

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

(Prof. Dr. med. J. Wiltfang)

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

„Stellenwert des Opioidantagonisten Naltrexon bei stationär
behandelten Borderline-Patienten“

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der

Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Miriam Meiser

aus

Göttingen

Göttingen 2016

Dekan:	Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer
I. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. B. Bandelow
II. Berichterstatter/in:	Prof. Dr. T. Friede
III. Berichterstatter/in:	Prof. Dr. J. Brockmüller
Tag der mündlichen Prüfung:	05.10.2016

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Persönlichkeitsstörung – was ist das?.....	1
1.2 Borderline-Persönlichkeitsstörung	4
1.2.1 Historische Begrifflichkeit	4
1.2.2 Diagnostik der BPS	5
1.2.3 Definition der Störung	5
1.2.4 Klinische Symptomatik	7
1.2.5 Epidemiologie und Soziodemographie.....	8
1.2.6 Ätiologie.....	8
1.2.7 Behandlung.....	16
1.2.8 Verlauf und Prognose der Borderline-Störung	21
1.3 Fragestellung	22
2. Materialien und Methoden	23
2.1 Auswahl der eingeschlossenen Fälle	23
2.2 Untersuchte Variablen.....	23
2.3 Statistik.....	26
3. Ergebnisse	27
3.1 Soziodemographische Daten	27
3.2 Komorbiditäten.....	29
3.2.1 Psychiatrische Komorbiditäten.....	29
3.2.2 Sonstige Komorbiditäten	29
3.3 Familienanamnese	29
3.4 Suizidversuche in der Vorgeschichte	30
3.5 Ambulante Therapie und stationäre Voraufenthalte.....	31
3.6 Medikamentöse Behandlung während des stationären Aufenthaltes	31
3.6.1 Medikamentengabe.....	31
3.6.2 Einteilung nach Medikamentengruppen	36
3.6.3 Naltrexongabe in verschiedenen Dosierungen	37
3.7 Bivariate Analysen	37
3.7.1 Vier-Felder-Tafel.....	37
3.7.2 Fisher’s Exact Test	38
3.7.3 Zweistichproben- T-Test Naltrexongabe ja/nein X Besserung	38
3.7.4 Zweistichproben-T-Test Naltrexongabe (höhere Dosis) X Besserung Symptomatik	38
3.7.5 Zweistichproben-T-Test Naltrexongabe (niedrigere Dosis) X Besserung Symptomatik	38
3.7.6 Zusammenfassung bivariate Analysen	39

3.8 Multivariate Analysen	39
3.8.1 Modell 1	39
3.8.2 Modell 2	41
3.8.3 Modell 3	42
3.8.4 Modell 4-7, Erklärung:	43
3.8.5 Modell 4a.....	44
3.8.6 Modell 4b	47
3.8.7 Modell 5b	48
3.8.8 Modell 6b	49
3.8.9 Modell 7b	49
3.9 Modell 8:	50
3.10 Zusammenfassung der Ergebnisse der Regressions-Analyse.....	52
4. Diskussion	53
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	53
4.2 Interpretation der gewonnenen Daten	53
4.2.1 Soziodemographie	53
4.2.2 Stationäre Aufenthalte	53
4.2.3 Suizidversuche in der Vorgeschichte	54
4.2.4 Komorbiditäten.....	54
4.2.5 Psychiatrische Erkrankungen in der Familie	54
4.2.6 Ambulante Therapie	55
4.3 Medikamentöse Behandlung	55
4.4 Limitationen	57
4.5 Ausblick	60
5. Zusammenfassung	61
6. Anhang	63
6.1 Tabellenverzeichnis.....	63
6.2 Abbildungsverzeichnis	64
7. Literaturverzeichnis.....	65

Abkürzungsverzeichnis:

Abb.	Abbildung
APA	American Psychiatric Association
ASPS	antisoziale Persönlichkeitsstörung
BPS	Borderline-Persönlichkeitsstörung
DBT	Dialektisch-Behaviorale Therapie
df	<i>degrees of freedom</i> = Freiheitsgrad
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure
ICD	International Classification of Diseases
MADRS	Montgomery-Asberg-Rating-Scale
MAO	Monoaminoxidase
MBT	<i>mindfulness-based therapy</i>
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence, Großbritannien
NL	Neuroleptika
n.e.	nicht eruierbar
n.s.	nicht signifikant
n.v.	nicht verwertbar
p	<i>probability</i> = Signifikanzwert
PS	Persönlichkeitsstörung
PSY	Psychiatrie
SD	Standardabweichung
SFT	Schema-fokussierte Therapie
SS	Stimmungsstabilisierer
SSRI	selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer

S1-Leitlinie	Leitlinie einer Expertengruppe
S2-Leitlinie	Leitlinie nach formaler Evidenz-Recherche oder formaler Konsensfindung
S3-Leitlinie	Leitlinie mit allen Elementen systematischer Entwicklung
t	Testprüfgröße
Tab.	Tabelle
TFT	übertragungsfokussierte Therapie
TZA	trizyklisches Antidepressivum
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZAN-BPD	Zanarini-Rating Scale for Borderline Personality Disorder

1. Einleitung

1.1 Persönlichkeitsstörung - was ist das?

Die zehnte Ausgabe der Internationalen Klassifikation psychischer Störungen [ICD-10, Kapitel V (F)] sowie das Kapitel 800 des DSM-5 beschreiben diverse Zustandsbilder und Verhaltensmuster, die als Persönlichkeitsstörungen bezeichnet werden.

Definiert sind sie als Störungen, die „tief verwurzelte, anhaltende Verhaltensmuster umfassen, die sich in starren Reaktionen auf unterschiedliche persönliche und soziale Lebenslagen zeigen. Dabei findet man [...] deutliche Abweichungen im Wahrnehmen, Denken, Fühlen und in Beziehungen zu anderen.“ (WHO 2011, Seite 274).

Betroffene zeigen in verschiedenen Situationen immer wieder starre Verhaltensmuster, reagieren auf verschiedenste Gegebenheiten mit immer gleichen Reaktionen und Strategien, ganz egal, ob sich diese in der Vergangenheit als erfolgreich erwiesen haben oder nicht. Dies führt sowohl bei den erkrankten Personen selbst als auch ihrer Umgebung oft zu erheblichem Leid und Leidensdruck, wenn es verstärkt zu Problemen im täglichen Umgang kommt. Gleichzeitig werden diese Verhaltensmuster aber von den Betroffenen selbst nicht immer als krankhaft wahrgenommen (WHO 2011).

Charakteristisch bestehen diese Interaktionsmuster stabil über einen langen Zeitraum und lassen sich bis ins Kindes- oder Jugendalter zurückverfolgen. Abzugrenzen sind hiervon „Persönlichkeitsänderungen“, die erstmalig im Erwachsenenalter auftreten und durch schwere, langanhaltende Belastungen, Hirnerkrankungen oder -verletzungen sowie andere psychiatrische Erkrankungen, wie etwa Demenzen, verursacht werden.

Tabelle 1: Kriterien einer Persönlichkeitsstörung nach DSM-5 (Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fünfte Version; APA 2013)

Allgemeine Kriterien einer Persönlichkeitsstörung nach DSM-V
<p>A. Ein überdauerndes Muster von innerem Erleben und Verhalten, das merklich von den Erwartungen der soziokulturellen Umgebung abweicht. Dieses Muster manifestiert sich in mindestens zwei der folgenden Bereiche:</p> <p>(1) Kognition (also die Art, sich selbst, andere Menschen und Ereignisse wahrzunehmen und zu interpretieren)</p> <p>(2) Affektivität (also die Variationsbreite, die Intensität, die Labilität und Angemessenheit emotionaler Reaktionen)</p> <p>(3) Gestaltung zwischenmenschlicher Beziehungen</p> <p>(4) Impulskontrolle</p>
<p>B. Das überdauernde Muster ist unflexibel und tiefgreifend in einem weiten Bereich persönlicher und sozialer Situationen</p>
<p>C. Das überdauernde Muster ist unflexibel und tiefgreifend in einem weiten Bereich persönlicher und sozialer Situationen</p>
<p>D. Das Muster ist stabil und andauernd, und sein Beginn ist zumindest bis in die Adoleszenz oder ins frühe Erwachsenenalter zurückzuverfolgen</p>
<p>E. Das überdauernde Muster lässt sich nicht besser als Manifestation oder Folge einer anderen psychischen Störung erklären.</p>
<p>F. Das überdauernde Muster geht nicht auf die direkte körperliche Wirkung einer Substanz (z.B. Droge, Medikament) oder eines medizinischen Krankheitsfaktors (z. B. Hirnverletzung) zurück.</p>

Sowohl ICD-10 als auch DSM-5 unterscheiden verschiedene Persönlichkeitsstörungen, für deren Diagnose jeweils bestimmte Definitionskriterien erfüllt sein müssen. So unterscheidet man im ICD-10 zehn verschiedene Typen von Persönlichkeitsstörungen und im DSM-5 11 verschiedene Formen (**Tabelle 2**).

Tabelle 2: Übersicht über die verschiedenen Persönlichkeitsstörungen in der ICD-10 (International Classification of Diseases, zehnte Version; WHO 2011) und dem DSM-5 (Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fünfte Version; APA 2013)

ICD-10	DSM-V
Paranoide PS (F60.0) Schizoide PS (F60.1)	Cluster A (sonderbar, exzentrisch) Paranoide PS (301.00) Schizoide PS (301.20) Schizotypische PS (301.22)
Dissoziale PS (F60.2) Emotional instabile PS (F60.3) impulsiver Typus (F60.30) Borderline-Typus (F60.31) Histrionische PS (F60.4)	Cluster B (dramatisch, emotional, launisch) Antisoziale PS (301.7) Borderline PS (301.83) Histrionische PS (301.50) Narzisstische PS (301.81)
Anankastische PS (F60.5) Ängstlich-vermeidende PS (F60.6) Abhängige PS (F60.7) sonstige näher bezeichnete PS (F60.8) nicht näher bezeichnete PS (F60.9)	Cluster C (ängstlich) Zwanghafte PS (301.4) Selbstunsichere PS (301.82) Dependente PS (301.6) Nicht näher bezeichnete PS (301.9)

Nachfolgend wird es ausschließlich um die Borderline-Persönlichkeitsstörung, im nachfolgenden auch BPS genannt, gehen, die nach ICD-10 als F60.31 und DSM-V als 301.83 eingeordnet wird, worauf im weiteren Verlauf in Kapitel 1.2.2. und 1.2.3 noch eingegangen wird.

1.2 Borderline-Persönlichkeitsstörung

1.2.1 Historische Begrifflichkeit

Mit Erscheinen des DSM-III im Jahre 1980 wurde erstmals eine genaue Definition und Systematisierung des „Borderline“-Begriffs geschaffen.

Im multiaxialen Klassifikationssystem wurde der Schwerpunkt dabei auf die impulsiven Durchbrüche, die Affektlabilität und die Problematik beim Knüpfen zwischenmenschlicher Beziehungen gelegt. Diese genaue Begriffsbestimmung fehlte jedoch lange Zeit. Der Begriff „Borderline“ wurde 1938 vom Psychiater Adolf Stern geprägt. Er orientierte sich dabei an Arbeiten von Sigmund Freud, welcher Zustände mit einem ständigen Wechsel und fließenden Übergang zwischen neurotischen und psychotischen Störungen beschrieb.

Insgesamt lassen sich vier unterschiedliche Entwicklungslinien unterscheiden, welche dem heutigen Borderline-Begriff vorausgingen (Herpertz und Saß 2003), die Einordnung zu den schizophrenen Störungen, den subaffektiven Störungen, den Impulskontrollstörungen und der Posttraumatischen Belastungsstörung.

So wurde die Borderline-Störung lange Zeit dem schizophrenen Störungskreis zugeordnet (Bleuler 1911). Kraepelin bezeichnete Betroffene als sogenannte „formes frustes“ und schrieb sie der „Dementia simplex“ zu (Kraepelin 1913). 1923 beschrieb Schneider Menschen mit Borderline-Störung als „stimmungslabile Psychopathen“ und ordnete sie als eine Mischung von affektiver Störung und Impulskontrollstörung ein. Diese Einordnung hatte sehr lange Zeit Bestand und wird auch heute noch diskutiert. Der grundsätzliche Ansatz änderte sich erst mit der Arbeit Kernbergs „Borderline Personality Organisation“ (Kernberg 1967). Er postulierte darin, dass entwicklungspsychologisch eine Fehlentwicklung im frühen Säuglingsalter eintrete. So sei noch keine Unterscheidung in Selbst- und Objektrepräsentanzen möglich, jedoch „Gut“ und „Böse“ als polarisierte Formen bereits vorhanden und voneinander getrennt. Weitere Entwicklungsschritte würden nun ausbleiben, weshalb es zu einem „Spaltungsvorgang“ komme, der zu einem Fehlen des sicheren Gefühls für das eigene Selbst sowie existierende Außenobjekte führe. Negative Affekte und aggressive Prozesse könnten von der geschwächten „Ich-Struktur“ nicht bewältigt werden und führten deshalb zu Schwierigkeiten im interaktionellen Bereich sowie zu autodestruktiven Handlungen (Bohus 2002).

1.2.2 Diagnostik der BPS

Sowohl DSM-5 als auch ICD-10 liefern eine recht genaue Definition der Kriterien der Borderline-Persönlichkeitsstörung, welche in der klinischen Praxis Anwendung finden. So gibt es genaue Ein- und Ausschlusskriterien, welche bei der Diagnosefindung einbezogen werden. Die Diagnose wird in der Regel „klinisch“ gestellt; es werden also die einzelnen Symptome des Patienten und seine Verhaltensweisen beobachtet und erfragt und das Ganze zu einem klinischen Bild zusammengefügt. Hierbei sind die Grundvoraussetzungen, dass die Kriterien für eine Borderline-Persönlichkeitsstörung nach ICD-10 oder DSM-5 komplett erfüllt werden.

Ergänzend werden diverse vorgefertigte Interviews und Manuale eingesetzt, um die Diagnose zu untermauern, abzugrenzen oder auszuschließen. Die Diagnose sollte mit ICD oder DSM gestellt werden. Hier sind insbesondere das „halbstrukturierte diagnostische Interview für das Borderlinesyndrom“ von Gunderson und das strukturierte Experten-Interview IPDE (International Personality Disorder Examination) zu nennen.

Ein SKID-I (Strukturiertes klinisches Interview zur Diagnostik) sollte ebenfalls durchgeführt werden, um Komorbiditäten zu erkennen und eventuelle schizophrene Erkrankungen ausschließen zu können. Der Ausschluss sämtlicher organischer Faktoren ist ebenfalls obligat (Bohus 2002).

1.2.3 Definition der Störung

Die Definitionen der Borderline-Störung weisen im ICD-10 und im DSM-5 leichte Unterschiede auf. Gemäß dem ICD-10 wird die Störung als Subtypus (F60.31) der emotional-instabilen Persönlichkeitsstörung (F60.3) gesehen, wohingegen sie im DSM-V eine komplett eigene Entität darstellt.

1.2.3.1 ICD-10

Laut ICD-10 müssen mindestens drei der folgenden Kriterien oder Verhaltensweisen für die Diagnose einer emotional-instabilen Persönlichkeitsstörung erfüllt sein:

- *Deutliche Tendenz, unerwartet und ohne Berücksichtigung der Konsequenzen zu handeln*

- *Deutliche Tendenz zu Streitereien und Konflikten mit anderen, vor allem dann, wenn impulsive Handlungen unterbunden oder getadelt werden*
- *Neigung zu Ausbrüchen von Wut oder Gewalt mit Unfähigkeit zur Kontrolle explosiblen Verhaltens*
- *Schwierigkeiten in der Beibehaltung von Handlungen, die nicht unmittelbar belohnt werden*
- *Unberechenbare und unbeständige Stimmung.*

Oben genannte Punkte treffen für beide Subtypen der emotional-instabilen Persönlichkeit zu, also zum einen auf die Persönlichkeitsstörung vom impulsiven Typ als auch auf die Borderline-Störung. Um letztere diagnostisch abzugrenzen, müssen noch zwei der folgenden Punkte erfüllt sein:

- *Störung und Unsicherheit bezüglich Selbstbild, Zielen und inneren Präferenzen (einschließlich sexueller)*
- *Neigung, sich auf intensive aber instabile Beziehungen einzulassen, oft mit der Folge von emotionalen Krisen*
- *Übertriebene Bemühungen, das Verlassenwerden zu vermeiden*
- *Wiederholt Drohungen oder Handlungen mit Selbstschädigung*
- *Anhaltende Gefühle von Leere*

1.2.3.2 DSM-5

Mindestens fünf von den neun folgenden Kriterien müssen erfüllt sein:

- *Übermäßige, starke Wut oder Unfähigkeit, die Wut zu kontrollieren (z.B. häufige Wutausbrüche, ständige Wut oder häufige physische Kämpfe)*
- *Chronische Leeregefühle*
- *Affektive Instabilität mit starken Stimmungsschwankungen*
- *Vorübergehende, stressbedingte Wahnvorstellungen oder schwere dissoziative Symptome*
- *Identitätsstörung: deutliches und dauerhaft bestehendes unbeständiges Selbstbild*
- *Häufig Suiziddrohungen, -andeutungen, -versuche oder Selbstverletzungen*

- *Impulsivität bei mindestens zwei potentiell sich selbst schädigenden Aktivitäten, ausgenommen suizidale oder selbstverletzende Handlungen (Drogen- und Alkoholabusus, Glücksspiel, Ladendiebstahl etc.)*
- *Unbeständige und intensive zwischenmenschliche Beziehungen, mit einem Wechsel zwischen den Extremen der Idealisierung und der Abwertung (APA 2013)*

1.2.4 Klinische Symptomatik

Hauptmerkmale sind Störungen in den Bereichen der Affektregulation, des Selbstbilds, der psychosozialen Integration, der kognitiven Funktionsfähigkeit und der Verhaltensebene (Bohus 2002).

Das Selbstbild ist zumeist von einer tiefen Unsicherheit bezüglich der eigenen Identität geprägt sowie einer negativen Einstellung zur eigenen Körperlichkeit (Bohus 2002).

Erkrankte berichten über das Gefühl „anders zu sein“, sehen sich isoliert von der restlichen Welt. Dieses führt zu Problemen im Bereich der zwischenmenschlichen Beziehungen, die von einer gestörten „Nähe-Distanz-Regulation“ geprägt sind. Im Fokus steht hier die tiefe Angst, verlassen zu werden mit gleichzeitigem „Wegschieben“ des Gegenübers (Bohus 2002; Rohde- Dachser 2004).

BPS-Betroffene zeigen häufig eine ausgeprägte dissoziative Symptomatik, sowohl Depersonalisations- als auch Derealisationserleben. Hierzu zählen Störungen der Raum/Zeit und Ich-Wahrnehmung sowie somatoforme dissoziative Phänomene. Es kommt nicht selten zu pseudopsychotischer Symptomatik, also Halluzinationen, die aber als ich-dyston erlebt werden. Die neuropsychologische Leistung ist in der Regel jedoch nicht eingeschränkt (Bohus 2002).

Auf Verhaltensebene kommt es bei ca. 80% der Betroffenen zu Selbstschädigungen. Am häufigsten findet man Schnittverletzungen, *head-banging*, also das Schlagen des Kopfes auf eine harte Fläche, Brennen mit Zigaretten oder Bügeleisen, Verbrühungen, Verätzungen und das Zufügen von Stichwunden (Rohde-Dachser 2004; Lieb et al. 2008; Bohus 2002). Die Betroffenen zeigen ein Hochrisikoverhalten, beispielsweise Balancieren auf Brückengeländern, Hochhäusern etc., Sitzen auf Bahnschienen. Dieses Verhalten dient zum einen dem Abbau von Spannungszuständen, führt jedoch auch zu einem Gefühl der Euphorie. Hier ist auch das Verhalten des *Strangling*, das Würgen bzw. Abbinden des Halses für ein Lustgefühl, zu nennen (Bohus 2002).

Die Patienten zeigen eine hohe Komorbidität mit weiteren psychischen Störungen (Tabelle 3).

