Eur Psychiatry*, 26(7), 452-456. doi:10.1016/j.eurpsy.2010.07.005
- Rolke, R., Baron, R., Maier, C., Tolle, T. R., Treede, R. D., Beyer, A., . . . Wasserka, B. (2006a). 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
- Roth-Deri, I., Green-Sadan, T., & Yadid, G. (2008). Beta-endorphin and drug-induced reward and reinforcement. *Prog Neurobiol*, 86(1), 1-21. doi:10.1016/j.pneurobio.2008.06.003
- Ruocco, A. C., Amirthavasagam, S., & Zakzanis, K. K. (2012). Amygdala and hippocampal volume reductions as candidate endophenotypes for borderline personality disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Psychiatry Res*, 201(3), 245-252. doi:10.1016/j.psychres.2012.02.012
- Russ, M. J., Campbell, S. S., Kakuma, T., Harrison, K., & Zanine, E. (1999). EEG theta activity and pain insensitivity in self-injurious borderline patients. *Psychiatry Res*, 89(3), 201-214.
- Russ, M. J., Roth, S. D., Kakuma, T., Harrison, K., & Hull, J. W. (1994). Pain perception in self-injurious borderline patients: naloxone effects. *Biol Psychiatry*, 35(3), 207-209.

- Russ, M. J., Roth, S. D., Lerman, A., Kakuma, T., Harrison, K., Shindlecker, R. D., . . . Mattis, S. (1992). Pain perception in self-injurious patients with borderline personality disorder. *Biol Psychiatry*, *32*(6), 501-511.
- Sacher, J., Neumann, J., Funfstuck, T., Soliman, A., Villringer, A., & Schroeter, M. L. (2012). Mapping the depressed brain: a meta-analysis of structural and functional alterations in major depressive disorder. *J Affect Disord*, *140*(2), 142-148. doi:10.1016/j.jad.2011.08.001
- Sandman, C. A., & Hetrick, W. P. (1995). Opiate mechanisms in self-injury. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, *1*(2), 130-136. doi:10.1002/mrdd.1410010209
- Sansone, R. A., Pole, M., Dakroub, H., & Butler, M. (2006). Childhood trauma, borderline personality symptomatology, and psychophysiological and pain disorders in adulthood. *Psychosomatics*, *47*(2), 158-162. doi:10.1176/appi.psy.47.2.158
- Sansone, R. A., Whitecar, P., & Wiederman, M. W. (2008). The prevalence of borderline personality among buprenorphine patients. *Int J Psychiatry Med*, *38*(2), 217-226. doi:10.2190/PM.38.2.h
- Scheiderer, E. M., Wood, P. K., & Trull, T. J. (2015). The comorbidity of borderline personality disorder and posttraumatic stress disorder: revisiting the prevalence and associations in a general population sample. *Borderline Personal Disord Emot Dysregul*, *2*, 11. doi:10.1186/s40479-015-0032-y
- Scherpiet, S., Bruhl, A. B., Opialla, S., Roth, L., Jancke, L., & Herwig, U. (2014). Altered emotion processing circuits during the anticipation of emotional stimuli in women with borderline personality disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, *264*(1), 45-60. doi:10.1007/s00406-013-0444-x
- Schloss, N., Shabes, P., Kuniss, S., Willis, F., Treede, R. D., Schmahl, C., & Baumgartner, U. (2019). Differential perception of sharp pain in patients with borderline personality disorder. *Eur J Pain*, *23*(8), 1448-1463. doi:10.1002/ejp.1411
- Schmahl, C., & Baumgartner, U. (2015). Pain in Borderline Personality Disorder. *Mod Trends Pharmacopsychiatri*, *30*, 166-175. doi:10.1159/000435940
- 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., & Bremner, J. D. (2006). Neuroimaging in borderline personality disorder. *J Psychiatr Res*, *40*(5), 419-427. doi:10.1016/j.jpsychires.2005.08.011
- 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., Kleindienst, N., Limberger, M., Ludascher, P., Mauchnik, J., Deibler, P., . . . Bohus, M. (2012). Evaluation of naltrexone for dissociative symptoms in borderline personality disorder. *Int Clin Psychopharmacol*, *27*(1), 61-68. doi:10.1097/YIC.0b013e32834d0e50
- Schmidt, R. F., Lang, F., & Heckmann, M. (2011). *Physiologie des Menschen : mit Pathophysiologie* (31., überarbeitete und aktualisierte Auflage ed.). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Schroeder, S. R., Oster-Granite, M. L., Berkson, G., Bodfish, J. W., Breese, G. R., Cataldo, M. F., . . . Wong, D. F. (2001). Self-injurious behavior: gene-brain-