Tabelle 3: Komorbiditäten bei BPS (modifiziert nach Lieb et al. 2008)

Diagnose	Lebenszeitprävalenz ca.
Depressive Syndrome	98%
Angststörungen	90%
Alkohol-/Drogenmissbrauch	50%
Schlafstörungen	50%
Essstörungen	45%
Zwangsstörungen	25%
Dependente Persönlichkeitsstörung	50%
Ängstlich-vermeidende Persönlichkeitsstörung	40%
Paranoide Persönlichkeitsstörung	40%
Passiv-aggressive Persönlichkeitsstörung	25%
Antisoziale Persönlichkeitsstörung	15%

1.2.5 Epidemiologie und Soziodemographie

Die Prävalenz der Borderline-Störung kann mit etwa 1,2% (Bohus 2000) bis 2% (Lieb et al. 2008) angegeben werden. Das weibliche Geschlecht ist mit etwa 70% der klinisch Diagnostizierten deutlich überrepräsentiert - Stichproben zeigen jedoch, dass das Geschlechterverhältnis der Erkrankten in der Allgemeinbevölkerung sehr viel homogener verteilt zu sein scheint. Größere Erhebungen legen nahe, dass das Geschlechterverhältnis sogar ausgeglichen zu sein scheint (Coid et al. 2006). Dieser Gegensatz wird gemeinhin damit erklärt, dass Frauen sehr viel häufiger Hilfe zu suchen schienen und diese auch in Anspruch zu nehmen. Dementsprechend werden sie auch häufiger diagnostiziert (Skodol und Bender 2003). Es wird angenommen, dass in Deutschland circa 3% aller Frauen und 1% aller Männer die Diagnosekriterien erfüllen (Lieb et al. 2008).

1.2.6 Ätiologie

Das Entstehen einer Borderline-Persönlichkeitsstörung ist bislang nicht vollständig verstanden. Man geht von einem Zusammenspiel multipler Faktoren aus.

1.2.6.1 Psychosoziale Risikofaktoren

Es sind diverse psychosoziale Risikofaktoren bekannt, welche das Entstehen einer BPS begünstigen. Hierzu zählen das weibliche Geschlecht, eine frühe Traumatisierung und das Erleben von Gewalt im Erwachsenenalter. So berichten etwa 70% der Betroffenen über Erfahrungen mit sexueller Gewalt in der Kindheit, 60% über körperlicher Gewalt und 40% über schwere Vernachlässigung (Lieb et al. 2008). Fünf prädiktive Faktoren wurden 2004 von Helgeland und Torgersen gefunden. Bei BPS-Betroffenen zeigten sich in signifikant höherem Ausmaß Missbrauch, Vernachlässigung, Instabilität der Umwelt, psychische Störungen der Eltern und wenig protektive Faktoren wie höhere Schulbildung (Helgeland et al. 2005). Eine weitere Studie zeigte als wichtigsten Risikofaktor Verwandte 1. Grades mit einer psychischen Störung zu haben. Dem folgten als weitere Faktoren sexueller Missbrauch während der Kindheit und Trennung von einem oder beiden Elternteilen (Bandelow et al. 2005).

Die Assoziation der BPS mit frühen Traumatisierungen und PTSD ist zwar vorhanden, neuere Untersuchungen zeigen jedoch, dass der Einfluss auf die Entstehung einer BPS sehr viel geringer ist, als bisher angenommen. So zeigten Golier et al. 2003, dass ca. 29% der späteren Borderline-Patienten ein Missbrauchserleben in der Kindheit hatten. Bis dahin ging man von Raten bis zu 70% aus. (Golier et al. 2003). Andere Persönlichkeitsstörungen zeigen ähnlich hohe Traumatisierungsquoten. Die BPS kann somit nicht als Variante des Traumaspektrums oder der PTSD gesehen werden (Golier et al. 2003). Menschen ohne jedwede Traumatisierung können ebenfalls eine BPS entwickeln, Traumatisierung ist damit ein wichtiger Faktor, aber kein hinreichendes Erklärungsmodell. Zugehörigkeit zu ethnischen Minderheiten und Aufwachsen in einem sozialen Problemilieu scheinen die Entstehung einer BPS zu begünstigen (De Genna und Feske 2013).

1.2.6.2 Genetische Komponenten

Eine Meta-Analyse aus dem Jahre 2013 konnte zeigen, dass eine genetische Komponente bei der Entstehung der BPS höchst wahrscheinlich ist. Familien- und Zwillingsstudien legten eine geschätzte Heritabilität von mindestens 40% nahe (Calati et al. 2013). Darüber hinaus zeigten sich Erkenntnisse, die eine Gen-Umwelt-Interaktion nahelegten. Genomweite Assoziationsstudien existieren jedoch kaum, was dazu führt, dass es nicht möglich ist, konkrete Genabschnitte als Auslöser zu benennen. Vermutungen, dass eine Veränderung im

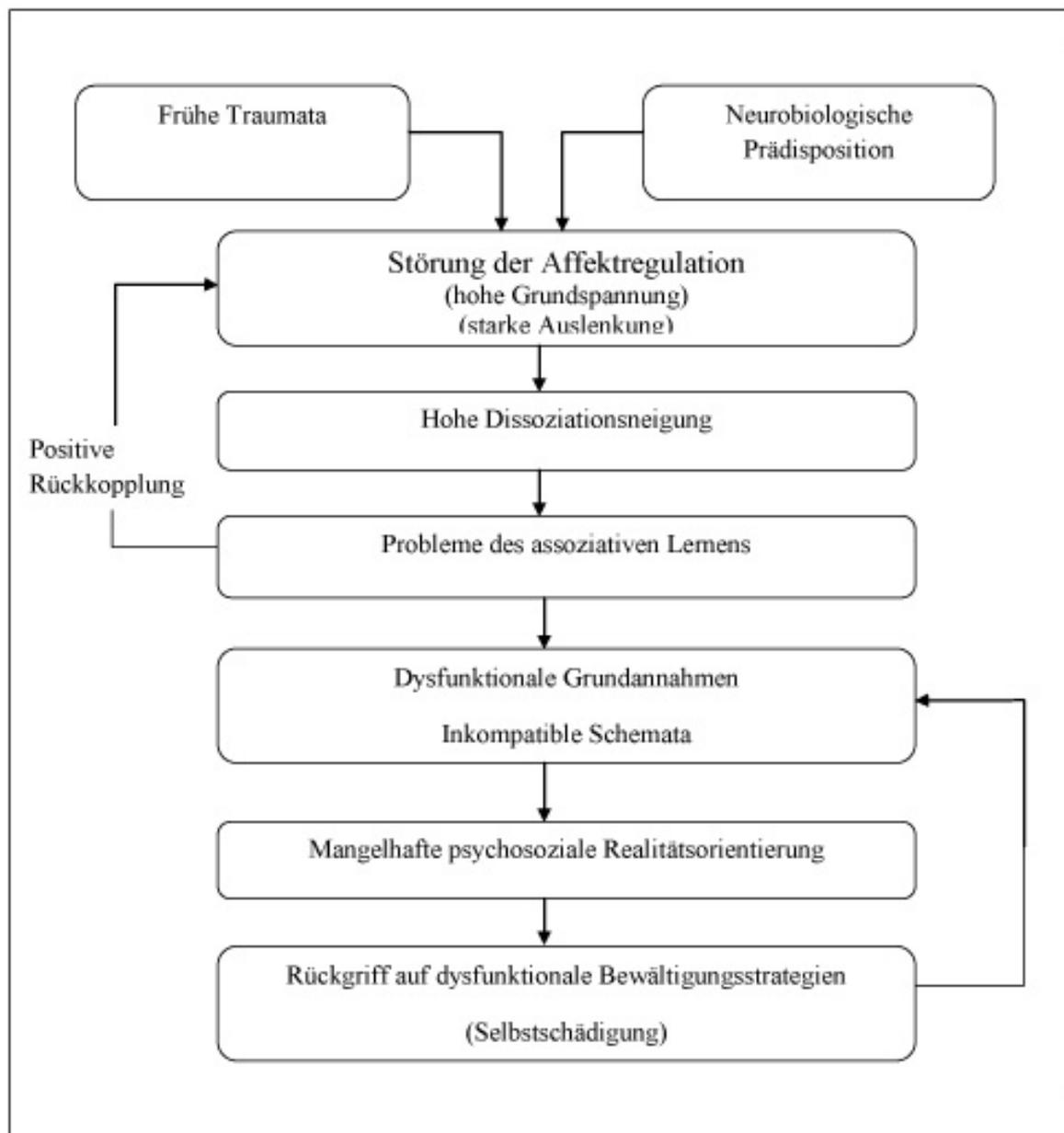
Serotonin-Transporter-Gen, dem Tryptophan-Hydroxylase-1-Gen oder dem Serotonin-1B-Rezeptor-Gen vorliegen könnte, konnten bislang noch nicht sicher bewiesen werden. Aufgrund der bestehenden Diskrepanz von hoher Heritabilität auf der einen Seite aber negativer Genom-Assoziation auf der anderen, nimmt man inzwischen an, dass sogenannte „plasticity-genes“ (Plastizitäts-Gene) vorliegen (Belsky et al. 2009). Dies bedeutet, dass sowohl negative als auch positive Umwelteinflüsse diese Gene beeinflussen können und somit zur Entstehung der BPS beitragen (Amad et al. 2014). Eine Imbalance der Umwelteinflüsse zugunsten negativer Ereignisse während der Kindheit kann somit zu Impulsivität und emotionaler Dysregulation beitragen, indem sie auf die Plastizitäts-Gene einwirkt. Die Betroffenen versuchen, negative Affekte und Einflüsse zu reduzieren und entwickeln ein Maladaptionsverhalten, was wiederum auf die bestehenden Umwelteinflüsse einwirkt. BPS entsteht dabei durch die Verbindung von minimaler Verhaltensflexibilität und maximaler Wiederholung und der Auswirkung auf die Plastizitäts-Gene (Amad et al. 2014).

1.2.6.3 Das neurobehaviorale Störungsmodell

Dieses Modell postuliert ein Zusammenspiel verschiedener Komponenten um die Pathogenese der BPS zu erklären. Es wird ein Zusammenspiel von neurobiologischen Faktoren (hierzu zählen etwa Dissoziationsneigung, Störungen der Reizkontrolle und Affektmodulation) und psychosozialen Variablen angenommen (Bohus 2002) (Abbildung 1).

„In der Folge entwickeln sich dysfunktionale kognitiv-emotionale Schemata, die sich in Störungen der Identität, der Beziehungsregulation, der Affektregulation und der Handlungssteuerung manifestieren. Das Zusammenwirken dieser Faktoren führt während der weiteren psychosozialen Entwicklung zu Störungen der Assimilations- und Adaptationsprozesse. Die traumatischen Erfahrungen werden durch spätere positive Erfahrungen bzw. Lernprozesse nicht relativiert, bleiben daher virulent und bestimmen weitgehend die Sicht der Welt als unberechenbar und gefährlich.“ (Bohus 2002, Seite 16).

Abbildung 1: Das neurobehaviorale Modell nach Bohus (modifiziert nach Bohus 2002, Seite 16)

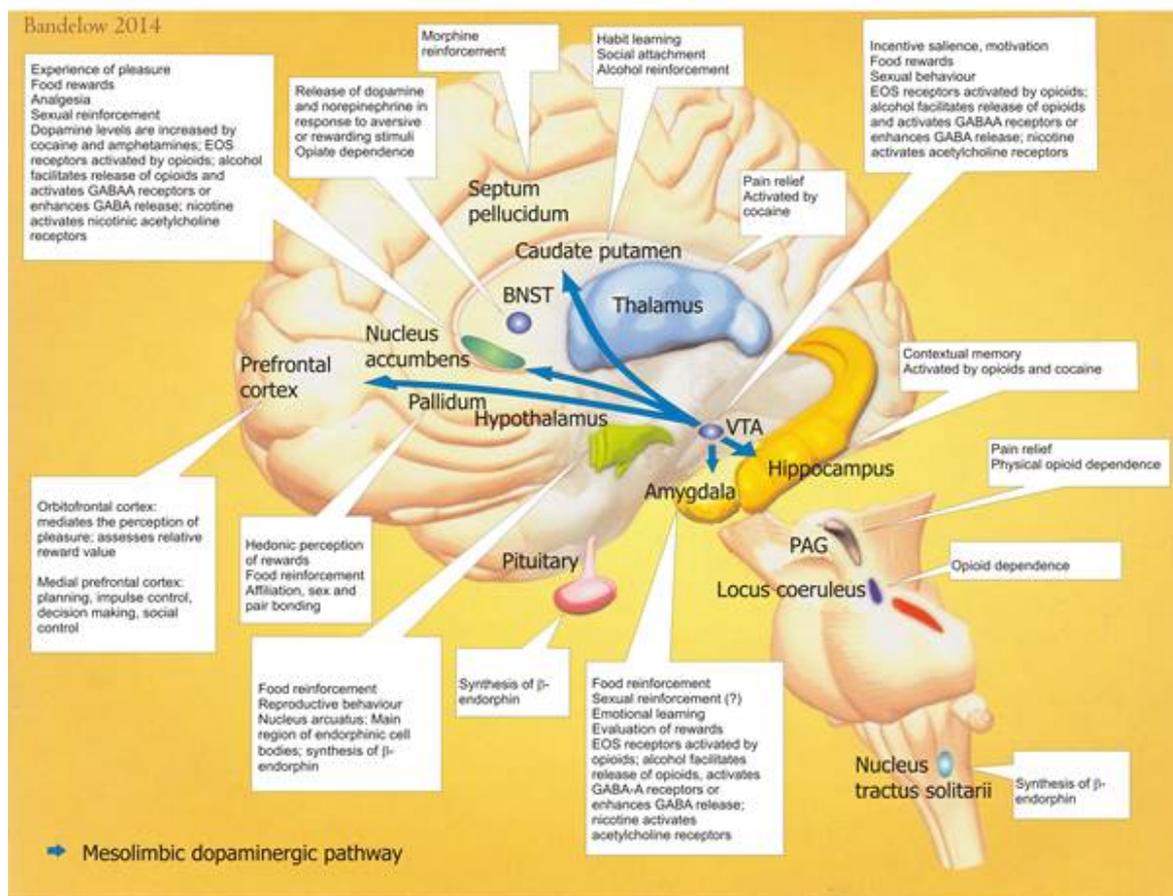


1.2.6.4 Neurobiologie und „EOS-Theorie“

Wurde die Entstehung der Borderline-Störung früher eher psychoanalytisch und entwicklungspsychologisch betrachtet, geht man inzwischen von einer möglichen Dysfunktion des Hirnstoffwechsels aus. So fanden sich in diversen Studien Hinweise auf Fehlfunktionen verschiedener Neurotransmittersysteme. Es konnte gezeigt werden, dass bei vielen BPS-Patienten eine Fehlfunktion im Serotonin-Stoffwechsel vorlag (Calati et al. 2013).

Auch das dopaminerge System scheint bei BPS gestört zu sein (Calati et al. 2013). Einen neuen, diese Erkenntnisse aufgreifenden Erklärungsansatz zur Entstehung der BPS legt die sogenannte EOS-Theorie nahe. EOS steht hierbei für „endogenous opioid system“. Es wird die Annahme zugrundegelegt, dass es bei BPS-Betroffenen zu einer Hirnstoffwechselstörung im Opioid- und Belohnungssystem kommt (Bandelow et al. 2010).

Abbildung 2: Hirnstrukturen, die in das Belohnungssystem eingebunden sind: In all diesen Strukturen werden Opioid-Peptide und Rezeptoren genutzt. BNST, bed nucleus of the stria terminalis; VTA, ventral segmental area; PAG, periaquaeductal grey. (nach Bandelow 2014)



EOS und Belohnungssystem sind eng miteinander verknüpft und haben eine inverse Beziehung zueinander. So lassen sich die Verhaltensweisen von BPS-Betroffenen unter der Annahme, dass es zu einer verminderten Opioid-Expression kommt, erklären (Abbildung 2).

Verlassensangst und Bindungsproblematik

Die Paarbeziehungen von BPS-Betroffenen sind geprägt von Nähe-Distanz-Konflikten. Die Patienten wollen auf der einen Seite keinesfalls verlassen werden, auf der anderen Seite wird

der Partner weggestoßen. Das Belohnungssystem spielt eine große Rolle beim Beziehungsaufbau und der Entwicklung von Zuneigung und Verbundenheit. Das abrupte Trennungsverhalten von BPS-Betroffenen könnte eine komplexe Dysregulation der kortikalen Regionen und des Belohnungszentrums darstellen (Bandelow et al. 2010).

Risikoreiche sexuelle Kontakte

BPS-Patienten haben zumeist regelmäßige, von Impulsivität und Risiko geprägte sexuelle Kontakte. Konsequenzen aus diesen Kontakten, wie sexuell übertragbare Krankheiten oder soziale Ausgrenzung, scheinen ihnen dabei egal zu sein. Das mesolimbische System wird bei sexueller Aktivität stimuliert und es kommt zu Endorphinausschüttung. Impulsives sexuelles Verhalten wiederum kann mit dem Opioid-Antagonisten Naltrexon behandelt werden (Raymond et al. 2002). Das Verhalten der Betroffenen kann dahingehend interpretiert werden, dass versucht wird, das Belohnungssystem maximal zu stimulieren, um einen bestehenden Mangel auszugleichen (Bandelow et al. 2010).

Aufmerksamkeitsheischendes Verhalten

Patienten mit BPS benehmen sich oft extrem auffällig und fordern mit ihrem Verhalten die Aufmerksamkeit ihrer Umwelt ein. So benehmen sie sich zutiefst kindlich, haben Trotzanfälle, sind beleidigend oder drohen Suizid an. Aufmerksamkeit wird um jeden Preis gewünscht, auch wenn der Betroffene dadurch negativ auffällt. Soziale Aufmerksamkeit wird höchstwahrscheinlich vom EOS und dem Belohnungssystem gesteuert (Bandelow et al. 2010).

Anhedonie und das Gefühl „innerer Leere“

Ein Gefühl der inneren Leere wird sehr häufig von BPS-Patienten geschildert. Dies kann sich schnell und ohne äußere Einwirkung abwechseln mit kurzen Phasen der Euphorie. Diese plötzlichen Stimmungswandel scheinen auf ein Aufsteigen und Absinken der endogenen Opioidlevel zurückzuführen zu sein (Bandelow et al. 2010).

Drogenabhängigkeit

Die Rate der süchtigen BPS-Patienten ist sehr hoch. In Stichproben zeigten bis zu 75% eine Suchtproblematik (Hatzitaskos et al. 1999). Drogen werden konsumiert, um das Opioid- und Belohnungssystem zu stimulieren und auf diese Weise künstlich ein Hochgefühl zu erzeugen. Gleiches gilt für die Verhaltenssüchte aus dem Bereich der Impulskontrollstörungen.

Spielsucht, Kleptomanie oder Kaufsucht treten übermäßig häufig bei BPS-Patienten auf (Sacco et al. 2008).

Selbstverletzendes Verhalten

70-80% der BPS-Patienten zeigen selbstverletzendes Verhalten, in der Regel um Spannungszustände abzubauen (Smith et al. 2005). Schmerz scheint von den Patienten im Moment der Verletzung nicht wahrgenommen zu werden, eher ein Gefühl der Erleichterung (Schmahl et al. 2004) (Bohus et al. 2000). BPS-Betroffene scheinen auf diese Art ihren Körper in eine Art „Überlebens-Modus“ zu bringen, um eine künstliche Endorphin-Ausschüttung während des Verletzungsvorgangs zu erzeugen (Bandelow et al. 2010).

Essstörungen

54 % der BPS-Patienten erfüllen ebenfalls die Kriterien für eine Anorexia nervosa oder eine Bulimia nervosa (Zanarini et al. 2011b). Sowohl Binge-eating-Verhalten als auch Extrem-Diäten erzeugen ein kurzzeitiges Hochgefühl, welches wiederum als Versuch interpretiert werden kann, die Opioid-Rezeptoren zu stimulieren. Das häufig auftretende exzessive Sporttreiben bei Essgestörten lässt sich ebenfalls dorthin gehend interpretieren (Bandelow et al. 2010).

Frustrations-Intoleranz und aggressives Verhalten

BPS-Patienten haben häufig Probleme, sich gesellschaftskonform und angepasst zu verhalten. Die Regeln menschlichen Zusammenlebens einzuhalten fällt ihnen schwer. Ihr Verhalten ist oftmals geprägt von Wut, Gewalt, Aggression oder regelmäßigen gewalttätigen Auseinandersetzungen (Fountoulakis et al. 2008). Dieses unkontrollierte aggressiver Verhalten lässt sich als Versuch deuten, eine „fight for survival“-Situation herzustellen, um so das Opioid-System zu stimulieren (Bandelow et al. 2010).

Extrem risikofreudiges Verhalten

BPS-Betroffene suchen oft gefährliche Situationen auf oder verhalten sich äußerst risikoreich. So balancieren sie etwa auf Brückengeländern oder fahren schnell Motorrad oder Auto. Dieses Hochrisikoverhalten wird von den Betroffenen als Nervenkitzel und Hochgefühl wahrgenommen. Aus dem gleichen Grund werden von BPS-Patienten häufig Ladendiebstähle begangen. Auch hier wird wieder das Opioid- und Belohnungssystem künstlich stimuliert (Bandelow et al. 2010).

Dissoziation und Depersonalisation

Dissoziationserleben, Derealisation und Depersonalisation werden höchstwahrscheinlich durch eine Fehlregulation der Opioid-Rezeptoren verursacht (Walsh et al. 2001). Die Gabe von Naltrexon scheint positive Effekte auf das Dissoziationserleben bei BPS-Patienten zu haben (Schmahl et al. 2012). Ebenso scheint Naltrexon positiv auf Derealisationserleben zu wirken (Simeon und Knutelska 2005).

Alle diese für BPS-Betroffene typischen Verhaltensweisen und Eigenschaften scheinen auf eine Störung im EOS-System zurückzuführen sein. Dafür spricht, dass viele der genannten Symptome erfolgreich durch die Gabe von Opioidantagonisten, etwa Naltrexon, behandelt werden konnten. Sowohl die Verhinderung als auch die Reduktion von Verhaltenssüchten und Impulskontrollstörungen konnte dadurch bewirkt werden. Zum einen kommt es bei der Behandlung der Spielsucht erfolgreich zum Einsatz (Grant et al. 2008) (Rosenberg et al. 2013), bei zwanghaftem sexuellen Verhalten (Raymond et al. 2002), als auch bei Kleptomanie, Trichotillomanie und Pyromanie (Roncero et al. 2009). Ein vielversprechender Ansatz ist die Gabe bei selbstverletzendem Verhalten (Griengl et al. 2001). Auf dissoziative Zustände scheint es ebenfalls positiv zu wirken (Schmahl et al. 2012). Bei geistig behinderten Patienten, welche selbstverletzendes Verhalten zeigten, konnte ein positiver Effekt mit weitaus geringeren Verletzungsraten unter Naltrexongabe gezeigt werden (Symons et al. 2004). Die sehr häufigen Komorbiditäten, wie etwa Anorexie oder Suchterkrankungen sind in diesem Zusammenhang dann nicht als einzelne komorbide Erkrankungen zu sehen, sondern als Symptomausprägungen einer Borderline-Störung (Bandelow et al. 2010). Allerdings sind die Naltrexonstudien zum großen Teil nicht mit BPS-Patienten durchgeführt worden, sondern mit Patienten, die einzelne Symptome hatte, welche auch bei BPS vorkommen.

Fasst man zusammen, muss davon ausgegangen werden, dass alle vorher genannten Faktoren zusammenwirken. Wenn die Störung genetisch ist, hatten Mutter oder Vater möglicherweise auch schon Anzeichen einer BPS (oder einer antisozialen Persönlichkeitsstörung, ASPS). Damit war ihre Fähigkeit, das Kind zu erziehen (und vor Missbrauch zu schützen) eventuell eingeschränkt. Auch kann es sein, dass wenn BPS in der Familie liegt, die Chance höher ist, dass Inzest oder anderen sexueller Missbrauch stattfindet, wenn zum Beispiel ein Onkel auch schon BPS oder ASPS hatte, da ja Vergehen gegen die sexuelle Selbstbestimmung in diesen Diagnosegruppen gehäuft auftreten. Die negativen Erlebnisse wirkten auf die Plastizitätsgene, welche sich dahingehend veränderten, dass es zu einer Hirnstoffwechselstörung und damit zu einer BPS kam.

1.2.7 Behandlung

Die Behandlungsmöglichkeiten für Borderline-Persönlichkeitsstörungen sind momentan nicht ausreichend (Binks et al. 2009). Binks et al. und Stoffers et al. konnten zeigen, dass es momentan weder pharmakologisch (Binks et al. 2009) noch psychotherapeutisch (Stoffers et al. 2012) eine ausreichend wirksame Therapieoption mit hoher Erfolgsquote und dauerhafter Besserung gibt.

Die derzeitige Behandlung kann daher momentan nicht als befriedigend angesehen werden. Es haben sich mehrere wichtige Grundfesten manifestiert, welche zusammen als multimodales Therapiekonzept ineinandergreifen. Wichtig ist nach diesem Konzept eine passende Psychotherapie auf der einen Seite, ergänzt auf der anderen Seite durch die Pharmakotherapie.

1.2.7.1 Psychotherapie

Es gibt verschiedene störungsspezifische Therapieverfahren, mit denen die BPS derzeit behandelt wird. Dazu gehören die „dialektisch-behaviorale Therapie (DBT)“ nach M. Linehan (Linehan und Rizvi 2005), die „Mindfulness Based Therapy“ (MBT) nach Bateman und Fonagy (Bateman und Fonagy 2008) die „Schema-fokussierte Therapie für BPS“ (SFT) nach Young, sowie die von O. F. Kernberg entwickelte psychodynamisch ausgerichtete „übertragungsfokussierte Therapie“ (TFT) (Lieb et al. 2008; (Stoffers et al. 2012). In Studien zeigte die DBT die besten Ergebnisse, da sie die einzige Psychotherapie ist, für die im Vergleich zum *treatment as usual* in mehreren Studien deutliche Überlegenheit gezeigt werden konnte (Bloom et al. 2012). Jedoch waren auch hier die Erfolgsquoten nicht als befriedigend anzusehen (Binks et al. 2009). Bei allen anderen Psychotherapien konnten nur einige *single study*-Effekte, also Effekte, die nicht in verschiedenen Untersuchungen repliziert werden konnten, gezeigt werden (Stoffers et al. 2012).

Insgesamt muss gesagt werden, dass auch mit einer Psychotherapie nur einzelne Symptome gebessert werden, nicht aber das Gesamtbild der Borderline-Störung. Von einer Heilung kann nicht ausgegangen werden. Da die Störung auch ohne Behandlung mit zunehmendem Alter besser wird, kann derzeit nicht davon ausgegangen werden, dass psychotherapeutische Konzepte – im Vergleich zum Verstreichen der Zeit – eine wesentliche Änderung

hervorrufen. Die Realität ist, dass Patienten mit der Störung trotz vorangegangenen Psychotherapien über Jahre immer wieder stationär aufgenommen werden müssen, oft unter notfallmäßigen Bedingungen, und dass die Suizidraten nach wie vor hoch sind.

1.2.7.2 Pharmakotherapie

In eben dieser häufig auftretenden Akutsituation müssen Symptome und Krankheitsausprägungen der BPS pharmakologisch behandelt werden (Bellino et al. 2008).

Die Einordnung der BPS hat sich zunehmend einer Wandlung hin zu einer neurobiologischen Krankheitsentität unterzogen, und damit ebenfalls die verordnete Pharmakotherapie. Obwohl weiterhin keine klaren Leitlinienempfehlungen zu pharmakologischen Behandlung der BPS existieren (Tyrrer und Silk 2011), werden zur Behandlung verschiedenste Substanzklassen eingesetzt (Stoffers und Lieb 2015). Hierzu zählen insbesondere Antidepressiva, Neuroleptika, Hypnotika und Sedativa, Stimmungsstabilisierer und Opioidantagonisten (Schwerthöffer et al.2013).

„Die Leitlinien der amerikanischen APA (American Psychiatric Association) von 2001 und der britischen NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) von 2009 stimmen zwar in der Betonung des hohen Stellenwerts der Psychotherapie in der Behandlung der BPS überein, beurteilen hier aber Bedeutung und Einsatz einer Pharmakotherapie unterschiedlich. Während die APA eine breitere Indikation für den Einsatz von Psychopharmaka bei verschiedenen Symptomen der BPS sieht und auch die Gabe von SSRIs empfiehlt, rät die Leitlinie der NICE nur zu einer kurzen, zeitlich begrenzten Pharmakotherapie im Rahmen einer Krisenintervention.“ (Schwerthöffer et al. 2013), (Tyrrer und Silk 2011). Im deutschsprachigen Raum existiert eine S2-Leitlinie der DGPPN, welche Pharmakotherapie einen hohen Stellenwert einräumt (Stoffers und Lieb 2015).

Pharmakologisch behandelt werden entweder die komorbiden psychischen Erkrankungen oder bestimmte Symptome der BPS selbst. So werden Antidepressiva und Stimmungsstabilisierer bei affektiver Dysregulation und Impulskontrollstörungen empfohlen sowie Antipsychotika bei kognitiven Wahrnehmungsstörungen (Bellino et al. 2008)(Herpertz et al. 2007).

1.2.7.2.1 Antidepressiva

Klassische Indikation für die Gabe von Antidepressiva sind Depressionen, jedoch auch Angststörungen, Somatisierungsstörungen und Schmerzsyndrome werden mit Antidepressiva behandelt. Vereinfachend lässt sich ihr Wirkmechanismus über eine Erhöhung der Monoamin-Transmitterkonzentration im synaptischen Spalt erklären (entweder durch Wiederaufnahmehemmung, Abbauhemmung oder vermehrte Freisetzung). Je nach Wirkmechanismus werden verschiedene Klassen von Antidepressiva unterschieden.

Als Mittel der Wahl bei BPS wird häufig die Substanzklasse der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) bezeichnet (Oldham 2005); die Behandlung von emotionaler Dysregulation und impulsiven Symptomatiken steht hier im Vordergrund (Oldham et al. 2001). Dieses wird jedoch nicht durch die wenigen randomisierten Kontrollstudien, welche existieren, gestützt (Rinne et al. 2002). SSRI können jedoch bei der Behandlung der BPS indiziert sein, besonders wenn entsprechende Komorbiditäten vorliegen. Insbesondere bei komorbiden Angst-Störungen, Depressionen oder Ess-Störungen ist eine Gabe indiziert. Der weit verbreitete Einsatz von SSRI und atypischen Antipsychotika bei BPS ist möglicherweise auf die APA-Leitlinien 2001 (Oldham 2005) zurückzuführen. Die aktuelle Forschungslage stützt dieses nicht, wobei hier auf das Problem hinzuweisen ist, dass entsprechend hochwertige Studien fehlen. Bei entsprechender Komorbidität sind SSRI durchaus angezeigt. (DGPPN 2009). Ein positiver Effekt bei selbstverletzendem Verhalten und Impulskontrollstörungen konnte bisher jedoch noch nicht gezeigt werden (National Institute for Health and Clinical Excellence 2011). Andere Substanzklassen aus dem Bereich der Antidepressiva, wie trizyklische Antidepressiva oder MAO-Hemmer gelten aufgrund des Nebenwirkungsspektrums nicht als empfehlenswert bei BPS (Stoffers et al. 2010)(Stoffers und Lieb 2015).

1.2.7.2.2 Neuroleptika

Die klassische psychiatrische Indikation für Neuroleptika (Antipsychotika) ist die Schizophrenie beziehungsweise die akute Psychose. Über eine Blockade der Dopaminrezeptoren werden die psychotischen Symptome gedämpft. Nach ihrer antipsychotischen Wirkstärke unterteilt man sie in hoch- und niederpote Neuroleptika. Hochpotente Neuroleptika wirken stark antipsychotisch und weniger sedierend, während niederpote eine geringe antipsychotische Wirkung haben, dafür aber stärker sedieren. Dementsprechend werden niederpote Neuroleptika bei BPS hauptsächlich zur Sedierung

und dem Abbau von Spannungszuständen eingesetzt. Am intensivsten wurde die Wirksamkeit von Olanzapin in einigen Placebo-kontrollierten Doppelblindstudien untersucht (Bogenschutz und Nurnberg 2004); (Soler et al. 2005); (Zanarini et al. 2011a). Gegenüber Placebo zeigten sich für Olanzapin geringe Effekte auf affektive Instabilität, Ärger, Angst und psychotische Symptome. Eine Metaanalyse zeigte jedoch Hinweise auf eine Zunahme suizidalen Verhaltens unter Olanzapin (Stoffers et al. 2010). Aripiprazol scheint eine Wirkung auf Impulsivität, Ärger, interpersonelle Probleme und psychotische Symptome zu haben, allerdings liegt hierfür nur eine einzige Studie vor (Nickel et al. 2006). Für Ziprasidon ist bislang keine Wirksamkeit nachgewiesen (Pascual et al. 2008). Für andere Antipsychotika der zweiten Generation (u. a. Quetiapin) wurden lediglich offene Beobachtungsstudien veröffentlicht (Perrella et al. 2007).

1.2.7.2.3 Sedativa/Hypnotika

Hauptvertreter der Hypnotika und Sedativa sind die Benzodiazepine, die über Bindung an ZNS- Benzodiazepinbindungsstellen eine verlängerte Öffnung von Chlorid-Kanälen und damit eine verstärkte Wirkung des dämpfenden Transmitters γ -Aminobuttersäure (GABA) bewirken. Sie zeigen anxiolytische, antikonvulsive, zentral muskelrelaxierende, sedative und hypnotische Effekte. Ein ähnliches Wirkspektrum haben die neueren sogenannten Nonbenzodiazepine oder Z-Substanzen (Zaleplon, Zolpidem, Zopiclon).

Hauptindikationen für Hypnotika und Sedativa sind Angst-, Erregungs- und Spannungszustände oder auch schwere Schlafstörungen (Benkert et al. 2010). Benzodiazepine können selbst bei kurzzeitiger Gabe zu Abhängigkeit führen und zeigen eine hohe Toleranzentwicklung. Sie sind daher nur als Kurzgabe bei akuten Krisenzuständen wie akuter Suizidalität indiziert. Kontrollierte Studien zur Gabe von Benzodiazepinen liegen kaum vor (Stoffers und Lieb 2015). Eine Studie von Gardner et. al. zeigte sogar eine erhöhte Suizidalität und aggressives Verhalten unter Alprazolam-Therapie bei BPS (Gardner und Cowdry 1985). Grundsätzlich sollte eine medikamentöse Behandlung mit Benzodiazepinen aufgrund des Abhängigkeits- und Missbrauchspotentials nicht erfolgen (Stoffers et al. 2010). Sie müssen jedoch häufig bei einer bestehenden Benzodiazepin-Abhängigkeit weitergegeben werden, um Entzugssyndrome zu vermeiden.

1.2.7.2.4 Stimmungsstabilisierer

Mood Stabilizer oder Stimmungsstabilisierer sind Substanzen, die Stimmungsschwankungen vorbeugen sollen und klassischerweise zur Rezidivprophylaxe bei bipolaren Erkrankungen eingesetzt werden.

So wurde Lamotrigin in zwei Studien (mit follow-up) untersucht, in denen sich Hinweise auf seine Wirksamkeit auf Impulsivität und Ärger zeigten (Reich et al. 2009); (Tritt et al. 2005); (Leiberich et al. 2008). Drei Placebo-kontrollierte randomisierte Kontroll-Studien mit Topiramate zeigten signifikante Effekte bezüglich Impulsivität, Ärger, interpersonellen Problemen und Angst (Tritt et al. 2005); (Loew et al. 2006); (Loew et al. 2006). Für Valproinsäure wurden signifikante Effekte bei Ärger, interpersonellen Problemen und Depressivität nachgewiesen (Roncero et al. 2009). Für Carbamazepin konnten keine signifikanten Effekte nachgewiesen werden (De la Fuente und Lotstra 1994); (Roncero et al. 2009). Lithium einzusetzen wird generell nicht empfohlen aufgrund der hohen Toxizität bei nicht korrekter Einnahme; darüber hinaus liegen keinerlei Studien zur Wirksamkeit vor (Stoffers et al. 2010).

Zusammengefasst sind die Möglichkeiten der Pharmakotherapie mit den bisher genannten Medikamenten nicht zufriedenstellend.

1.2.7.2.5 Naltrexon

Naltrexon ist ein kompetitiver μ -Opioidrezeptorantagonist, welcher bei Alkoholabhängigkeit „zur Reduktion des Rückfallrisikos, als unterstützende Wirkung in der Abstinenz und zu Minderung des Verlangens nach Alkohol“ (Benkert et al. 2011) eingesetzt wird. Bei der Entwöhnungsbehandlung bei Opioidabhängigkeit kommt es ebenfalls zum Einsatz (Adi et al. 2007).

In Deutschland wird es in der Regel oral verabreicht; in den USA ist es jedoch auch als 30 Tage wirksame i.m.-Depotmedikation zur Behandlung der Alkohol- und Opioidabhängigkeit zugelassen (Benkert et al. 2011). Da Naltrexon ein akutes Entzugssyndrom auslösen kann, wenn der Behandelte vor Beginn der Therapie nicht mindestens sieben Tage Opioidfrei ist, muss die Opioidfreiheit vorher durch Tests sichergestellt werden.

Als sehr häufige Nebenwirkungen sind Schlafstörungen, Angstzustände und gesteigerte Erregbarkeit beschrieben. Auch Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Gelenk- und

Muskelschmerzen sowie Kopfschmerzen treten sehr häufig auf. Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion sollten kein Naltrexon erhalten (Benkert et al. 2011).

Sollten Patienten gleichzeitig Opioide einnehmen, kann es nach Abbau des Naltrexons zu einer Überdosierung der Opioide und einer damit verbundenen, potenziell tödlichen Atemdepression kommen. Dies wird darauf zurückgeführt, dass Naltrexon die Opioidrezeptoren soweit verändert, dass sie wieder deutlich sensibler reagieren. Eine Opioid-Dosis, welche der Betroffene vor Gabe des Naltrexon eingenommen hat, kann also nach längerer Naltrexongabe tödlich wirken. Patienten, die an einer Opioid-Abhängigkeit leiden, erhalten daher im Regelfall kein Naltrexon, um dieses Risiko auszuschließen. Der Patient ist zwingend darauf hinzuweisen, dass er nach Wiederaufnahme der Einnahmen von Opioiden nach einer abgesetzten Naltrexonbehandlung keinesfalls die vorher verabreichte Menge an Opioiden oder Opioidersatzstoffen einnehmen darf, die er vor Beginn der Behandlung eingenommen hat (Benkert et al. 2011).

Studien zeigen, dass Naltrexon sowohl bei der Verhinderung als auch der Reduktion von Verhaltenssüchten und Impulskontrollstörungen Wirksamkeit zeigt. Zum einen kommt es bei der Behandlung der Spielsucht erfolgreich zum Einsatz (Grant et al. 2008); (Rosenberg et al. 2013), bei zwanghaftem sexuellen Verhalten (Raymond et al. 2002), zum anderen bei Kleptomanie, Trichotillomanie und Pyromanie (Roncero et al. 2009). Ein vielversprechender Ansatz ist die Gabe bei selbstverletzendem Verhalten (Griengl et al. 2001). Bei geistig behinderten Patienten, welche selbstverletzendes Verhalten zeigten, konnte ein positiver Effekt mit weitaus geringeren Verletzungsraten unter Naltrexongabe gezeigt werden (Symons et al. 2004).

Ein neu zugelassener Opioidantagonist ist Nalmefen, welches in Deutschland gerade die Zulassung für die Behandlung von Alkoholabhängigkeit erhalten hat. Es soll insbesondere das Verlangen nach Alkohol mindern und so zu einer Trinkmengenreduzierung führen.

1.2.8 Verlauf und Prognose der Borderline-Störung

Eine Behandlung der Erkrankung ist obligat, da der Verlauf ohne Therapie äußerst ungünstig ist (Zanarini et al. 2014). Es gibt *follow-up*-Studien, die eine Besserung der Störung im Laufe des Lebens zeigen. Die Suizidrate liegt bei ca. 8% (Lieb et al. 2008). In einer *follow-up*-Studie über 16 Jahre konnten Zanarini et al. zeigen, dass bestimmte Prädiktoren deutlich zu einer verbesserten Prognose beitragen.

Dazu zählen kein vorheriger Aufenthalt in einer psychiatrischen Klinik, ein überdurchschnittlicher Intelligenzquotient, Leben außerhalb eines kriminellen Milieus mit keinem kriminellen Verhalten über mindestens 2 Jahre, keine Ko-Erkrankung aus dem Bereich der ängstlichen Persönlichkeitsstörungen, starke Extrovertiertheit, sowie eine gute soziale Verträglichkeit (Zanarini et al. 2014). Die Patienten waren dabei längstens 2 Jahre symptomfrei.

1.3 Fragestellung

Borderline-Patienten zeigen häufig selbstverletzendes Verhalten, leiden unter Impulskontrollstörungen und zeigen oftmals ein Hochrisikoverhalten. Die Erkrankung ist im Regelfall außerdem von mehreren Komorbiditäten begleitet.