- behavior relationships. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 7(1), 3-12. doi:10.1002/1098-2779(200102)7:1<3::AID-MRDD1002>3.0.CO;2-#
- Schulz, E., Tiemann, L., Schuster, T., Gross, J., & Ploner, M. (2011). Neurophysiological coding of traits and states in the perception of pain. *Cereb Cortex*, 21(10), 2408-2414. doi:10.1093/cercor/bhr027
- Schulze, L., Schulze, A., Renneberg, B., Schmahl, C., & Niedtfeld, I. (2018). Neural Correlates of Affective Disturbances: A Comparative Meta-analysis of Negative Affect Processing in Borderline Personality Disorder, Major Depressive Disorder, and Posttraumatic Stress Disorder. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. doi:10.1016/j.bpsc.2018.11.004
- 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
- Shearer, S. L. (1994). Phenomenology of self-injury among inpatient women with borderline personality disorder. *J Nerv Ment Dis*, 182(9), 524-526.
- Shields, S. A., Mallory, M. E., & Simon, A. (1989). The Body Awareness Questionnaire: Reliability and Validity. *Journal of Personality Assessment*, 53(4), 802-815. doi:10.1207/s15327752jpa5304\_16
- Shiozawa, P., Silva, M. E., Carvalho, T. C., Cordeiro, Q., Brunoni, A. R., & Fregni, F. (2014). Transcutaneous vagus and trigeminal nerve stimulation for neuropsychiatric disorders: a systematic review. *Arq Neuropsiquiatr*, 72(7), 542-547.
- Simons, L. E., Moulton, E. A., Linnman, C., Carpino, E., Becerra, L., & Borsook, D. (2014). The human amygdala and pain: evidence from neuroimaging. *Hum Brain Mapp*, 35(2), 527-538. doi:10.1002/hbm.22199
- 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., Pfohl, B., Widiger, T. A., Livesley, W. J., & Siever, L. J. (2002). The borderline diagnosis I: psychopathology, comorbidity, and personality structure. *Biol Psychiatry*, 51(12), 936-950.
- Slugg, R. M., Campbell, J. N., & Meyer, R. A. (2004). The population response of A- and C-fiber nociceptors in monkey encodes high-intensity mechanical stimuli. *J Neurosci*, 24(19), 4649-4656. doi:10.1523/JNEUROSCI.0701-04.2004
- Smith, E. S., & Lewin, G. R. (2009). Nociceptors: a phylogenetic view. *J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol*, 195(12), 1089-1106. doi:10.1007/s00359-009-0482-z
- Soler, J., Vega, D., Feliu-Soler, A., Trujols, J., Soto, A., Elices, M., . . . Pascual, J. C. (2013). Validation of the Spanish version of the Borderline Symptom List, short form (BSL-23). *BMC Psychiatry*, 13, 139. doi:10.1186/1471-244x-13-139
- Sommer, C., & Kress, M. (2004). Recent findings on how proinflammatory cytokines cause pain: peripheral mechanisms in inflammatory and neuropathic hyperalgesia. *Neurosci Lett*, 361(1-3), 184-187. doi:10.1016/j.neulet.2003.12.007
- Stanley, B., Gameroff, M. J., Michalsen, V., & Mann, J. J. (2001). Are suicide attempters who self-mutilate a unique population? *Am J Psychiatry*, 158(3), 427-432. doi:10.1176/appi.ajp.158.3.427
- Stiglmayr, C., Schmahl, C., Bremner, J. D., Bohus, M., & Ebner-Priemer, U. (2009). Development and psychometric characteristics of the DSS-4 as a short instrument to assess dissociative experience during neuropsychological experiments. *Psychopathology*, 42(6), 370-374. doi:10.1159/000236908

- Stiglmayr, C. E., Grathwol, T., Linehan, M. M., Ihorst, G., Fahrenberg, J., & Bohus, M. (2005). Aversive tension in patients with borderline personality disorder: a computer-based controlled field study. *Acta Psychiatr Scand*, *111*(5), 372-379. doi:10.1111/j.1600-0447.2004.00466.x
- Stoffers, J. M., Vollm, B. A., Rucker, G., Timmer, A., Huband, N., & Lieb, K. (2012). Psychological therapies for people with borderline personality disorder. *Cochrane Database Syst Rev*, *8*, CD005652. doi:10.1002/14651858.CD005652.pub2
- Suarez, E. C., Lewis, J. G., Krishnan, R. R., & Young, K. H. (2004). Enhanced expression of cytokines and chemokines by blood monocytes to in vitro lipopolysaccharide stimulation are associated with hostility and severity of depressive symptoms in healthy women. *Psychoneuroendocrinology*, *29*(9), 1119-1128. doi:10.1016/j.psyneuen.2004.01.002
- Suyemoto, K. L. (1998). The functions of self-mutilation. *Clin Psychol Rev*, *18*(5), 531-554.
- Tarkka, I. M., & Treede, R. D. (1993). Equivalent electrical source analysis of pain-related somatosensory evoked potentials elicited by a CO<sub>2</sub> laser. *J Clin Neurophysiol*, *10*(4), 513-519.
- Tebartz van Elst, L., Hesslinger, B., Thiel, T., Geiger, E., Haegele, K., Lemieux, L., . . . Ebert, D. (2003). Frontolimbic brain abnormalities in patients with borderline personality disorder: a volumetric magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*, *54*(2), 163-171.
- Thayer, J. F., & Lane, R. D. (2000). A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. *J Affect Disord*, *61*(3), 201-216.
- Thayer, J. F., & Sternberg, E. (2006). Beyond heart rate variability: vagal regulation of allostatic systems. *Ann N Y Acad Sci*, *1088*, 361-372. doi:10.1196/annals.1366.014
- Thompson, T., Hackenberg, T., Cerutti, D., Baker, D., & Axtell, S. (1994). Opioid antagonist effects on self-injury in adults with mental retardation: response form and location as determinants of medication effects. *Am J Ment Retard*, *99*(1), 85-102.
- Tiefenbacher, S., Novak, M. A., Lutz, C. K., & Meyer, J. S. (2005). The physiology and neurochemistry of self-injurious behavior: a nonhuman primate model. *Front Biosci*, *10*, 1-11.
- Toichi, M., Sugiura, T., Murai, T., & Sengoku, A. (1997). A new method of assessing cardiac autonomic function and its comparison with spectral analysis and coefficient of variation of R-R interval. *J Auton Nerv Syst*, *62*(1-2), 79-84.
- Tomko, R. L., Trull, T. J., Wood, P. K., & Sher, K. J. (2014). Characteristics of borderline personality disorder in a community sample: comorbidity, treatment utilization, and general functioning. *J Pers Disord*, *28*(5), 734-750. doi:10.1521/pedi\_2012\_26\_093
- Torgersen, S., Lygren, S., Oien, P. A., Skre, I., Onstad, S., Edvardsen, J., . . . Kringlen, E. (2000). A twin study of personality disorders. *Compr Psychiatry*, *41*(6), 416-425. doi:10.1053/comp.2000.16560
- Tracey, I. (2008). Imaging pain. *Br J Anaesth*, *101*(1), 32-39. doi:10.1093/bja/aen102
- Treede, R.-D., Lorenz, J., & Baumgärtner, U. (2003). Clinical usefulness of laser-evoked potentials. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, *33*(6), 303-314. doi:10.1016/j.neucli.2003.10.009
- Treede, R. D., Kenshalo, D. R., Gracely, R. H., & Jones, A. K. (1999). The cortical representation of pain. *Pain*, *79*(2-3), 105-111.