Dies führt zu häufigen Aufenthalten in psychiatrischen Abteilungen. Eine befriedigende Therapiemöglichkeit existiert bis dato nicht, da es weder eine psychotherapeutisch noch eine pharmakologische Option gibt, welche zu einer dauerhaften Besserung der BPS-Symptomatik zu führen scheint.

Ausgehend von der Annahme, dass der Borderline-Persönlichkeitsstörung eine Störung im Opioid-System zugrunde liegt, stellt sich die Frage, ob sich diese Störung dann auch mit einem Opioidrezeptorantagonisten behandeln lässt. Naltrexon ist, wie schon in 1.2.8.5 beschrieben, bei diversen Impulskontrollstörungen und selbstverletzendem Verhalten eingesetzt worden. Allerdings sind die bisherigen Studien nicht ausschließlich mit BPS-Patienten durchgeführt worden und die untersuchten Patientenkollektive waren sehr klein. Naltrexon hat keine Zulassung für die BPS, wie es auch kein anderes Medikament gibt, das bei BPS offiziell zugelassen ist.

Basierend auf Bandelows „EOS-Theorie“ zur Borderline-Störung wurden in den letzten Jahren Patienten, die in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) wegen BPS stationär behandelt wurden, zum Teil mit Naltrexon off-label behandelt. Eine off-label-Behandlung ist nur dann möglich, wenn andere Versuche, die Patienten zu behandeln, nicht hilfreich waren oder nicht vertragen wurden. Obwohl 80-90 % aller BPS Patienten Medikamente erhalten, in allen Fällen off label, ist die Behandlung bisher nicht als befriedigend anzusehen. Daher soll die retrospektive Auswertung der bisher behandelten Patienten die Wirksamkeit der Therapie beurteilen.

2. Materialien und Methoden

Die Untersuchung wurde von der Ethikkommission der Universität Göttingen genehmigt. Die Freigabe vom 02.04.2014 liegt vor.

2.1 Auswahl der eingeschlossenen Fälle

Mit Hilfe des SAP-Abrechnungssystems wurden Patienten der Universitätsmedizin Göttingen, welche in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie behandelt wurden, herausgefiltert. Filterkriterium war, dass sie zwischen Januar 2010 und November 2013 behandelt worden waren und die Entlassungsdiagnose F60.31 nach ICD-10 (emotional-instabile Persönlichkeitsstörung vom Borderline-Typus) erhalten hatten.

Eingeschlossen wurden Patienten, welche stationär behandelt worden waren; rein ambulante Patientenfälle wurden nicht berücksichtigt, da hier vielfach die relevanten Daten nur unvollständig vorlagen. Insgesamt fanden sich hier 193 Fälle.

Waren diese Voraussetzungen erfüllt, so wurden die jeweiligen Arztbriefe und die entsprechende Akte angefordert und ausgewertet.

Hierbei wurde anhand der beschriebenen Symptome nochmals geprüft, ob die ICD-10-Anforderungen für die Diagnose einer Borderline-Störung tatsächlich gegeben waren. Darüber hinaus wurden die Patientenfälle auf das Vorliegen der vorher entwickelten Kriterien geprüft, um eine Vergleichbarkeit bzw. eine Gesamtauswertung überhaupt möglich zu machen. Bei 32 Patienten trafen die Kriterien nicht zu, oder es waren zu wenig Informationen in den entsprechenden Unterlagen enthalten, weshalb diese Fälle aus der Grundgesamtheit entfernt worden.

2.2 Untersuchte Variablen

Die verbliebenen 161 Fälle wurden mit Hilfe der vorhandenen Arztbriefe und Akten ausgewertet.

Zuerst erfolgte eine Anonymisierung der Patienten. Es wurden soziodemographische Daten wie Alter, Geburtsdatum und Geschlecht, sowie Aufenthaltsdatum und -dauer erhoben. Darüber hinaus wurden eventuell vorhandene Komorbiditäten, sowohl psychiatrischer als auch somatischer Natur erfasst.

Es wurde untersucht, ob die Patienten in der Vergangenheit einen oder mehrere Suizidversuche begangen hatten, ob sie unmittelbar vor dem Aufenthalt eine ambulante Therapie bei einem niedergelassenen Psychiater oder Psychologen außerhalb der UMG bekamen, ob es in der Vergangenheit schon stationäre Aufenthalte gegeben hatte oder ob dies die erste stationäre Behandlung war. Die Anzahl der Voraufenthalte wurde nicht berücksichtigt, da sie zumeist nicht eindeutig zu klären war.

Ob eine stationäre Psychotherapie durchgeführt wurde, insbesondere eine dialektisch-behaviorale Psychotherapie, wurde als Parameter ebenfalls nicht berücksichtigt, da die Angaben vieler Patienten hier nicht reliabel und die Aktenlage inhaltlich inkonsistent war.

Lagen bei Verwandten ersten Grades des Patienten psychiatrische Erkrankungen vor, wurden diese Erkrankungen ebenfalls in die Analyse mit einbezogen. Suchterkrankungen (mit Ausnahme des Nikotinabusus, der aufgrund seiner hohen Verbreitung nicht gesondert berücksichtigt wurde) wurden noch einmal gesondert herausgefiltert.

Untersucht wurde die verabreichte Pharmakotherapie der Patienten. Diese wurde einzeln nach Wirkstoff und Dosierung aufgelistet. Zusammenfassend wurden die Ergebnisse nochmals in die zusammenfassenden Variablen Antidepressiva, Neuroleptika, Stimmungsstabilisierer, Sedativa/Hypnotika, Psychostimulantien, wie zum Beispiel Methylphenidat, Substitutionsstoffe, Entwöhnungsmittel und Naltrexon mit den Ausprägungen Gabe ja/nein unterteilt. Es wurde die jeweils angegebene Entlassmedikation mit entsprechender Dosierung in die Analyse aufgenommen, um eine größtmögliche Vergleichbarkeit zu schaffen. Eine zeitlich genauere Differenzierung, wann welche Medikamente gegeben bzw. in ihrer Dosierung geändert wurden, war aufgrund sich teilweise widersprechender Datenlage nicht möglich.

Als Fall zählte für die Analyse jeder Aufenthalt eines Patienten. Ein Patient kann daher in Form von mehreren Fällen enthalten sein. Dabei wurde nach folgendem Kriterium vorgegangen: Wenn mehrere Aufenthalte eines Patienten vorlagen, wurden die Aufenthalte nur dann einzeln gewertet, wenn ein Mindestzeitraum von 28 Tagen zwischen ihnen lag. Ansonsten wurden sie zu einem Aufenthalt zusammengefasst, um die Fallzahlen nicht künstlich in die Höhe zu treiben und zu vermeiden, dass gleich gelagerte Fälle stärker gewichtet werden, als aufgrund der Anzahl an betroffenen Personen angemessen. Der Zeitraum von 28 Tagen wurde aufgrund klinischer Erfahrungen als sinnvoll angesehen, es hätte auch jeder andere Zeitraum gewählt werden können.

Als Eingangskriterien für die Analyse wurden folgende Items festgelegt:

1. die Affektlage,
2. mögliche Suizidgedanken und -impulse,
3. die Impulskontrollstörung,
4. die Compliance und
5. selbstverletzendes Verhalten

Diese Kontroll-Items ergaben sich aus den am häufigsten auftretenden Ausprägungen bei der Borderline-Störung. Jeder in die Analyse aufgenommene Patient zeigte sämtliche beschriebenen Eingangskriterien.

Die Kriterien, welche untersucht wurden, wurden vor Beginn der Datensammlung zusammengestellt, um eine möglichst ergebnisoffene und neutrale Auswertung zu ermöglichen.

Zuletzt wurde untersucht, ob es im Rahmen der Behandlung zu einer Besserung der Borderline-Symptomatik kam.

Patienten wurden als gebessert eingestuft, wenn vier der fünf Eingangskriterien als gebessert beschrieben wurden. Um nicht künstlich eine Besserung vorzutäuschen, musste in den vorliegenden Dokumenten deutlich herausgestellt sein, dass ein gebessertes Bild vorlag. War dieses nicht erkennbar oder unklar, so wurde der Fall nicht als gebessert berücksichtigt. Dies stellte im Rahmen der statistischen Auswertung das Kriterium (d.h. die abhängige Variable) dar, an dem der Erfolg der verschiedenen Einflussfaktoren wie Medikation gemessen wurde.

Im Einzelnen wurde wie folgt vorgegangen:

Die Affektlage wurde anhand der Items Stimmung (bestehende Traurigkeit ja/nein), Schwingungsfähigkeit und Antrieb beurteilt. Diese Items wurden von den behandelnden Ärzten deutlich beschrieben, ihre Einschätzung wurde übernommen.

Suizidgedanken wurden in den Briefen und Pflegeberichten klar aufgelistet. Bei einem Intervall von mindestens 24h ohne weitere Suizidgedanken wurde dieses als Besserung

gedeutet. Suizidgedanken wurden regelmäßig abgefragt, sowohl von pflegerischer als auch von ärztlicher Seite und hinreichend dokumentiert.

Die Impulskontrolle galt als gebessert, wenn es mindestens 24h keinen Impulsdurchbruch gab. Auch hier wurde von einer Besserung ausgegangen, wenn in den Dokumentationen keine Impulskontrollstörung mehr vermerkt war.

Compliance wurde bezogen auf Medikamenteneinnahme, Teilnahme am Therapieprogramm sowie beim Einhalten von Absprachen untersucht. Hierbei wurde die subjektive Einschätzung der Erstbehandler übernommen, inwieweit eine Compliance bzw. Non-Compliance im jeweiligen Fall vorlag.

Selbstverletzendes Verhalten war ebenfalls deutlich beschrieben in den vorliegenden Unterlagen. Als gebessert eingestuft wurden nur diejenigen Fälle, bei denen kein selbstverletzendes Verhalten mehr vorlag.

2.3 Statistik

Vorhandene Daten wurden zunächst in einer Excel-Tabelle zusammengefasst. Die statistische Auswertung erfolgte mittels STATA/IC 12.1, die vorhandenen Diagramme und Häufigkeitstabellen wurden mit Microsoft Excel und Microsoft Word erstellt. Zur Auswertung wurden mehrere uni- und bivariate Zusammenhänge deskriptiv analysiert (Fishers exakt Test, Zweistichproben-T-Test), sowie ein stufenweise aufgebautes logistisches Regressionsmodell errechnet. Dieses wurde errechnet, um dichotome abhängige Variablen (also Besserung ja/nein) zu testen und auszuwerten. Zum Testen der Modellgüte wurden mehrere statistische Verfahren zur Analyse einflussreicher Fälle angewendet (Pearsons Residuen und Pregibons DBeta).

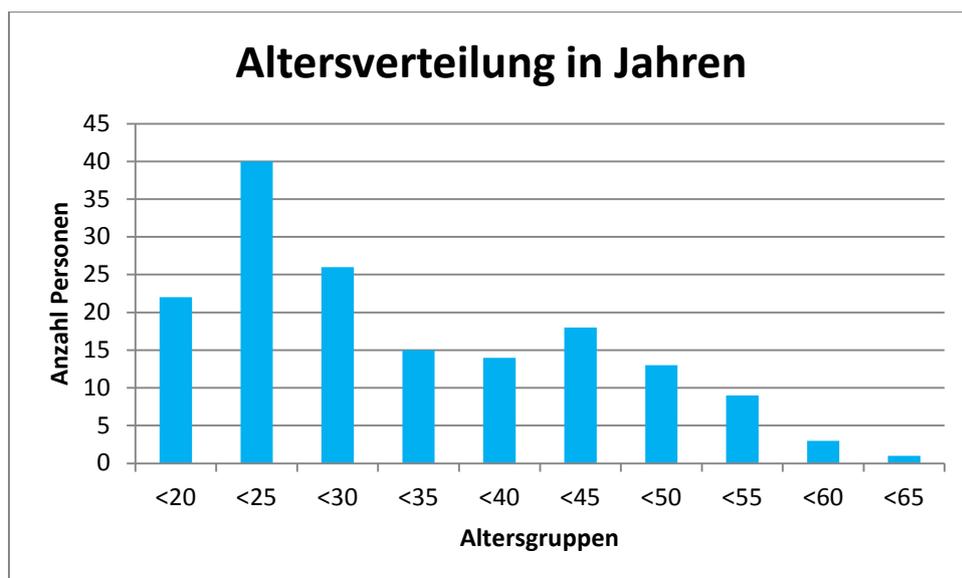
3. Ergebnisse

3.1 Soziodemographische Daten

Untersucht wurden 161 Fälle im Zeitraum von Januar 2010 bis Oktober 2013. Davon waren 136 Frauen (84,4%) und 25 Männer (15,52%). 20 Patienten hatten mehr als einen Aufenthalt mit einem Mindestabstand von 28 Tagen, weshalb jeder ihrer Aufenthalte einzeln gezählt wurde.

Das Durchschnittsalter der untersuchten Personen betrug 31,8 Jahre (von 18 bis 67 Jahren; SD=11,67). Jedoch waren 45,34% der Patienten unter 30 Jahre und bildeten somit den altersmäßigen Schwerpunkt der untersuchten Gruppe (**Abbildung 3**).

Abbildung 3: Altersverteilung in Jahren, geordnet nach Altersgruppen



Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer lag bei 29 Tagen (\pm SD=33,93), wobei 50 Patienten (31%) unter 7 Tagen stationär behandelt wurden. Der Medianwert der Aufenthaltsdauer lag bei 18 Tagen, wobei Einzelfälle mit einer Aufenthaltsdauer von über 90 bis 176 Tagen vorliegen (**Abbildung 4**). Für 17 Patienten war es der erste stationäre Aufenthalt überhaupt, dementsprechend wurden 144 Personen (89,4%) schon in der Vorgeschichte stationär behandelt (**Abbildung 5**). Eine genaue Berücksichtigung der Zahl der Voraufenthalte war aufgrund inkonsistenter Angaben nicht möglich. So widersprachen sich die Betroffenen mehrfach in ihren Angaben selber; Betreuer und Familie machten andere Angaben als der

Patient selber oder verschiedene Behandler dokumentierten unterschiedliche Angaben. Es wurde daher nur gezählt, ob es schon Voraufenthalte gegeben hatte oder nicht.

Abbildung 4: Anzahl Personen nach Aufenthaltsdauer in Tagen

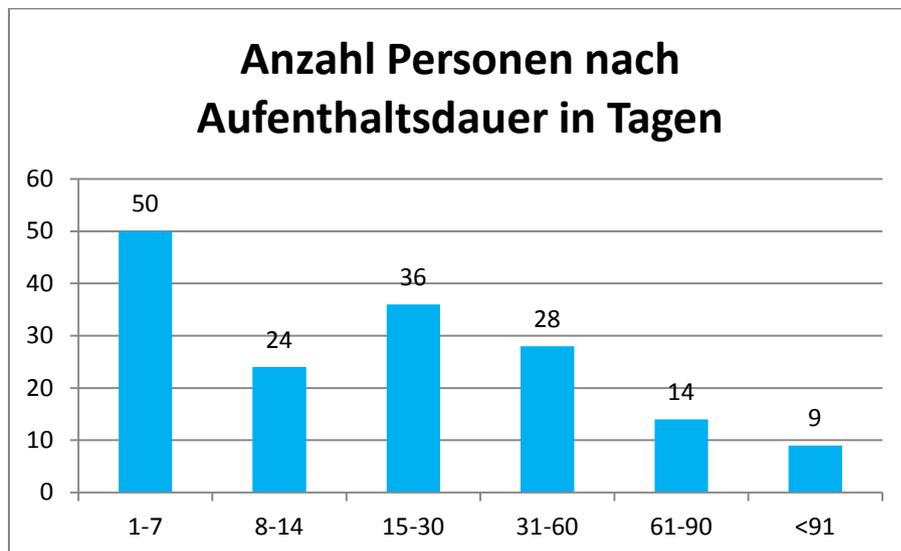
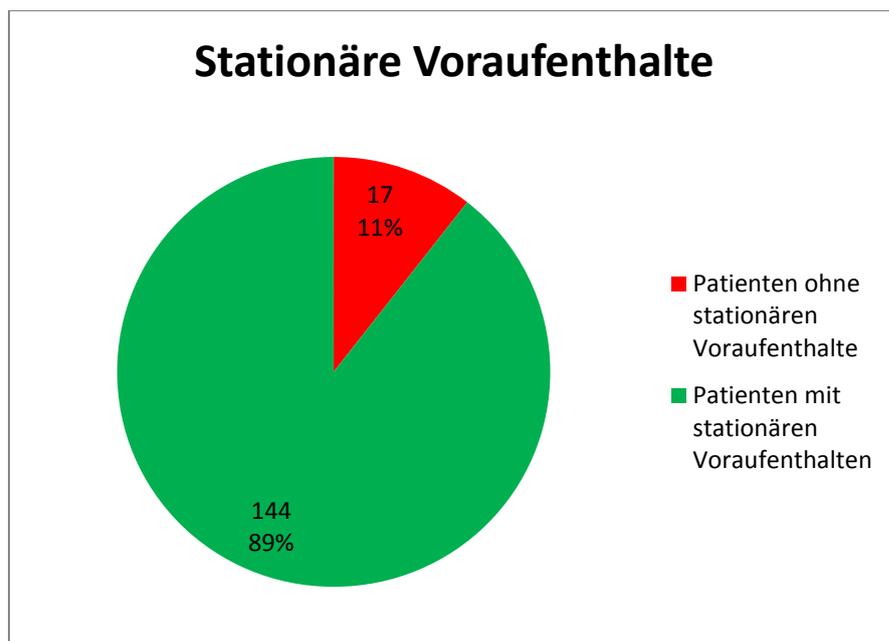


Abbildung 5: Stationäre Voraufenthalte des Patientenkollektivs



3.2 Komorbiditäten

3.2.1 Psychiatrische Komorbiditäten

Das Patientenkollektiv zeigte diverse psychiatrische Komorbiditäten (Tabelle 4).

Tabelle 4: Psychiatrische Komorbiditäten des Patientenkollektivs

Komorbidität	Anzahl Patienten absolut	Anzahl Patienten prozentual
Psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen (F10-F19)		
Alkohol	40	24,8%
Opioid	7	4,3%
Cannabinoide	12	7,5%
Sedativa und Hypnotika	26	16,1%
Halluzinogene	1	0,6%
Tabak	156	96,9%
Multipler Substanzgebrauch	33	20,5%
Affektive Erkrankungen (F30-F39)		
Bipolare Störung	6	3,7%
Depressive Episode und rezidivierende Depression	65	39,8%
Neurotische, Belastungs- und somatoforme Störungen (F40-F48)		
Akute Belastungsreaktion	20	12,4%
Verhaltensauffälligkeiten mit körperlichen Störungen und Faktoren (F50-F59)		
Anorexia nervosa	8	5,0%
Bulimia nervosa	6	3,7%

3.2.2 Sonstige Komorbiditäten

112 Patienten (69,5%) zeigten keine weitere Erkrankung aus dem nicht-psychiatrischen Formenkreis. 27 Patienten (16,7%) hatten eine internistische Erkrankung, davon 5 Patienten (3,1%) mit Hepatitis C-Infektionen, bei allen auf einen i.v.-Drogenabusus zurückzuführen. Bei 21 Patienten (13%) zeigte sich eine neurologische Erkrankung. Es zeigten sich neben den häufigen internistischen Erkrankungen auch rheumatoide Erkrankungen, insbesondere Gefäßerkrankungen. Hier wurden 7 Fälle angegeben (5,3%). Epilepsien traten bei 8 Patienten auf (4,9%), 4 Fälle (2,5%) von Enzephalitis disseminata wurden dokumentiert.

3.3 Familienanamnese

Bei 119 Patienten gab es keine psychiatrischen Erkrankungen bei Verwandten ersten Grades. 42 Fälle zeigten eine psychiatrische Erkrankung bei Verwandten ersten Grades (Tabelle 5).