- Tucker, P., Ruwe, W. D., Masters, B., Parker, D. E., Hossain, A., Trautman, R. P., & Wyatt, D. B. (2004). Neuroimmune and cortisol changes in selective serotonin reuptake inhibitor and placebo treatment of chronic posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*, *56*(2), 121-128. doi:10.1016/j.biopsych.2004.03.009
- Wager, T. D., Rilling, J. K., Smith, E. E., Sokolik, A., Casey, K. L., Davidson, R. J., . . . Cohen, J. D. (2004). Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. *Science*, *303*(5661), 1162-1167. doi:10.1126/science.1093065
- Weibel, S., Nicasastro, R., Prada, P., Cole, P., Rufenacht, E., Pham, E., . . . Perroud, N. (2018). Screening for attention-deficit/hyperactivity disorder in borderline personality disorder. *J Affect Disord*, *226*, 85-91. doi:10.1016/j.jad.2017.09.027
- Weinberg, A., Klonsky, E. D., & Hajcak, G. (2009). Autonomic impairment in borderline personality disorder: a laboratory investigation. *Brain Cogn*, *71*(3), 279-286. doi:10.1016/j.bandc.2009.07.014
- Westling, S., Ahren, B., Traskman-Bendz, L., & Brundin, L. (2011). Increased IL-1beta reactivity upon a glucose challenge in patients with deliberate self-harm. *Acta Psychiatr Scand*, *124*(4), 301-306. doi:10.1111/j.1600-0447.2011.01734.x
- Wiech, K., Lin, C. S., Brodersen, K. H., Bingel, U., Ploner, M., & Tracey, I. (2010). Anterior insula integrates information about salience into perceptual decisions about pain. *J Neurosci*, *30*(48), 16324-16331. doi:10.1523/JNEUROSCI.2087-10.2010
- Williamson, A., & Hoggart, B. (2005). Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *J Clin Nurs*, *14*(7), 798-804. doi:10.1111/j.1365-2702.2005.01121.x
- 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
- Winsper, C., Lereya, S. T., Marwaha, S., Thompson, A., Eyden, J., & Singh, S. P. (2015). The aetiological and psychopathological validity of borderline personality disorder in youth: A systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev*, *44*, 13-24. doi:10.1016/j.cpr.2015.12.001
- Woolf, C. J. (2004). Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med*, *140*(6), 441-451.
- Yang, Z., Jackson, T., & Huang, C. (2016). Neural Activation during Anticipation of Near Pain-Threshold Stimulation among the Pain-Fearful. *Front Neurosci*, *10*, 342. doi:10.3389/fnins.2016.00342
- Yen, C. T., & Lu, P. L. (2013). Thalamus and pain. *Acta Anaesthesiol Taiwan*, *51*(2), 73-80. doi:10.1016/j.aat.2013.06.011
- 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
- Zanarini, M. C., Frankenburg, F. R., Reich, D. B., Silk, K. R., Hudson, J. I., & McSweeney, L. B. (2007). The subsyndromal phenomenology of borderline personality disorder: a 10-year follow-up study. *Am J Psychiatry*, *164*(6), 929-935. doi:10.1176/ajp.2007.164.6.929
- Zanarini, M. C., Frankenburg, F. R., Weingeroff, J. L., Reich, D. B., Fitzmaurice, G. M., & Weiss, R. D. (2011). The course of substance use disorders in patients with borderline personality disorder and Axis II comparison subjects: a 10-year