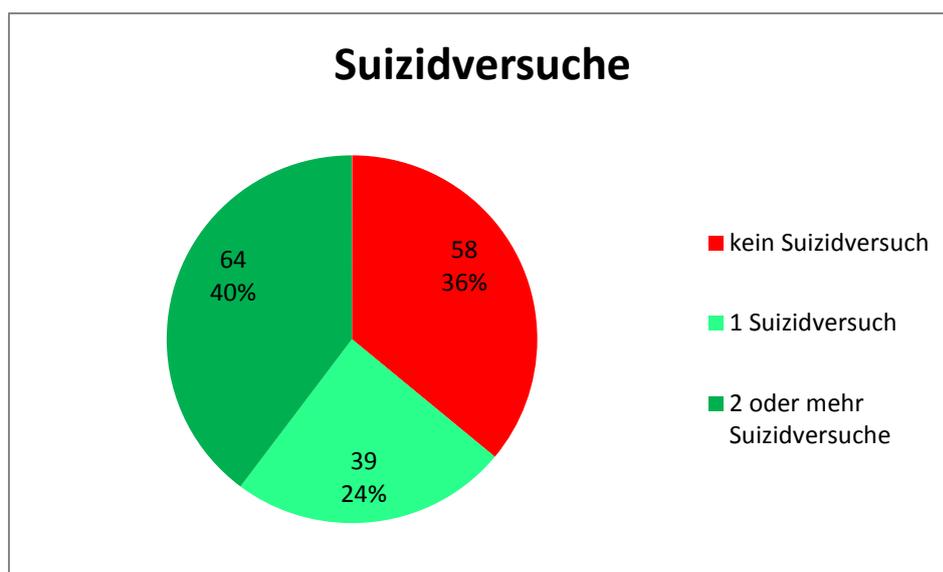
Tabelle 5: Psychiatrische Erkrankungen von Angehörigen ersten Grades

Psychiatrische Erkrankungen von Angehörigen 1. Grades	Anzahl Patienten absolut	Anzahl Patienten prozentual
Psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen (F10-F19)		
Alkohol	13	8,1%
Multipler Substanzgebrauch	2	1,2%
Schizophrenie, schizotype und wahnhaftige Störungen (F20-F29)		
Paranoide Schizophrenie	2	1,24%
Schizoaffektive Störung	1	0,62%
Affektive Erkrankungen (F30-F39)		
Rezidivierende Depression	27	17%
Neurotische, Belastungs- und somatoforme Störungen (F40-F48)		
Panikstörung	1	0,62%
Zwangsstörung	1	0,62%
Verhaltensauffälligkeiten mit körperlichen Störungen und Faktoren (F50-F59)		
Anorexia nervosa	2	1,24%
Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen (F60-F69)		
Emotional-instabil vom Borderline-Typ	5	3,1%

3.4 Suizidversuche in der Vorgeschichte

103 der untersuchten Patienten hatten in der Vorgeschichte mindestens einen Suizidversuch unternommen (Abbildung 6). Patienten mit Suizidversuchen in der Vorgeschichte wurden im Schnitt 28 Tage stationär behandelt, Patienten ohne Suizidversuche in der Vorgeschichte 32 Tage.

Abbildung 6: Suizidversuche in der Vorgeschichte



3.5 Ambulante Therapie und stationäre Voraufenthalte

Bei 96 Personen erfolgte direkt vor der stationären Behandlung eine ambulante Behandlung bei einem niedergelassenen Psychiater oder Psychologen.

3.6 Medikamentöse Behandlung während des stationären Aufenthaltes

3.6.1 Medikamentengabe

Insgesamt erhielten die stationär behandelten Patienten 50 verschiedene Medikamente. **Abbildung 7** zeigt die Anzahl der Medikamente pro Patient. In **Tabelle 6** sind die einzelnen Medikamente mit Dosierung aufgelistet.

Abbildung 7: Anzahl Medikamente pro Patient

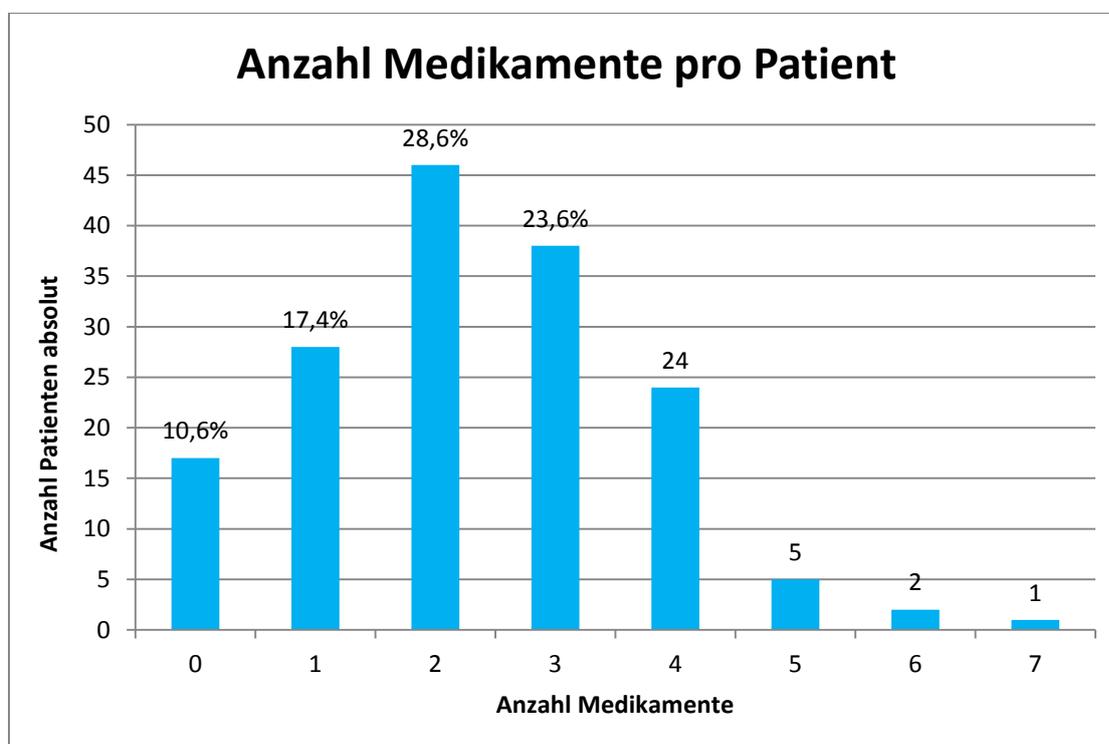


Tabelle 6: Gegebene Medikamente mit Dosierung

Verteilung Medikamente									
Medikament	Anzahl Patienten absolut	Anzahl Patienten prozentual	Durchschnittsdosis	Dosisrange	Median	Modus	Standardabweichung		
<u>Antidepressiva</u>									
Agomelatin	4	2,48%	43,75mg	25-50 mg	50 mg	50 mg	10,8 mg		
Amitriptylin-retard	8	4,96%	120,3 mg	37,5-200 mg	125 mg	150 mg	46,7 mg		
Citalopram	8	4,96%	16,25 mg	10-20 mg	20 mg	20 mg	4,84 mg		
Doxepin	4	2,48%	150 mg	75-225 mg	150 mg	n.v.	63,7 mg		
Duloxetine	1	0,62%	120 mg	120 mg	120 mg	n.v.	0 mg		
Escitalopram	20	12,42%	18,5 mg	10-40 mg	20 mg	20 mg	7,4 mg		
Fluoxetin	11	6,83%	40,9 mg	10-60 mg	40 mg	40 mg	13,1 mg		
Mirtazapin	22	13,66%	20,8 mg	7,5-60 mg	15 mg	7,5 mg	16,6 mg		
Paroxetin	1	0,62%	20mg	20 mg	20 mg	n.v.	0 mg		
Pregabalin	3	1,86%	450 mg	450 mg	450 mg	450 mg	0 mg		
Sertralin	23	14,28%	101,08 mg	50-200 mg	100 mg	100 mg	43,9 mg		
Tianeptin	1	0,62%	37,5 mg	37,5 mg	37,5 mg	n.v.	0 mg		
Tranylcypromin	1	0,62%	340 mg	40 mg	40 mg	n.v.	0 mg		
Trazodon	3	1,86%	150 mg	150 mg	150 mg	105 mg	0 mg		
Trimipramin	2	1,24%	35 mg	20-50 mg	100 mg	n.v.	0 mg		

Verteilung Medikamente									
Medikament	Anzahl Patienten absolut	Anzahl Patienten prozentual	Durchschnittsdosis	Dosisrange	Median	Modus	Standardabweichung		
Venlafaxin retard	27	16,77%	177,96 mg	37,5-375 mg	225 mg	225 mg	87,9 mg		
<u>Neuroleptika</u>									
<u>Hochpotent</u>									
Amisulprid	3	3,72%	400mg	200-600 mg	400 mg	n.v.	163 mg		
Aripipazol	14	8,69%	14,6 mg	5-30 mg					
Clozapin	2	1,24%	337,5 mg	275-400 mg	337,5 mg	n.v.	62,5 mg		
Haloperidol	2	1,24%	20 mg	15-25 mg	20 mg	n.v.	5 mg		
Olanzapin	2	1,24%	13,75 mg	7,5-20 mg	13,75 mg	n.v.	6,25 mg		
Perazin	2	1,24%	112,5 mg	100-125 mg	112,5 mg	n.v.	12,5 mg		
Perphenazin	2	1,24%	8 mg	8 mg	8 mg	8 mg	0 mg		
Quetiapin	43	26,70%	195,3 mg	25-1000 mg	150 mg	100 mg	193,6 mg		
Quetiapin reatard	10	6,21%	165 mg	50-700 mg	400 mg	400 mg	187,1 mg		
Risperidon	10	6,21%	4,35 mg	1-10 mg	3,5 mg	2 mg	2,9 mg		
Sulpirid	1	0,62%	250 mg	250 mg	250 mg	n.v.	0 mg		
Ziprasidon	2	1,24%	100 mg	40-160 mg	100 mg	n.v.	60 mg		

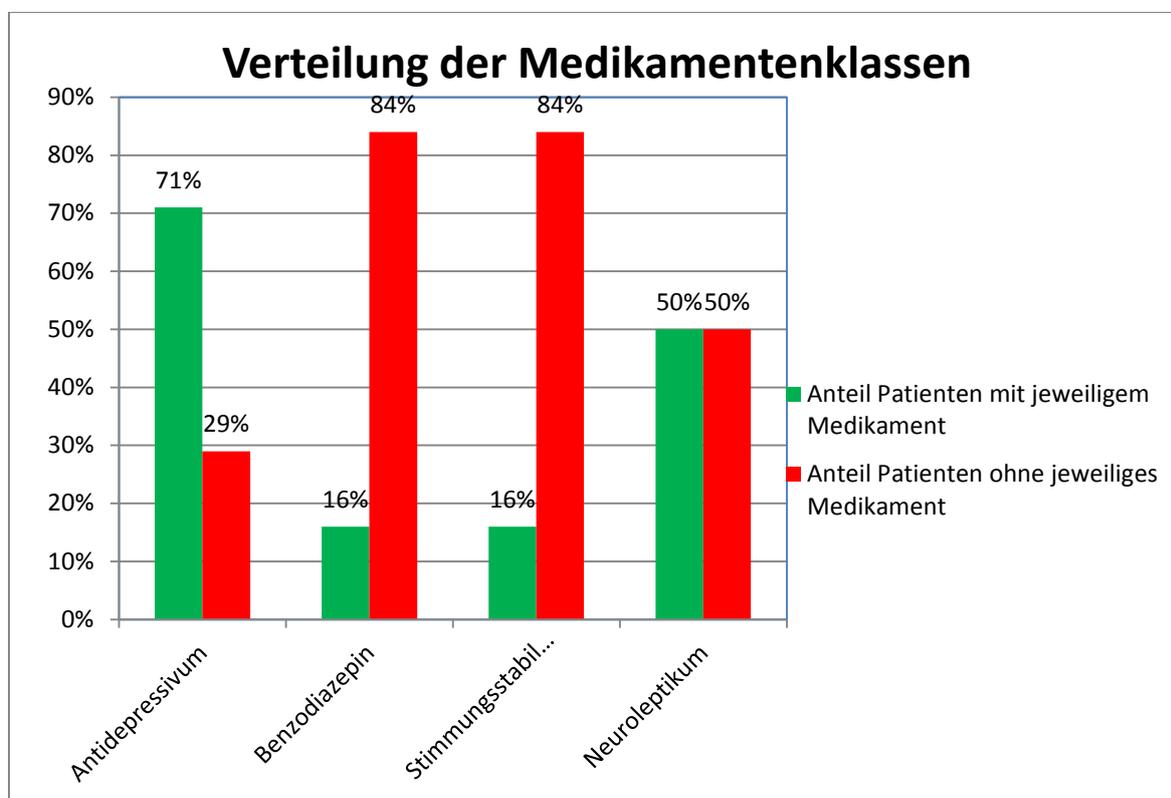
Verteilung Medikamente									
Medikament	Anzahl Patienten absolut	Anzahl Patienten prozentual	Durchschnittsdosis	Dosisrange	Median	Modus	Standardabweichung		
<u>Niederpotent</u>									
Biperiden retard	3	1,863%	4 mg	4 mg	4 mg	4 mg	0 mg		
Chlorprothixen	4	2,48%	132,5 mg	30-200 mg	150 mg	150 mg	62,6 mg		
Levomepromazin	1	0,62%	100 mg	100 mg	100 mg	n.v.	0 mg		
Melperon	5	3,1%	55 mg	25-100 mg	50 mg	25 mg	29,1 mg		
Pipamperon	4	2,48%	75 mg	40-120 mg	70 mg	n.v.	29,6 mg		
Prothipendyl	7	4,34%	91,42 mg	40-1660 mg	80 mg	80 mg	46,4 mg		
<u>Stimmungsstabilisierer</u>									
Carbamazepin	4	2,48%	675 mg	600-900 mg	600 mg	600 mg	129,9 mg		
Lithium	2	1,24%	675 mg	675 mg	1,5 mg	1,5 mg	0 mg		
Lamotrigin	7	4,34%	189,28 mg	75-250 mg	200 mg	200 mg	83 mg		
Valproinsäure	10	6,21%	830 mg	500-1200 mg	900 mg	1000 mg	223,8 mg		
<u>Benzodiazepine</u>									
Alprazolam	4	2,48%	4,25 mg	0,5-15 mg	0,75 mg	0,5 mg	6,2 mg		

Verteilung Medikamente									
Medikament	Anzahl Patienten	Anzahl Patienten prozentual	Durchschnittsdosis	Dosisrange	Median	Modus	Standardabweichung		
Clonazepam	2	1,24%	2,5 mg	2-3 mg	2,5 mg	n.v.	0,5 mg		
Diazepam	16	9,93%	12,18 mg	1,5-40 mg	10 mg	2 mg	11,9 mg		
Flunitrazepam	1	0,62%	2 mg	2 mg	2 mg	n.v.	0 mg		
Lorazepam	6	4,96%	1,33 mg	0,5-3,5 mg	1 mg	1 mg	0,99 mg		
Lormetazepam	3	3,72%	2 mg	2 mg	2 mg	2 mg	0 mg		
<u>Weitere Substanzen</u>									
Zolpidem	6	3,72%	11,66mg	10-20 mg	10 mg	10 mg	0 mg		
Zopiclon	1	0,62%	7,5 mg	7,5 mg	7,5 mg	n.v.			
Buprenorphin	4	2,48%	13,5 mg	4-30 mg					
Disulfiram	1	0,62%	1500 mg	1500 mg					
Methylphenidat	1	0,62%	10 mg	10 mg					
Naltrexon	55	34,15%	62,75 mg	25-150 mg	50 mg	50 mg	24,7 mg		

3.6.2 Einteilung nach Medikamentengruppen

Nach Medikamentengruppen geordnet wurde bei 115 Fällen ein Antidepressivum, bei 81 Fällen ein Neuroleptikum, davon 60-mal ein höherpotentes und 21mal ein niederpotentes, bei 25 Fällen ein Stimmungsstabilisierer, bei 25 Fällen ein Benzodiazepin und bei 55 Fällen Naltrexon verabreicht (**Abbildung 8**). Ein Patient erhielt Methylphenidat. Desweiteren fanden sich noch 4 Patienten, die als Drogensubstitution Buprenorphin erhielten, ein weiterer erhielt zur Substitution Polamidon. Ein Patient nahm Disulfiram ein, drei Patienten nahmen Biperiden retard ein.

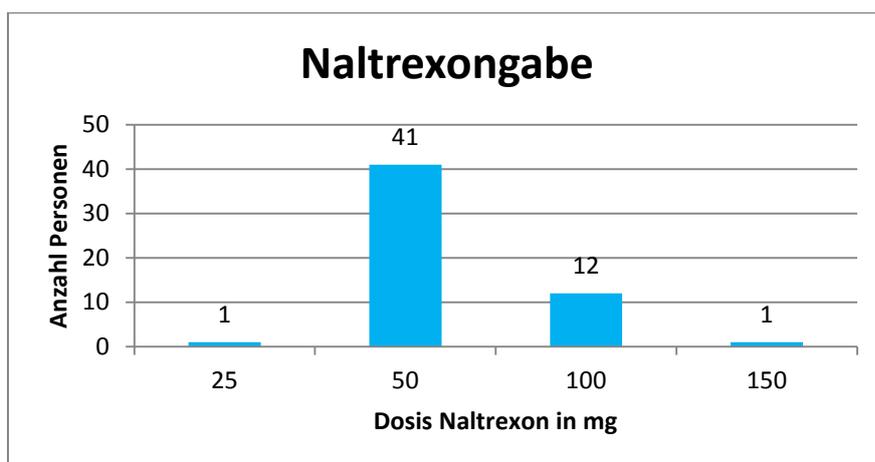
Abbildung 8: Verteilung der einzelnen Medikamentenklassen



3.6.3 Naltrexongabe in verschiedenen Dosierungen

Naltrexon wurde bei insgesamt 55 Fällen (34,2%) verabreicht, durchschnittlich in einer Höhe von 62,27mg (von 25mg bis 150mg), (SD=24,7). Die meisten Patienten (41 Personen=25,5%) erhielten eine Dosis von 50mg, 13 weitere Patienten (8%) erhielten eine höhere Dosierung, von 100-150mg (Abbildung 9). Somit erhielten alle Patienten Dosierungen, welche der allgemeinen Empfehlung entsprechen.

Abbildung 9: Naltrexongabe, unterteilt nach Dosierungen



3.7 Bivariate Analysen

3.7.1 Vier-Felder-Tafel

Es wurde eine Vier-Felder-Tafel erstellt, um die Unterschiede der Besserung bei Naltrexongabe/keiner Naltrexongabe deutlich herauszustellen (Tabelle 7).

Tabelle 7: Odds Ratio Besserung und Naltrexongabe

	keine Besserung Symptomatik		Besserung Symptomatik		
kein Naltrexon	76	71,7%	30	28,3%	106
	88,4%		40,0%		100,0%
Naltrexon	10	18,2%	45	81,8%	55
	11,6%		60,0%		100,0%
	86	100,00%	75	100,00%	

3.7.2 Fisher's Exact Test

Es wurde ein Fisher's Exact Test berechnet, um zu überprüfen, ob ein positiver Zusammenhang zwischen Naltrexongabe und Besserung vorliegen könnte. Hierfür wurde die Nullhypothese „Es gibt keinen Zusammenhang zwischen Naltrexongabe und Besserung der Symptomatik“ vorausgesetzt. Es zeigte sich, dass bei Patienten, die Naltrexon erhielten, signifikant häufiger eine Besserung berichtet wurde ($p < 0,005$).

3.7.3 Zweistichproben- T-Test Naltrexongabe ja/nein X Besserung

Die Ergebnisse des Zweistichproben-t-Tests sind signifikant. Die 95%-Konfidenzintervalle überlappen sich nicht ($t = -7,45$ $df = 159$, $p < 0,01$). Der Durchschnittswert für Besserung der Symptomatik ohne Naltrexon lag bei 0,28 ($SD = 0,45$); mit Naltrexon bei 0,82 ($SD = 0,39$). Das heißt: bei Patienten, die Naltrexon bekommen (ohne Beachtung der Dosis), bessert sich durchschnittlich häufiger die Symptomatik.

3.7.4 Zweistichproben-T-Test Naltrexongabe (höhere Dosis) X Besserung Symptomatik

Um zu untersuchen, ob die Höhe der Dosierung des Naltrexon einen entscheidenden Einfluss auf die Besserung hat, wurde eine Einteilung der Dosierung vorgenommen. Als höhere Dosis wurden Dosierungen über 50mg eingestuft, in den vorliegenden Daten maximal 150mg, als niedrigere Dosierung wurden Gaben bis einschließlich 50mg angesehen.

Im Zweistichproben-T-Test, der signifikant ist ($t = 5,2$; $df = 118$; $p < 0,01$), zeigt sich, dass Patienten mit hoch dosiertem Naltrexon eine durchschnittliche Besserung der Impulskontrolle von 0,93 ($SD = 0,27$) haben. Im Gegensatz dazu haben Personen ohne Naltrexongabe eine durchschnittliche Besserung von 0,28 ($SD = 0,45$). Die 95%-Konfidenzintervalle überschneiden sich nicht.