- follow-up study. *Addiction*, 106(2), 342-348. doi:10.1111/j.1360-0443.2010.03176.x
- Zanarini, M. C., Yong, L., Frankenburg, F. R., Hennen, J., Reich, D. B., Marino, M. F., & Vujanovic, A. A. (2002). Severity of reported childhood sexual abuse and its relationship to severity of borderline psychopathology and psychosocial impairment among borderline inpatients. *J Nerv Ment Dis*, 190(6), 381-387.
- Zhang, J. H., & Huang, Y. G. (2006). The immune system: a new look at pain. *Chin Med J (Engl)*, 119(11), 930-938.
- Zhou, X., Fragala, M. S., McElhaney, J. E., & Kuchel, G. A. (2010). Conceptual and methodological issues relevant to cytokine and inflammatory marker measurements in clinical research. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 13(5), 541-547. doi:10.1097/MCO.0b013e32833cf3bc
- Zhu, G., Yin, Y., Xiao, C. L., Mao, R. J., Shi, B. H., Jie, Y., & Wang, Z. W. (2015). Serum DHEAS levels are associated with the development of depression. *Psychiatry Res*, 229(1-2), 447-453. doi:10.1016/j.psychres.2015.05.093
- Zlotnick, C., Mattia, J. I., & Zimmerman, M. (1999). Clinical correlates of self-mutilation in a sample of general psychiatric patients. *J Nerv Ment Dis*, 187(5), 296-301.

### **Eigene Veröffentlichungen**

- Schloss, N., Shabes, P., Kuniss, S., Willis, F., Treede, R. D., Schmahl, C., & Baumgartner, U. (2019). Differential perception of sharp pain in patients with borderline personality disorder. *Eur J Pain*, 23(8), 1448-1463. doi:10.1002/ejp.1411
- 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
- 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

## 7 TABELLARISCHER ANHANG

- 1.-3.: Fragebögen: DSS-4; SES-Schmerzfragebogen, NRS-Schmerzfragebogen,  
 4.: SPM contrast manager Abbildung

### 1. DSS-4

#### **DSS - 4**

Im Folgenden finden Sie einige Aussagen zu Empfindungen, die Menschen mitunter bei sich beobachten. Bitte geben Sie jeweils an, wie stark diese Empfindungen bei Ihnen in diesem Moment sind. Wenn Sie "0" angeben, bedeutet dies, daß Sie diese Empfindung gerade nicht beobachtet haben, "9" bedeutet, daß Sie diese Empfindung sehr stark haben.

**Kommt es über das Ausfüllen des Fragebogens zu einer Veränderung Ihres Empfindens, geben Sie bitte den Zustand an, wie er unmittelbar vor dem Ausfüllen des Fragebogens war.**

Bevor Sie mit der Beantwortung der Fragen beginnen, geben Sie bitte an, wie stark Ihre unangenehme innere Spannung in diesem Moment ist.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

In diesem Moment ....

1. habe ich die Empfindung, als ob mein Körper nicht zu mir gehört.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

2. habe ich Probleme richtig zu hören, z.B. höre ich die Geräusche um mich herum, als ob sie von weit weg kommen.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

3. habe ich die Empfindung, andere Menschen oder andere Dinge oder die Welt um mich herum seien nicht wirklich.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

4. habe ich die Empfindung, daß mein Körper oder einzelne Teile davon unempfindlich gegenüber körperlichen Schmerzen sind.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

2. SES-Schmerzfragebogen:

**SES - Schmerzfragebogen (mod. KFO-IP6)**

Die nachfolgenden Aussagen beschreiben die durch den Reiz ausgelöste Schmerzempfindung genauer. Bitte geben Sie bei jeder Aussage an, inwieweit die vorgegebene Empfindung für den Ihnen applizierten Schmerzreiz zutrifft.

Sie haben bei jeder Aussage 4 Antwortmöglichkeiten:

4 = trifft genau zu      3 = trifft weitgehend zu      2 = trifft ein wenig zu      1 = trifft nicht zu

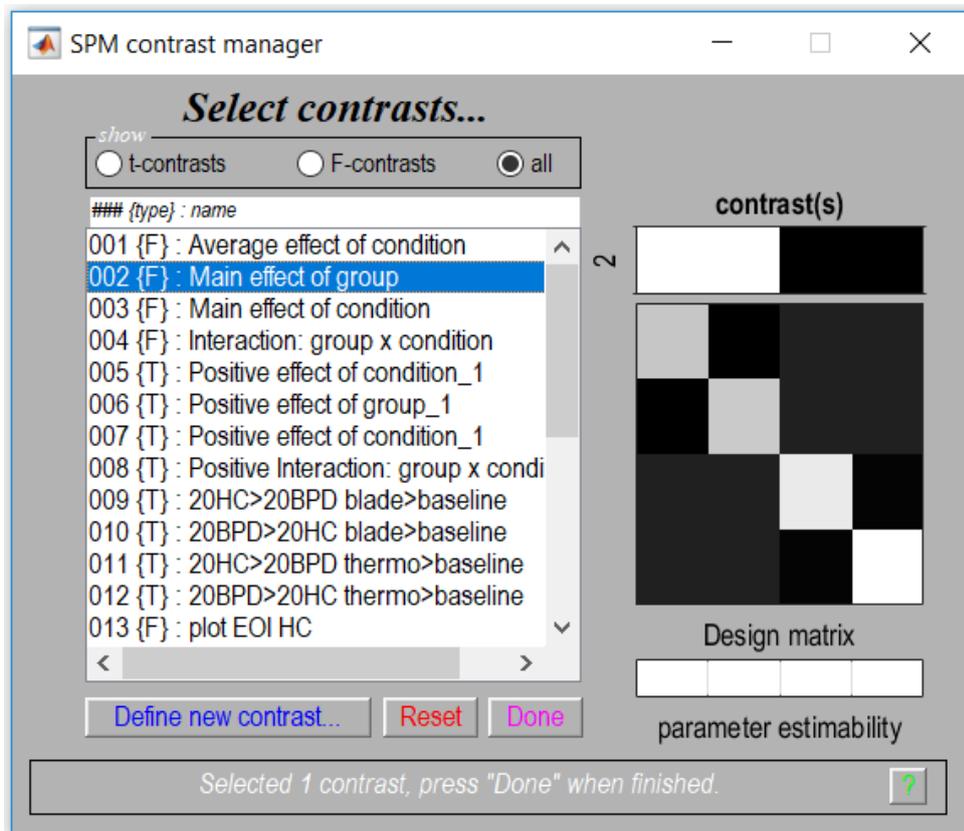
Beurteilen Sie den Schmerz so, wie sie ihn zum Zeitpunkt der Applikation empfunden haben. Bitte machen Sie in jeder Zeile ein Kreuz und lassen Sie bei der Beantwortung keine Aussage aus.

	trifft genau zu	trifft weitgehend zu	trifft ein wenig zu	trifft nicht zu
ich empfand den Schmerz als quälend.....	④	③	②	①
ich empfand den Schmerz als grausam.....	④	③	②	①
ich empfand den Schmerz als erschöpfend.....	④	③	②	①
ich empfand den Schmerz als heftig.....	④	③	②	①
ich empfand den Schmerz als mörderisch.....	④	③	②	①
ich empfand den Schmerz als elend.....	④	③	②	①
ich empfand den Schmerz als schauerhaft.....	④	③	②	①
ich empfand den Schmerz als scheußlich.....	④	③	②	①
ich empfand den Schmerz als schwer.....	④	③	②	①
ich empfand den Schmerz als entnervend.....	④	③	②	①
ich empfand den Schmerz als marternd.....	④	③	②	①
ich empfand den Schmerz als furchtbar.....	④	③	②	①
ich empfand den Schmerz als unerträglich.....	④	③	②	①
ich empfand den Schmerz als lähmend.....	④	③	②	①
ich empfand den Schmerz als schneidend.....	④	③	②	①
ich empfand den Schmerz als klopfend.....	④	③	②	①
ich empfand den Schmerz als brennend.....	④	③	②	①
ich empfand den Schmerz als reißend.....	④	③	②	①
ich empfand den Schmerz als pochend.....	④	③	②	①
ich empfand den Schmerz als glühend.....	④	③	②	①
ich empfand den Schmerz als stechend.....	④	③	②	①
ich empfand den Schmerz als hämmernd.....	④	③	②	①
ich empfand den Schmerz als heiß.....	④	③	②	①
ich empfand den Schmerz als durchstoßend.....	④	③	②	①
ich empfand den Schmerz als dumpf.....	④	③	②	①
ich empfand den Schmerz als drückend.....	④	③	②	①
ich empfand den Schmerz als ziehend.....	④	③	②	①
ich empfand den Schmerz als pulsierend.....	④	③	②	①