3.7.5 Zweistichproben-T-Test Naltrexongabe (niedrigere Dosis) X Besserung Symptomatik

Als niedrige Dosierung wurden Werte bis einschließlich 50mg eingestuft. Von den 38 Personen, die Naltrexon in diesen Dosierungen bekamen, zeigten 31 eine Besserung der Symptomatik.

Durchschnittlich erreichen die Personen mit niedrigerer Naltrexondosis eine Besserung von 0,82 ($SD = 0,45$). Das heißt, 82% erreichen durchschnittlich eine Besserung der Symptomatik,

ohne Naltrexon erreichten diese nur 28% (SD=0,39). Der Zweistichproben-T-Test ist wieder signifikant ($t=6,45$; $df=142$; $p<0,01$).

3.7.6 Zusammenfassung bivariate Analysen

Es führen sowohl niedrigere (25-50mg) als auch höhere Dosen (>50mg) zu einer Besserung gegenüber den Personen, die kein Naltrexon bekommen.

Aber Patienten, die höhere Dosen über 50mg bekamen, zeigten noch häufiger eine Besserung.

Es können jedoch Drittvariablen einen Einfluss haben, z.B. Patienten, die Naltrexon bekommen, bekommen gleichzeitig auch häufiger ein anderes Medikament, das in Wirklichkeit die Besserung bringt. Um diese Drittvariablen gegebenenfalls zu erkennen, wurde ebenfalls eine multivariate Analyse durchgeführt.

3.8 Multivariate Analysen

Die Schwierigkeit einer retrospektiven Untersuchung liegt darin, dass die Patienten alle mehrere Medikamente und Behandlungen bekommen haben, so dass es im Nachhinein schwierig zu sagen ist, welche der Therapien nun geholfen hat. Die logistische Regression ist in der Lage, diese vielfältigen Effekte auseinander zu dividieren und Zusammenhänge klar aufzuzeigen. Es wurden insgesamt acht logistische Regressions-Modelle entwickelt, welche schrittweise aufgebaut wurden. Dies geschah, um zu zeigen, welche Veränderungen sich beim Pseudo- R^2 ergeben, d.h. in der Erklärungskraft des jeweiligen Modells und damit auch, wie viel die einzelnen Variablen(-gruppen) zur Erklärung beitragen.

3.8.1 Modell 1

In Modell 1 sind als Prädiktoren die „Grunddaten“ der Patienten enthalten:

- Geschlecht
- Alter in Tagen
- Sucht (ja/nein)
- die Anzahl der Besuche im aktuellen Jahr
- stationäre Voraufenthalte (ja/nein)
- ambulante Therapie (ja/nein)

Als Kriterium der logistischen Regression wurde die bestehende Besserung der Symptomatik bzw. nichtbestehende Besserung der Symptomatik festgelegt.

Odds Ratio:

- Geschlecht: Frauen haben gegenüber Männern eine um den Faktor 0,68 reduzierte Chance auf Besserung der Symptomatik.
- Alter in Tagen: Mit jedem Tag, den eine Person älter ist, reduziert sich die Chance auf Besserung der Borderline-Störung um den Faktor 1. Das 95%-Konfidenzintervall ist außerdem sehr nahe +/-1, es ist also wahrscheinlich so, dass durch das Alter keine Veränderung der Besserung der Symptomatik zu erwarten ist. Möglich ist aber wiederum, dass durch diese Form der Variable ein Einfluss verdeckt ist.
- Sucht: Wenn eine Suchterkrankung vorliegt, reduziert sich die Chance auf Besserung um den Faktor 0,53.
- Anzahl Besuche im aktuellen Jahr: Patienten, die häufiger in die Klinik kamen, hatten eine um den Faktor 0,9 geringere Chance auf Besserung.
- Wenn es bereits stationäre Voraufenthalte gegeben hat, erhöht sich die Chance auf Besserung um den Faktor 1,33.
- Ambulante Therapie: wenn der jeweilige Patient in ambulanter Therapie ist, erhöht sich die Chance auf Besserung um den Faktor 1,55.

Bewertung des Modells insgesamt:

Die Erklärkraft des Modells (= Pseudo R²) beträgt 4,44%, ist also sehr niedrig.

Die Log Likelihood ist nicht bei 0, was das bestmögliche Modell wäre. X² liegt bei 9,84, also niedrig, Prob > X² bei 0,13, also über der 5%-Signifikanzhürde (d.h. nicht signifikant).

Von allen Variablen, die getestet wurden, ist kein Zusammenhang signifikant (alle P>|z| über 5%). Außerdem erstrecken sich alle 95%-Konfidenz-Intervalle über einen Bereich von kleiner bis größer 1. Das heißt, dass der tatsächliche Wert (in der Realität) mit 95% Wahrscheinlichkeit in diesem Bereich liegt. Das bedeutet hier wiederum, dass der Zusammenhang positiv oder negativ sein kann.

Die hier im Modell berechneten Odds Ratio-Werte können also in Wirklichkeit auch einen Wert annehmen, der den Zusammenhang umkehrt: Geschlecht hat einen OR-Wert von 0,68, d.h. die Chance auf Besserung wird für Frauen (Geschlecht = 1) um den Faktor 0,68 gesenkt.

Aufgrund des Konfidenzintervalls ist es aber möglich, dass in der Realität die Chance auf Besserung der Borderline-Störung um den Faktor 1,7 erhöht ist (also genau umgekehrt).

3.8.2 Modell 2

Beinhaltet die Faktoren von Modell 1 und zusätzlich die psychiatrischen Komorbiditäten.

Im ersten Versuch konnte das Modell nicht richtig berechnet werden, da aufgrund der niedrigen Fallzahl etliche Fälle ausgeschlossen wurden.

Deswegen wurden nur die die am stärksten besetzten Komorbiditäten mit in das Modell aufgenommen (mit Fallzahlen ≥ 15), (**Tabelle 8**).

Tabelle 8: Häufigste Komorbiditäten von Angehörigen ersten Grades

Psychiatrische Komorbidität	Anzahl Betroffene
F 33	57
F43	50
F10	44
F13	28
F19	24
F12	18
F32	15

Odds Ratio:

- Geschlecht: Es zeigen sich immer noch Hinweise darauf, dass Frauen eine geringere Chance auf Besserung haben (Chance auf Besserung für Frauen um den Faktor 0,495 reduziert) – aber nicht signifikant – und das 95%-Konfidenz-Intervall schließt 1 mit ein.
- Alter in Tagen: Dieses hat sich insofern geändert, dass der Wert signifikant ist und das 95%-Konfidenz-Intervall nur Werte unter 1 einschließt, allerdings ist die Verringerung der Chance auf Besserung immer noch minimal (0,9999063).
- Sucht: immer noch Hinweis auf Nachteil der Süchtigen (Chance um Faktor 0,69 reduziert), aber nicht signifikant und das 95%-Konfidenz-Intervall schließt 1 mit ein.
- Anzahl Besuche: jeder Besuch mehr reduziert immer noch die Chance auf Besserung (aber stärkere Reduktion als in Modell 1), aber nicht signifikant und das 95%-Konfidenz-Intervall schließt 1 mit ein.

- Stationäre Voraufenthalte: erhöhen immer noch die Chance auf Besserung, aber nicht signifikant und das 95%-Konfidenz-Intervall schließt 1 mit ein.
- Ambulante Therapie: unverändert zu Modell 1
- Komorbiditäten:
 - F10: erhöht die Chance auf Besserung um den Faktor 1,16, der Wert ist aber nicht signifikant und das 95%-Konfidenz-Intervall schließt 1 mit ein.
 - F12: Reduziert die Chance auf Besserung um den Faktor 0,40, ist nicht signifikant und das 95%-Konfidenz-Intervall schließt 1 mit ein.
 - F19: Reduziert die Chance auf Besserung um den Faktor 0,45, der Wert ist nicht signifikant und das 95%-Konfidenz-Intervall schließt 1 mit ein.
 - F32: erhöht die Chance auf Besserung um den Faktor 2,28, ist nicht signifikant und das 95%-Konfidenz-Intervall schließt 1 mit ein.
 - F33: erhöht die Chance auf Besserung um den Faktor 1,19, der Wert ist aber nicht signifikant und das 95%-Konfidenz-Intervall schließt 1 mit ein.
 - F43 erhöht die Chance auf Besserung um den Faktor 1,25. Der Wert ist aber nicht signifikant und das 95%-Konfidenz-Intervall schließt 1 mit ein.

Die positiven Zusammenhänge lassen sich dadurch erklären, dass höchstwahrscheinlich Drittvariablen verborgen sind und dass in der Realität ein negativer Zusammenhang möglich ist (nicht signifikante Werte und das 95%-Konfidenz-Intervall schließt 1 mit ein).

Bewertung des Modells insgesamt:

Die Log Likelihood ist im Verhältnis zum Modell 1 reduziert. R^2 ist höher, d.h. mit dem Modell kann mehr erklärt werden. X^2 ist höher als im Modell 1. $Prob > X^2$ ist immer noch nicht signifikant.

3.8.3 Modell 3

Modell 3 beinhaltet alle Variablen aus Modell 2 und zusätzlich familiäre psychiatrische Erkrankungen.

Hier ergab sich ein ähnliches Problem wie bei Modell 2. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen wurden mehrere Fälle aus der Berechnung genommen.

Aufgrund dessen wurden wieder nur die häufigsten familiären Erkrankungen aufgenommen. Dies waren Fälle aus dem Bereich F10 (13 Betroffene) und F33 (27 Betroffene).

Odds Ratio:

- Bei Geschlecht, Sucht, Anzahl Besuche, stationäre Voraufenthalte und ambulante Therapie zeigten sich keine neuen Ergebnisse. (nur mit anderen Faktoren/ Wirkrichtung, keine Signifikanz, 95%-Intervall inklusive 1)
- F33, 43, F 10 und F32 wirken immer noch positiv (nicht signifikant, 95%-Konfidenzintervall beinhaltet 1)
- F13, F19 und F 12 immer noch negativ (nicht signifikant, 95%-Konfidenzintervall beinhaltet 1)
- Das Alter in Tagen ist immer noch signifikant und mit dem Alter verringern sich die Chancen auf Besserung leicht
- Familiäre Erkrankungen aus dem Bereich F10: F10 in der Familie erhöht die Chancen auf Besserung sehr leicht um den Faktor 1,09, ist aber nicht signifikant und die 1 ist im 95%-Konfidenzintervall
- Familiäre Erkrankungen aus dem Bereich F33: erhöht die Chancen auf Heilung um den Faktor 2,53, ist aber auch nicht signifikant und 1 ist im 95%-Konfidenzintervall.

Bewertung des Modells insgesamt:

Pseudo R² ist wieder etwas höher als im vorigen Modell.

X² ebenfalls, ist aber immer noch nicht unter der Signifikanzgrenze.

Die Log Likelihood ist etwas niedriger, aber weiterhin deutlich von 0 entfernt.

3.8.4 Modell 4-7, Erklärung:

Die Modelle 4-7 sind insofern gleich, als dass sie jeweils das Modell 3 plus zusätzlich die Medikamenten-Variablen umfassen.

Unterschiede liegen in der Art, wie Naltrexon ins Modell aufgenommen worden ist (**Tabelle 9**).

Tabelle 9: Unterschiede der Modelle bezüglich Naltrexon

Modell	Art der Naltrexonberechnung
Modell 4	Naltrexon (Dosis)
Modell 5	Naltrexon (ja/nein)
Modell 6	Naltrexon (hohe Dosis)
Modell 7	Naltrexon (niedrige Dosis)

Der Versuch, ein grundsätzliches Modell zu erstellen, in welchem die einzelnen Medikamente mit Dosierung aufgenommen werden sollten, ließ sich nicht durchführen, da die Fallzahl dafür zu niedrig war. Daher wurden die Medikamente nur einzeln in Modell 4 ausgewertet, die anderen Modelle beinhalten die Medikamentengruppen.

Ab Modell 4 wurden die Modelle ebenfalls hinsichtlich ihrer Güte getestet nach Residuen (Pearson, **Abbildung 11**) und Ausreißern/einflussreichen Werten (Pregibons DBeta-Test, **Abbildung 10**). Für diese Tests gibt es theoretisch „Grenzwerte“, d.h. wenn ein Fall den Grenzwert überschreitet, sollte er nach den Vorgaben der Tests ausgeschlossen werden. Dieses führte aber sehr oft zu sehr vielen Ausschlüssen, so dass abgekürzt nur die Fälle ausgeschlossen wurden, die sich komplett von den anderen unterschieden.

3.8.5 Modell 4a

Das Modell beinhaltet Modell 3 sowie die einzelnen Medikamente mit Dosierung und Naltrexon mit Dosierung.

Da viele Fälle aus der Studie ausschieden, mussten viele Medikamente ausgeschlossen werden. Das Modell wurde daher überarbeitet und um die seltenen Medikamente gekürzt.

Odds Ratio:

- Bei Geschlecht, Suchterkrankungen, Anzahl Besuche, stationäre Aufenthalte und ambulanter Therapie keine Änderungen zu den Vormodellen
- Das Alter in Tagen war nicht mehr signifikant, der Wert immer noch sehr nahe an 1.
- Bei den Komorbiditäten F33, F43, F 10 F32, F13, F19, F12 zeigte sich ebenfalls keine Änderung zum Vormodell.
- Familiäre Erkrankungen aus den Bereichen F10 und F33 zeigten ebenfalls keine Änderungen zum Vormodell

- Die Odds Ratios folgender Medikamente waren signifikant:
 - o Quetiapin retard (Erhöhung der Dosis reduziert Chance auf Besserung der Borderlinestörung um den Faktor 0,98, also sehr nahe an 1).
 - o Aripiprazol (Erhöhung der Dosis erhöht Chance auf Besserung um den Faktor 1,3).
 - o Doxepin (Erhöhung der Dosis erhöht Chance auf Besserung um den Faktor 1,03).
- Die anderen Medikamente wirken alle nicht signifikant und das 95%-Konfidenzintervall schließt 1 mit ein.
- Naltrexon scheint einen Einfluss auf die Besserung zu haben. Mit der Höhe der Dosis steigt die Chance auf Heilung jeweils um den Faktor 1,06, der Wert ist hoch signifikant ($P > |z|$ bei 0,0). Die Wahrscheinlichkeit liegt bei $p < 0.0001$.

Bewertung des Modells insgesamt:

Die Log Likelihood ist deutlich niedriger als vorher. X^2 ist deutlich höher, was für ein besseres Modell spricht. $\text{Prob} > X^2$ ist bei 0,000 und damit signifikant. Das Pseudo- R^2 liegt bei 46,9%, was als gut zu bewerten ist.

Abbildung 10: Pregibons DBeta für die Modelle 4-7

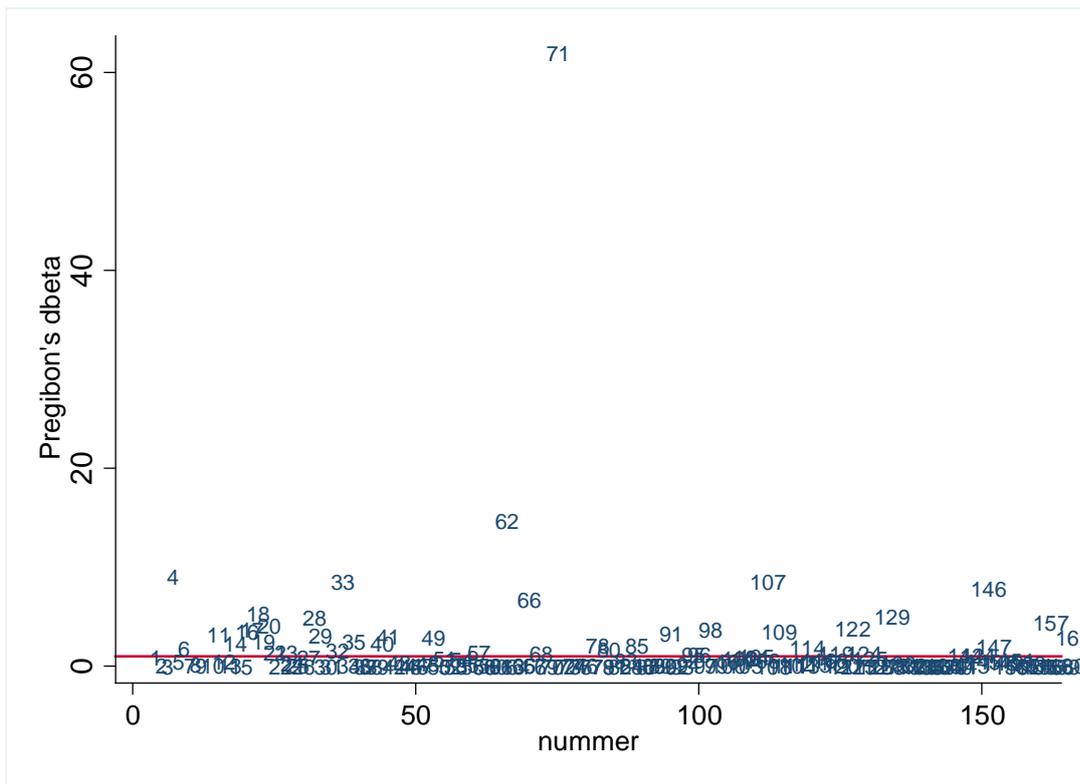
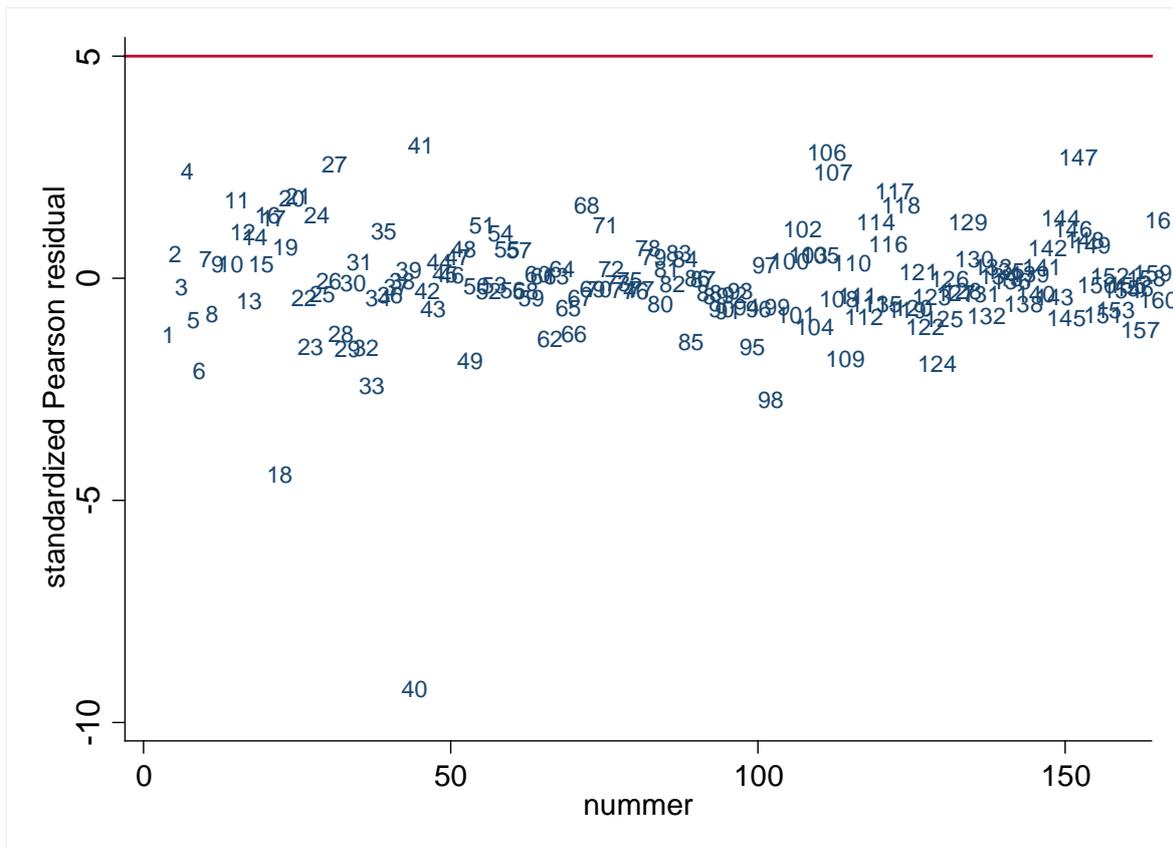


Abbildung 11: Pearson's Residuum für die Modelle 4-7



Es zeigen sich zwei auffällige Fälle, die sich von den anderen deutlich unterscheiden, bei Pregibons DBeta (testet einflussreiche Fälle/Ausreißer) ist das Nr. 71, bei Pearson (Residuen) ist das die Nr. 40. Diese wurden ausgeschlossen und ein überarbeitetes Modell 4a berechnet.