3. NRS-Schmerzfragebogen:

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

4. Beispielhafte Darstellung des Kontrastmanagers bei SPM 8 für die Berechnung des Haupteffektes „Gruppe“; Englisch:



## 8 LEBENS LAUF

### PERSONALIEN

Name und Vorname: Schloss, Natalie  
Geburtsdatum: 03.08.1989  
Geburtsort: Heidelberg  
Familienstand: ledig  
Vater: Patrick Schloss  
Mutter: Ursula Schloss geb. Reiter

### SCHULISCHER WERDEGANG

1996 – 1999 August-Gräser Grundschule, Frankfurt  
1999 – 2000 Brüder-Grimm-Schule, Mannheim  
2000 – 2009 Liselotte-Gymnasium, Mannheim  
22.06.2009 Abitur

### UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS2010/11 Beginn des Studiums der Humanmedizin  
an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität  
Heidelberg  
04.09.2012 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M1)  
2012 – 2017 Hauptstudium  
15.10.2015 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M2)  
18.05.2017 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M3)

## 9 DANKSAGUNG

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Ulf Baumgärtner ganz herzlich danken. Ich verdanke ihm das spannende Thema dieser Arbeit, die hervorragende und professionelle Betreuung durch alle Phasen dieser Dissertation, seine Geduld, die stets weiterhelfenden Ratschläge und Korrekturen und seine jederzeitige Ansprechbarkeit. Besonders bedanken möchte ich mich für das in mich gesetzte Vertrauen und die einzigartige Chance unter solch guten Bedingungen wissenschaftlich zu arbeiten.

Weiterer Dank gilt allen Teilnehmern unserer Arbeitsgruppe: Herrn Prof. Dr. Christian Schmahl danke ich für die hervorragende Leitung dieser Projekte gemeinsam mit Prof. Dr. Ulf Baumgärtner, Prof. Dr. Rolf-Detlef Treede und Prof. Dr. Gabriele Ende sowie für die regelmäßigen Treffen, bei denen sie immer motivierende Hilfestellungen gaben. Ebenfalls danke ich Frau Polina Shabes für die Erhebung und das Teilen der Schmerzdaten der gesunden Probandinnen sowie für die kollegiale und freundschaftliche Kooperation. Frau Dr. Franziska Willis, Dr. Janina Naoum, Sarah Kuniss und Margot Thiacourt möchte ich ganz besonders für den regen Austausch und die motivierenden Gespräche danken.

Mein besonderer Dank gilt auch Frau Gunilla Oberthür für die Unterstützung und Durchführung bei den fMRT-Messungen und die stets motivierende gute Laune. Danke auch an Dr. Sandra Kamping, Dr. Traute Demirakca und PD Dr. Inga Niedtfeld für ihre Hilfestellungen bei der Einarbeitung in SPM sowie Beratung bei der Auswertung der fMRT-Daten.

Ein ganz besonderer Dank geht an das gesamte Team des Graduiertenprogramms der Klinischen Forschergruppe (KFO 256) für die regelmäßigen spannenden und informativen Seminare, Journal Clubs, Progress Reports sowie für die Möglichkeiten, sich wissenschaftlich auf Kongressen fortzubilden und die schöne gemeinsame Zeit auf diesen. Zusätzlich möchte ich mich bei allen Patientinnen bedanken, die an dieser Studie teilgenommen haben.

Danke auch an meine Familie - an meine Schwester, Eltern, Großeltern und meinen Onkel, die mich bei allem immer unterstützt haben - sowie an meine beste Freundin Sarah Uhrig und hier auch nochmal an meinen Vater für die Durchsicht dieser Arbeit und ihre kritischen Betrachtungen und differenzierten Anmerkungen.

Danke zuletzt an Karim Baraghith für seine liebevolle und einzigartige Unterstützung.