R^2 liegt bei 52,29%, X^2 ist gestiegen, aber immer noch hoch signifikant. Die Log Likelihood ist niedriger.

Odds Ratio:

- Die Ergebnisse bei den Medikamenten sind unverändert zu vorher, d.h. Quetiapin retard, Aripripazol und Doxepin sind im signifikanten Bereich.
- Naltrexon ist immer noch hoch signifikant und eine höhere Dosis bringt höhere Chance auf Besserung
- Die Anzahl der Besuche im aktuellen Jahr zeigt sich nun komplett verändert: jeder Besuch reduziert die Chance auf Heilung um den Faktor 0,05 (Kehrwert = mehr als 20-fache Reduktion der Chance) und dieser Wert ist signifikant, 95%-Konfidenzintervall unter 1.

3.8.6 Modell 4b

- 3 Fälle wurden ausgeschlossen.

Odds Ratio:

- Weibliches Geschlecht reduziert die Chance auf Besserung um den Faktor 0,13 (Kehrwert = Faktor 7,8). Dies ist signifikant und 1 ist nicht im 95%-Konfidenz-Intervall
- Eine Suchterkrankung reduziert die Chance auf Besserung um den Faktor 0,15 (Kehrwert = 6,9) und ist signifikant. 1 ist nicht im 95%-Konfidenz-Intervall.
- Die Anzahl der Besuche wurde aus Kollinearitätsgründen aus dem Modell entfernt (Anzahl Besuche laufen parallel zur Besserung bei der Miteinbeziehung der verwendeten Variablen).
- Die Gabe von Sedativa/Hypnotika reduziert die Chance auf Besserung um den Faktor 0,86, der Wert ist aber nicht signifikant und 1 ist im 95%-Konfidenz-Intervall enthalten.

- Die Gabe von Stimmungsstabilisierern reduziert die Chance auf Besserung um den Faktor 0,83, ist aber auch nicht signifikant und 1 im 95%-Konfidenz-Intervall enthalten.
- Niedrigpotente Neuroleptika erhöhen die Chance auf Besserung um den Faktor 2,3. Der Wert ist aber nicht signifikant und 1 im 95%-Konfidenzintervall enthalten.
- Höherpotente Neuroleptika reduzieren die Chance auf Besserung um den Faktor 0,9. Dies ist nicht signifikant, 1 im 95%-Konfidenzintervall enthalten
- Die Gabe eines Antidepressivums reduziert die Chance auf Besserung um den Faktor 0,71. Die ist jedoch nicht signifikant, 1 ist im 95%-Konfidenzintervall enthalten.
- Eine höhere Dosis Naltrexon bringt eine signifikant höhere Chance auf Besserung (Faktor 1,06).

Bewertung des Modells insgesamt:

Es liegt eine höhere Log likelihood (weniger ideales Modell) als bei den Modellen 3 und 4a vor. X^2 ist ebenfalls niedriger als in Modell 4a, aber immer noch hoch signifikant. Pseudo R^2 ist niedriger (36,37%).

3.8.7 Modell 5b

3 Fälle wurden ausgeschlossen (dieselben wie bei Modell 4b).

Odds Ratio:

- Das weibliche Geschlecht ist auch hier signifikant, Frauen haben eine um den Faktor 0,12 reduzierte Chance auf Besserung.
- Suchterkrankungen reduzieren die Chance auf Besserung ebenfalls um den Faktor 0,17.
- Die Anzahl der Besuche wurde aus dem Modell entfernt, aufgrund der Kollinearität.
- F33 in der Familie erhöht die Chance auf Besserung um den Faktor 4,94 und ist signifikant.
- Alle anderen Faktoren sind nicht signifikant.
- Naltrexongabe erhöht im Vergleich zu Nicht-Gabe die Chance auf Besserung um den Faktor 43,23 und ist hoch signifikant. Das 95%-Konfidenzintervall erstreckt sich sogar bis Faktor 166,22.

Bewertung des Modells insgesamt:

X^2 entspricht ungefähr Modell 4b und ist hoch signifikant. Pseudo- R^2 ist ebenfalls ähnlich (36,32%), ebenso die Log Likelihood.

3.8.8 Modell 6b

Ein Fall wurde ausgeschlossen.

Odds Ratio:

- Das weibliche Geschlecht ist auch hier signifikant. Frauen haben eine um den Faktor 0,24 reduzierte Chance auf Besserung.
- Anzahl Besuche kollinear zur Besserung, deswegen aus dem Modell genommen.
- Suchterkrankungen reduzieren die Chance auf Besserung um den Faktor 0,04.
- Stationäre Voraufenthalte verbessern die Chance auf Besserung um den Faktor 20,62. Dies ist signifikant (95%-Konfidenzintervall im Bereich von ca. 1,5-276, also eine sehr große Spanne).
- F33 in der Familie erhöht die Chance auf Besserung um den Faktor 14,83 und ist signifikant.
- Eine hohe Naltrexondosis erhöht die Chance auf Besserung des Störungsbildes um den Faktor 791,76, ist hoch signifikant und das 95%-Konfidenzintervall geht hier sogar bis Faktor 17667.
- Die restlichen Variablen sind nicht signifikant und ähnlich wie in den Vormodellen.

Bewertung des Modells insgesamt:

X^2 ist im Vergleich etwas niedriger als bei Modell 4b und Modell 5b, hoch signifikant. Pseudo R^2 höher (45,7% Erklärungskraft). Die Log Likelihood ist gesunken.

3.8.9 Modell 7b

3 Fälle wurden ausgeschlossen.

Odds Ratio:

- Geschlecht, Suchtkomorbidität und familiäre F33 unverändert zu den Vormodellen.
- Naltrexon (niedrig) erhöht die Chance auf Besserung um den Faktor 26,57, ist hoch signifikant und das 95%-Konfidenzintervall reicht von ca. 6,65-106,23.

Bewertung des Modells insgesamt:

X^2 ist im Vergleich niedriger als bei den Vormodellen 4b, 5b und 6b und hoch signifikant. Pseudo R^2 ist niedriger als bei Modell 6b (33,69% Erklärkraft). Die Log Likelihood ist höher als in 6b.

3.9 Modell 8:

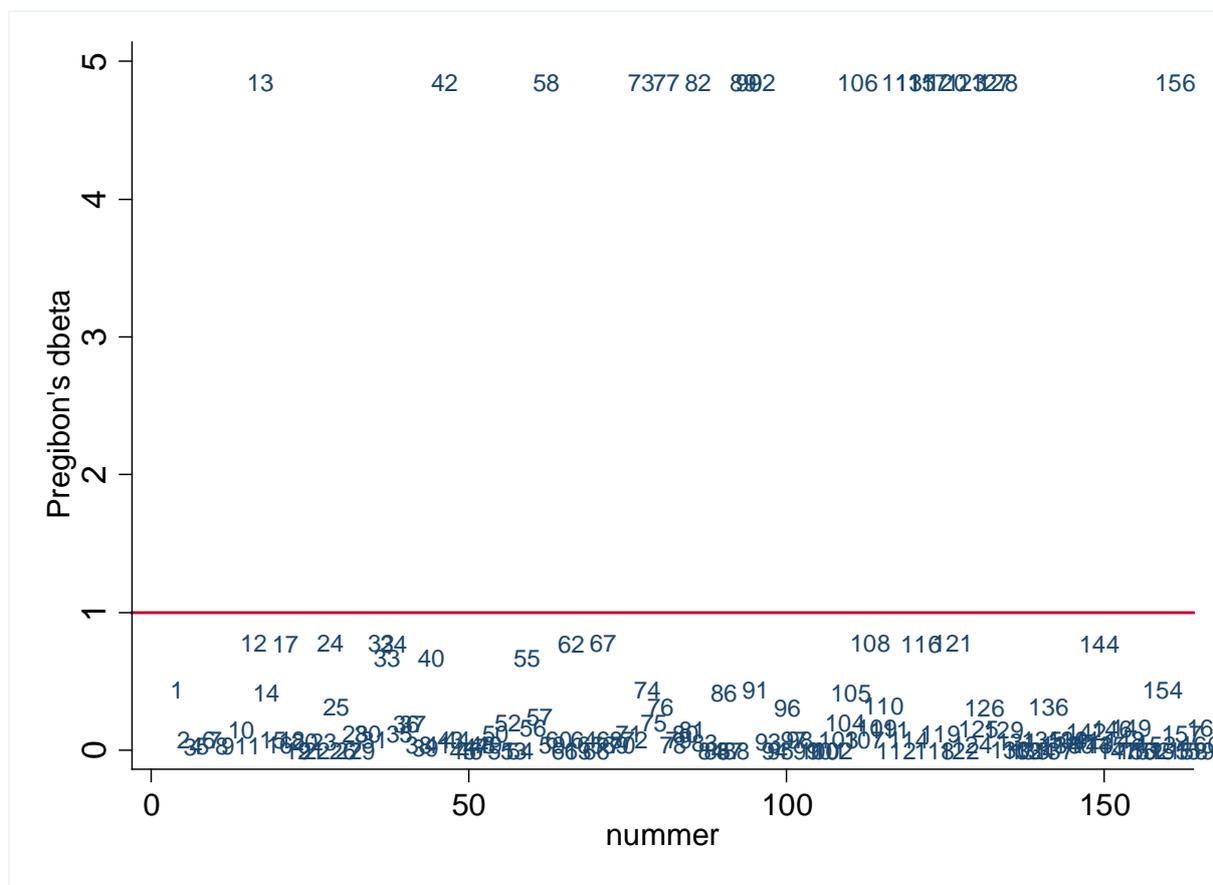
Um die Zusammenhänge noch deutlicher aufzuzeigen, wurde zusätzlich ein vereinfachtes Modell erstellt, in dem die logistische Regression allein für die Besserung der Symptomatik (abhängige Variable) in Abhängigkeit von den Medikamentengruppen (ja/nein) und Naltrexongabe (ja/nein) berechnet wurde. Bei den Gütetests zeigt sich folgendes Bild:

Abbildung 12: Pearson's Residuum für Modell 8



Die Fälle haben eine breite Range (von -2 bis 2), aber es gibt keine eindeutigen Ausreißer. Die Fälle verteilen sich einfach (**Abbildung 12**).

Abbildung 13: Pregibon's DBeta für Modell 8



Zwar gibt es Fälle über der roten Linie, welche die Grenze darstellt, aber aufgrund der großen Zahl an Ausreißern (mehr als 20) werden sie nicht vom Modell ausgeschlossen. Es scheint also eine Regelmäßigkeit in den Daten vorzuliegen. Das Modell bleibt also ohne ausgeschlossene Fälle (Abbildung 13).

Ergebnisse Modell 8:

Das Pseudo-R² liegt bei 0,21. Das heißt, 21,18% der Variabilität lässt sich durch das Modell erklären.

Die Log Likelihood ist bei -87,67. X² liegt bei 47,1. Prob > X² bei 0,0%, ist also signifikant.

Alle Medikamentenklassen außer Naltrexon sind nicht signifikant ($p > |z| > 0,5$)

Naltrexon ist signifikant ($p = 0,0001$) und erhöht die Chance auf Besserung der Symptomatik um den Faktor 11,001. (95%-Konfidenzintervall 4,79 - 25,32).

Abgesehen von den Benzodiazepinen sprechen die Odds Ratio-Werte dafür, dass die einzelnen Medikamentengruppen die Symptomatik bessern, aber diese Werte sind nicht signifikant.

3.10 Zusammenfassung der Ergebnisse der Regressions-Analyse

Naltrexon hat einen positiven Einfluss auf die Besserung der Symptomatik der Borderline-Störung. Die positive Wirkung von Naltrexon ist konstant durch alle Modelle (in allen Messvariationen) nachweisbar.

Eine höhere Naltrexondosis (umfasst hier 100-150mg) hat einen höheren Effekt als eine niedrige Dosis.

Eine niedrige Dosis bis einschließlich 50mg ist jedoch immer noch besser gegenüber Nicht-Gabe.

Eine Erkrankung aus dem F33-Formenkreis innerhalb der Familie scheint einen positiven Einfluss auf die Besserung zu haben.

Weibliches Geschlecht hat einen negativen Einfluss auf die Besserung.

Eine komorbide Suchterkrankung reduziert die Chance auf Besserung.

Von den anderen Medikamentengruppen sind anscheinend (nicht signifikant, also keine sichere Aussage) nur niederpotente Neuroleptika sinnvoll. Benzodiazepine scheinen die Symptomatik zu verschlechtern.

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Patienten, die an einer Borderline-Persönlichkeitsstörung leiden, bekommen im Laufe ihrer Erkrankung sehr viele unterschiedliche Medikamente und Therapien verordnet. Obgleich also ein hoher Prozentsatz der BPS-Patienten Medikamente bekommt, wurden bisher ausreichend große kontrollierte Medikamentenstudien kaum durchgeführt. Daher sind die vorhandenen Leitlinien nicht aussagekräftig; kein Medikament ist offiziell für die Behandlung der BPS zugelassen.

Auch während der stationären Behandlungen erfolgt in der Regel eine Polypharmazie. Aufgrund fehlender Zulassungen werden Substanzen aus allen bekannten psychotropen Medikamentenklassen gegeben. Häufig wird in der Literatur die Psychotherapie als einzige effektive Maßnahme bei der Behandlung der Störung propagiert. Neuere Cochrane-Analysen zeigen jedoch, dass auch die Wirkung von Psychotherapie bei BPS limitiert ist.

Jedoch konnte in dieser Arbeit für die Gabe von Naltrexon eine signifikante Wirkung auf die bestehende Symptomatik gezeigt werden. Andere Medikamente zeigten zwar einen Einfluss auf die Besserung, die Werte waren jedoch nicht signifikant. Benzodiazepine verschlechtern die bestehende Symptomatik sogar.

4.2 Interpretation der gewonnenen Daten

4.2.1 Soziodemographie

Der Anteil weiblicher Patienten am untersuchten Kollektiv ist erwartungsgemäß sehr viel höher als der Männer-Anteil. Zu erwarten war ein Verhältnis von ca. 70% Frauen. Dieser Anteil lag sogar noch höher, nämlich bei 84%.

Der Altersdurchschnitt von 31,75 Jahren und der altersmäßige Schwerpunkt unter 30 Jahren entsprechen der erwarteten Verteilung.

4.2.2 Stationäre Aufenthalte

Borderline-Patienten werden häufig stationär behandelt. Diesem entspricht, dass 89,4% des untersuchten Patientenkollektivs bereits vorher stationär behandelt wurden.

4.2.3 Suizidversuche in der Vorgeschichte

Ein großer Teil der Borderline-Patienten verübt im Laufe des Lebens einen Suizidversuch. Beim untersuchten Patientenkollektiv waren es sogar 64%. Dies ist ein überdurchschnittlich hoher Anteil, was für die Annahme spricht, dass die stationär behandelten Patienten schwerer krank sind, als rein ambulant behandelte.

4.2.4 Komorbiditäten

4.2.4.1 Psychiatrische Komorbiditäten

Psychiatrische Komorbiditäten traten häufig auf. Schwerpunkte waren hier die affektiven Erkrankungen, insbesondere die rezidivierende Depression, und die Suchterkrankungen. Es zeigt sich, wie zu erwarten, dass eine bestehende Ko-Erkrankung aus dem Bereich der Suchterkrankungen die Chance auf Besserung deutlich einschränkt. Dies entspricht den bisherigen Kenntnissen (Kienast et al. 2014; Darke et al. 2005). Da Opioid-Abhängige, welche gerade Substanzen konsumieren nicht mit Naltrexon behandelt werden können, ist hier ebenfalls eine deutliche Einschränkung der Besserung zu erwarten.

4.2.4.2 Andere Komorbiditäten

Die Ko-Erkrankungen aus dem nicht-psychiatrischen Formenkreis unterlagen einer breiten Streuung. Häufige Krankheitsbilder, wie etwa Hypertension, fanden sich ebenso wie seltenere Erkrankungen. Auffällig war eine Häufung von Erkrankungen aus dem Bereich der Gefäßerkrankungen (Morbus Osler, Morbus Winiwarter-Burger, Takayasu-Arteriitis). Ebenfalls gehäuft fanden sich Epilepsien. Da oftmals keine EEGs vorlagen, konnte hier eine weitere Abklärung und Einschränkung nicht erfolgen. Es ist jedoch fraglich, ob wirklich genuine Epilepsien vorlagen oder die bei der BPS gehäuften psychogenen Anfälle.

4.2.5 Psychiatrische Erkrankungen in der Familie

Ausgehend von der Annahme, dass eine genetische Komponente bei der BPS vorhanden ist, ist zu erwarten, dass in der Familienanamnese ebenfalls gehäuft psychiatrische Erkrankungen zu finden sind. Dies trifft auch auf das untersuchte Patientenkollektiv zu. Auffällig sind hier jedoch die sehr niedrigen Prozentangaben. Es ist anzunehmen, dass Patienten während ihres Aufenthaltes oft nicht nach Erkrankungen in ihrem familiären Umfeld gefragt wurden.

Zu untersuchen wäre weiterhin, ob eine rein genetische Komponente vorliegt, oder ob die psychiatrische Erkrankung zu einer so deutlichen Einschränkung der Eltern führt, dass diese nicht mehr in der Lage sind, dem Kind ein adäquates Heranwachsen zu ermöglichen. Gleichzeitig zeigte sich, dass die Patienten, deren Eltern an einer rezidivierenden Depression litten, öfter eine Besserung zeigten. Dies kann eine Verzerrung durch die niedrige Fallzahl sein. Für eine abschließende Aussage müssten jedoch weiterführende Untersuchungen durchgeführt werden.

4.2.6 Ambulante Therapie

Zu erwarten gewesen wäre, dass Patienten, welche ambulant an einen niedergelassenen Psychiater oder Psychologen angebunden sind, weniger häufig und kürzer stationär behandelt werden, mit der Prämisse, dass sie ja einen vertrauten Ansprechpartner haben, der die Behandlung im ambulanten Bereich fortführt und zu dem ein Vertrauensverhältnis besteht. Dies ist jedoch nicht der Fall. Eine bestehende ambulante Anbindung scheint keinen Einfluss auf Aufenthaltshäufigkeit und Länge zu haben.

4.3 Medikamentöse Behandlung

4.3.1 Psychopharmakologie

Das untersuchte Patientenkollektiv erhielt insgesamt 50 verschiedene Medikamente, teilweise in off-label-Dosierung. Meist wurde nicht ein Präparat allein verabreicht, sondern eine Polypharmazie betrieben. Dies ist auf fehlende Zulassungen und daraus resultierende Hilflosigkeit der Behandler zurückzuführen, welche verschiedene Präparate „ausprobieren“, um eine Besserung beim Patienten zu erzielen. Die verabreichten Medikamente konnten, mit Ausnahme von Naltrexon, zu keiner deutliche Verbesserung der Symptomatik beitragen. Benzodiazepine tragen zu einer Verschlechterung der Symptomatik bei. Beachtet werden sollte jedoch, dass Benzodiazepine eben nicht abrupt abgesetzt werden dürfen, um einen Entzug zu vermeiden.

4.3.2 Naltrexon

In jedem aufgestellten Modell konnte gezeigt werden, dass Naltrexon einen positiven Einfluss auf die Besserung der BPS-Symptomatik hat. Patienten, die Naltrexon bekamen, zeigten eine deutlich höhere Besserungs-Quote als Patienten, die kein Naltrexon erhielten. Dieses war sowohl bei den bivariaten Modellen, den multivariaten Modellen mit Nebenvariablen als auch

beim multivariaten reinen Medikamenten-Modell nachzuweisen. Bereits Dosierungen bis einschließlich 50mg zeigten eine positive Wirkung, diese war bei Dosierungen über 50mg jedoch noch ausgeprägter.

Dies spricht deutlich dafür, dass die BPS auf einer Hirnstoffwechselstörung beruht, bei der es zu einem Botenstoffmangel im Opioid- und Belohnungssystem kommt (Bandelow et al. 2010). Die Ergebnisse bestätigen die bisherigen Kenntnisse um die Wirkung von Naltrexon bei Erkrankungen aus dem Bereich der Impulskontrollstörungen und Verhaltenssuchte. Dass sich die Symptomatik der BPS-Betroffenen bessert, insbesondere ihr selbstverletzendes Verhalten, bestätigt vorliegende Untersuchungen, welche einen positiven Einfluss auf Selbstverletzungen bei geistig Behinderten zeigen konnten (Symons et al. 2004). Griengl et al. konnten ähnliche Erkenntnisse schon bei selbstverletzendem Verhalten nachweisen, jedoch nur als case report (Griengl et al. 2001). Andere Symptome der BPS wie Depersonalisationserleben (Simeon and Knutelska 2005) oder Dissoziation (Schmahl et al. 2012) zeigten einen numerischen Unterschied, der auf eine positive Wirkung von Naltrexon hindeutete. Jedoch war das untersuchte Patientenkollektiv sehr klein, so dass die Studien als „underpowered“ zu betrachten sind

Wenn nach der EOS-Theorie ein Mangel an Endorphinen zugrunde gelegt wird, erscheint es zunächst paradox, dass Naltrexon als Antagonist bei der Störung helfen kann. Es können aber folgende Wirkmechanismen angenommen werden: (a) Akuteffekt: Wenn zum Beispiel eine Patientin mit einer Borderline-Störung sich selbst verletzt, bleibt wegen der Blockade der Opioidrezeptoren der belohnende Effekt aus, so dass sie von weiteren Schnitten absieht. (b) Chronischer Effekt: Nach einer längeren Gabe von Naltrexon (über mehrere Wochen) kommt es zu einer erhöhten Sensitivität und/oder zu einer Erhöhung der Zahl der Opioidrezeptoren. Dieser Effekt ist bekannt, wenn zum Beispiel Patienten mit einer Heroinabhängigkeit nach einer längeren Naltrexonbehandlung einen Heroinrückfall haben. Wenn sie die gleiche Heroinosis wie vor der Naltrexonbehandlung verwenden, kann es wegen der erhöhten Empfindlichkeit der Rezeptoren zu einer lebensbedrohlichen Überdosis kommen (siehe Naltrexon-Packungsbeilage).

Es könnte erwartet werden, dass, wenn Endorphinmangel dysphorische Syndrome verursacht, die Naltrexongabe zu Depressionen oder dysphorischen Syndromen führt. Nach Studien waren aber depressive Symptome unter Naltrexon nicht häufiger als unter Placebo.

4.4 Limitationen

Da die Studie retrospektiv durchgeführt wurde, lassen sich einige mögliche Fehlerquellen nicht sicher ausschließen. Als Datenquellen für die durchgeführte Untersuchung fungierten bestehende Patientenunterlagen. Obwohl bestimmte Formen hier durchgehend gewahrt wurden (Unterlagen über Aufnahmegespräch, Untersuchungsergebnisse, Arztbriefe etc.), war der Informationsgehalt der bestehenden Unterlagen sehr unterschiedlich. Während einem Teil der Akten problemlos der gesamte Verlauf der Erkrankung des Patienten zu entnehmen war, zeigten andere deutliche Einschränkungen, was den Informationsgehalt betraf.

Es wurden vor Beginn der Datensammlung klare Unterpunkte definiert, welche erfüllt sein mussten, um einen Patienten als „gebessert“ einzustufen. Aufgrund inkonsistenter Unterlagen oder fehlender bzw. falscher Angaben kann ein Patient möglicherweise fälschlich als gebessert gewertet worden sein, obwohl er in Wirklichkeit nicht alle Unterpunkte erfüllte. Umgekehrt ist es ebenfalls möglich, dass Patienten fälschlich als nicht gebessert eingestuft wurden, obwohl sie in diese Kategorie fielen. Ebenfalls nicht auszuschließen ist eine Fehlinterpretation der Daten durch die Untersucherin. Da keine Skala, wie etwa die Zonarini-Skala (ZAN-BPD), mit der die Gesamtsymptomatik der BPS objektiv erfasst werden kann, verwendet wurde, ist hier eine klare Objektivität nicht gegeben. Dementsprechend können Beobachter- bzw. Placebofehler der Erstuntersucher nicht ausgeschlossen werden und es muss insgesamt von einer sehr subjektiven Einschätzung ausgegangen werden. Auch eine Gegenüberstellung der Messgrößen zu Therapiebeginn- und abschluss war aufgrund der eingeschränkten Datenlage nicht möglich und stellt eine Einschränkung der Auswertung dar

Insgesamt konnten nur die in den Akten dokumentierten Vorfälle in die Analyse mit einbezogen werden. Diese Dokumentation ist von der subjektiven Einschätzung des Erstbeobachters geprägt und daher nur in geringem Maße vergleichbar. Es ist also möglich, dass etwa ein Impulskontrollverlust von einer Person als dokumentationspflichtig angesehen wurde, wohingegen der nächste Behandler diesen als marginal abgetan hätte. Für die Analyse wurden sämtliche dokumentierten Vorfälle verwandt.

Einschränkend ist auch, dass die Studie nicht randomisiert wurde. Die behandelnden Ärzte waren bei ihrer Einschätzung und Therapie der Patienten nicht verblindet. Es war jedoch zum Zeitpunkt der Behandlung nicht klar, dass es zu einer späteren Auswertung der Datenlage kommen würde. Eine bewusste Auf- bzw. Abwertung einzelner Faktoren, z.B. bei bestimmten Medikamenten, ist daher nicht als wahrscheinlich anzunehmen. Jedoch kann es sein, dass

unbewusst von den Erstbehandlern verschiedene „Untergruppen“ der Betroffenen gebildet wurden; also Patienten die sehr depressiv schienen automatisch häufiger mit einem Antidepressivum behandelt wurde bzw. Patienten mit ausgeprägter Impulskontrollstörung häufiger Naltrexon erhielten. Dies wäre in einer randomisierten Studie zu untersuchen, in der insbesondere der vorher erstellte composite score nicht nur einzelne Unterpunkte enthielte, sondern diese nach Schweregrad einstellbar wären.

Die eingeschlossenen Fälle wurden im Vornhinein geprüft, ob sie die Kriterien für eine emotional-instabile-Störung vom Borderline-Typ erfüllten und eine Auswertung anhand der vorher definierten Eingangskriterien überhaupt möglich war. Mehrere Fälle mussten hier ausgeschlossen werden, was zu einem insgesamt kleinen Patientenkollektiv und dementsprechend geringer „power“ der Untersuchung führte. Aufgrund nicht erfolgter Randomisierung ist es ebenfalls möglich, dass die Betroffenen, die Naltrexon erhielten, weniger schwer beeinträchtigt waren, als diejenigen, die dieses Medikament nicht erhielten. Es kann jedoch von einer gewissen „Grundstärke“ der Erkrankung ausgegangen werden, da bei allen Betroffenen ein stationärer Aufenthalt nötig wurde. Eine größer angelegte Untersuchung, in der eine Randomisierung vorgenommen wurde, wäre daher sicherlich wünschenswert.

Kritisch muss außerdem angemerkt werden, dass der untersuchte Punkt der Non-Compliance nicht unbedingt ein Zeichen für den Schweregrad der Krankheit ist, sondern auch ein Ausdruck der Besserung bzw. des Autonomiestrebens der Patienten sein kann.

Auch der zeitliche Faktor des Wirkungsbeginns einzelner Medikamente wurde außer Acht gelassen, da hier oftmals keine sinnvollen bzw. vergleichbaren Daten vorlagen. So erschloss sich aus den Akten oft nicht, ob die Patienten Medikamente schon vor ihrem Aufenthalt erhielten, ob diese neu angesetzt oder neu dosiert wurden. Medikamente wurden in einigen Fällen für einige Tage nicht gegeben und dann scheinbar wieder angesetzt. Die genauen Gründe dafür ließen sich meist nicht eruieren.

Aus Gründen der Vergleichbarkeit wurde schließlich nur die Entlass-Medikation mit entsprechender Dosierung übernommen. Dosisänderungen während des Aufenthaltes oder Wirkverzögerung der jeweiligen Medikation wurden daher nicht mit in die Analyse einbezogen. Dementsprechend wurden schnell und kurz wirksame Medikamente in der Analyse gleich behandelt, was deutlich fehlerbehaftet ist. Eine klinische Studie, die diesen Faktor aktiv mit einschließt, wäre hier von großem Nutzen.

Weitere Therapien, welche die Patienten bereits durchlaufen hatten oder gerade erhielten, ließen sich nicht sicher abgrenzen, so dass sie aus der Datenerhebung entfernt wurden. Insbesondere die dialektisch-behaviorale Therapie konnte nicht klar abgegrenzt werden. Daher ist es möglich, dass Patienten sich besserten, weil sie die erlernten „Skills“ aus der Therapie anwandten, ohne dass dieses in die Berechnung mit aufgenommen wurde.

Auch andere verdeckte Einflüsse auf die Besserung der Symptomatik können vorliegen, ohne dass sie sichtbar gemacht werden konnten. Viele Patienten fühlten sich allein aufgrund des bestehenden stationären Aufenthaltes und der damit verbundenen Aufmerksamkeit deutlich gebessert.

Ebenfalls klar einschränkend muss angemerkt werden, dass die Patienten keine gesonderte formelle Psychotherapie während ihres stationären Aufenthaltes erhielten. Ein Vergleich mit einer korrekt durchgeführten stationären Psychotherapie bzw. der Vergleich von medikamentöser Therapie und Psychotherapie zusammen, ist daher nicht zulässig, stellt aber eine für die Zukunft äußerst vielversprechende Untersuchung dar.

Zusätzlich darf nicht außer Acht gelassen werden, dass insbesondere Patienten mit dieser Erkrankung Fragen nach dem aktuellen Zustand nicht immer wahrheitsgetreu beantworten. Der Wunsch nach Entlassung oder weiterem Aufenthalt kann so stark sein, dass absichtlich falsche Angaben gemacht werden. Auch ist eine Abwertung der Therapeuten typisch für die Erkrankung, so dass eventuell, trotz Besserung, die Patienteneinschätzung schlecht ausfiel.

Die Ausprägung der Störung kann unterschiedlich stark sein. Dies war aus den Unterlagen nicht objektiv erkennbar. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass das hier untersuchte Kollektiv der stationär behandelten Patienten eine so deutliche Symptomausprägung zeigte, dass ein stationärer Aufenthalt für nötig befunden wurde. Die Übertragung der Ergebnisse auf ambulant behandelte Patienten oder BPS-Patienten im Allgemeinen ist schwierig, da anzunehmen ist, dass es sich bei der vorliegenden Patientenstichprobe vermutlich um schwerer kranke Patienten handelte. Im Umkehrschluss sind die Ergebnisse jedoch dafür umso beachtlicher, da selbst bei schwer kranken Patienten eine deutliche positive Wirkung nachgewiesen werden konnte.

Insgesamt wurde nur ein kleiner Teilausschnitt im Verlauf der Erkrankung untersucht, eben der stattgehabte stationäre Aufenthalt. Der weitere Verlauf war aufgrund fehlender Daten nicht einschätzbar.

4.5 Ausblick

Die durchgeführte Untersuchung zeigt einen vielversprechenden Ansatz in der Behandlung der Borderline-Persönlichkeitsstörung auf. Um diese Daten zu validieren und objektivieren, sollten randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien durchgeführt werden.

Des Weiteren ist seit September 2014 der Opioidantagonist Nalmefen für die Behandlung der Alkoholabhängigkeit in Deutschland zugelassen worden. Es ist ein, anders als Naltrexon, selektiver Antagonist, welcher an die μ - und δ -Rezeptoren bindet und eine partielle agonistische Aktivität an den κ -Rezeptoren aufweist. Möglicherweise kann mit diesem selektiven Opioidantagonisten die Therapie noch effizienter sein als mit Naltrexon. Auch hier wären doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studien empfehlenswert.

Hier könnte ebenfalls untersucht werden, welche „Schwerpunkt-Symptomatik“ besonders gut auf die Gabe von Naltrexon bzw. Nalmefen anspricht und für welche „Untergruppen“ von BPS-Patienten es dementsprechend besonders geeignet wäre und welche Patienten eher von anderen medikamentösen Behandlungen bzw. Psychotherapie bzw. einer Kombination profitieren könnten.

Für eine medikamentöse Behandlung der Borderline-Störung können Opioidantagonisten aber nicht als optimale Strategie angesehen werden. Wenn das Problem bei einer BPS in der mangelnden Besetzung der Opioidrezeptoren besteht, wäre ein Opioidagonist, also ein Opioid, die bessere Therapie. Da Opioide allerdings abhängig machen, kommen sie nicht in Frage. Gelänge es allerdings, ein Medikament zu entwickeln, das eine agonistische Wirkung am Rezeptor hat, aber keine suchterzeugende Wirkung hat, wäre dies das ideale Medikament für eine BPS.

5. Zusammenfassung

Obwohl 85% aller Patienten mit Borderline-Persönlichkeitsstörung mit Antipsychotika, Antidepressiva, Stimmungsstabilisierern oder anderen Medikamenten behandelt werden, existiert für diese Erkrankung dennoch keine einheitliche Empfehlung.

Eine neue Theorie postuliert, dass es bei der Erkrankung zu einer Dysregulation des Opioid-Systems (EOS) kommt. Demzufolge sollte die Gabe von Opioid-Antagonisten – wie etwa Naltrexon – bei der Behandlung der Symptomatik hilfreich sein (z.B. durch Blockade der positiven Gefühlseffekte bei selbstverletzenden Handlungen) (Bandelow et al. 2010).

Stationär behandelte BPS-Patienten der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der UMG bekamen Naltrexon und verschiedene andere Medikamente. Die BPS-Patienten der letzten Jahre wurden herausgefiltert. Von den 161 Fällen mit einer Borderline-Diagnose erhielten 55 Fälle zur Behandlung Naltrexon (34%). Es wurde untersucht, welche pharmakologische Behandlung zur Besserung der Symptome beitrug. Hierfür wurde eine retrospektive Analyse der Patientenunterlagen vorgenommen. Die Patienten wurden als gebessert oder nicht-gebessert eingestuft. Da die Patienten viele unterschiedliche Medikamente erhielten, wurde ein *stepwise* aufgebautes logistisches Regressions-Modell entworfen, um zu erkennen, welche Behandlung am effektivsten zur Verbesserung der Erkrankung beigetragen hatte.

Hierbei konnte gezeigt werden, dass kein gegebenes Medikament signifikant zur Verbesserung beigetragen hatte, mit Ausnahme des Naltrexon.

Patienten, welche Naltrexon erhielten, besserten sich häufiger als Patienten, die kein Naltrexon erhielten. Alle Medikamentenklassen außer Naltrexon sind nicht signifikant ($p > |z| > 0,5$)

Eine Behandlung mit Naltrexon ist signifikant mit einer Besserung der Symptomatik assoziiert ($p = 0,0001$); sie erhöht die Chance auf Besserung der Symptomatik um den Faktor 11,001 (95%-Konfidenzintervall 4,79 - 25,32).

Abgesehen von den Benzodiazepinen sprechen die Odds Ratio-Werte dafür, dass die einzelnen Medikamentengruppen die Symptomatik bessern, aber diese Werte sind nicht signifikant.

Die Gabe von Naltrexon in Dosierungen über 50 mg war effektiver als eine niedrigere Dosis. Die Gabe von Naltrexon bis einschließlich 50 mg war jedoch immer noch signifikant besser als keine Behandlung mit Naltrexon.

Um diese Erkenntnisse zu untermauern, sollten Doppelblind-Studien mit einem entsprechend großen Patientenkollektiv zur Gabe von Opioid-Antagonisten (Naltrexon und Nalmefen versus Placebogabe) bei Borderline-Patienten erfolgen.

6. Anhang

6.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kriterien einer Persönlichkeitsstörung nach DSM-5 (Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fünfte Version; APA 2013).....	2
Tabelle 2: Übersicht über die verschiedenen Persönlichkeitsstörungen in der ICD-10 (International Classification of Diseases, zehnte Version; WHO 2011) und dem DSM-5(Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fünfte Version; APA 2013).....	3
Tabelle 3: Komorbiditäten bei BPS (modifiziert nach Lieb et al. 2008)	8
Tabelle 4: Psychiatrische Komorbiditäten des Patientenkollektivs	29
Tabelle 5: Psychiatrische Erkrankungen von Angehörigen ersten Grades	30
Tabelle 6: Gegebene Medikamente mit Dosierung	32
Tabelle 7: Odds Ratio Besserung und Naltrexongabe	37
Tabelle 8: Häufigste Komorbiditäten von Angehörigen ersten Grades	41
Tabelle 9: Unterschiede der Modelle bezüglich Naltrexon.....	44

6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Das neurobehaviorale Modell nach Bohus (modifiziert nach Bohus 2002, Seite16)	11
Abbildung 2: Hirnstrukturen, die in das Belohnungssystem eingebunden sind: In all diesen Strukturen werden Opioid-Peptide und Rezeptoren genutzt. BNST, bed nucleus of the stria terminalis; VTA, ventral segmental area; PAG, periaquaeductal grey. (nach Bandelow 2014)	12
Abbildung 3: Altersverteilung in Jahren, geordnet nach Altersgruppen	27
Abbildung 4: Anzahl Personen nach Aufenthaltsdauer in Tagen	28
Abbildung 5: Stationäre Voraufenthalte des Patientenkollektivs	28
Abbildung 6: Suizidversuche in der Vorgeschichte	30
Abbildung 7: Anzahl Medikamente pro Patient	31
Abbildung 8: Verteilung der einzelnen Medikamentenklassen	36
Abbildung 9: Naltrexongabe, unterteilt nach Dosierungen	37
Abbildung 10: Pregibons DBeta für die Modelle 4-7	46
Abbildung 11: Pearson's Residuum für die Modelle 4-7	46
Abbildung 12: Pearson's Residuum für Modell 8	50
Abbildung 13: Pregibons DBeta für Modell 8	51

7. Literaturverzeichnis

- Adi Y, Juarez-Garcia A, Wang D, Jowett S, Frew E, Day E, Bayliss S, Roberts T, Burls A (2007): Oral naltrexone as a treatment for relapse prevention in formerly opioid-dependent drug users: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 11, 1–85
- Amad A, Ramoz N, Thomas P, Jardri R, Gorwood P (2014): Genetics of borderline personality disorder: systematic review and proposal of an integrative model. *Neurosci Biobehav Rev* 40, 6–19, <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763414000062> [21.09.2014]
- American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5. Auflage; American Psychiatric Publications, Washington DC 2013
- Bandelow B, Krause J, Wedekind D, Broocks A, Hajak G, R  ther E (2005): Early traumatic life events, parental attitudes, family history, and birth risk factors in patients with borderline personality disorder and healthy controls. *Psychiatry Res* 134, 169–79, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15840418> [28.09.2014]
- Bandelow B, Schmahl C, Falkai P, Wedekind D (2010): Borderline personality disorder: a dysregulation of the endogenous opioid system? *Psychol Rev* 117, 623–36, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20438240> [12.12.2013]
- Bateman A, Fonagy P (2008): 8-Year Follow-Up of Patients Treated for Borderline Personality Disorder: Mentalization-Based Treatment Versus Treatment As Usual. *Am J Psychiatry* 165, 631–8, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18347003>
- Bellino S, Paradiso E, Bogetto F (2008): Efficacy and tolerability of pharmacotherapies for borderline personality disorder. *CNS Drugs* 22, 671–92, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18601305>
- Belsky J, Jonassaint C, Pluess M, Stanton M, Brummett B, Williams R (2009): Vulnerability genes or plasticity genes? *Mol Psychiatry* 14, 746–54, <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2834322&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [14.07.2014]
- Benkert O, Hippus H: Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. 8. Auflage; Springer Verlag, Heidelberg 2011
- Binks C, Fenton M, Mccarthy L, Lee T, Ce A, Duggan C (2009): Pharmacological interventions for people with borderline personality disorder (Review). *Cochrane Database Syst Rev*

- Bleuler E: Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenen. Unveränderte autorisierte Reproduktion der Ausgabe Leipzig, Wien 1911; Minerva Publikationen, München 1978
- Bloom JM, Woodward EN, Susmaras T, Pantalone DW (2012): Use of dialectical behavior therapy in inpatient treatment of borderline personality disorder: a systematic review. *Psychiatr Serv* 63, 881–8, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22751905> [19.08.2014]
- Bogenschutz MP, Nurnberg HG (2004): Olanzapine Versus Placebo in the Treatment of Borderline Personality Disorder. *J Clin Psychiatry* 65, 104–109, <http://article.psychiatrist.com/?Contentype=START&ID=10000673>
- Bohus M: Borderline-Störung, Fortschritte der Psychotherapie, Band 14, 1. Auflage; Hogrefe-Verlag, Göttingen 2002
- Bohus M, Limberger M, Ebner U, Glocker FX, 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, 251–260, <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165178100001797> [28.09.2014]
- Calati R, Gressier F, Balestri M, Serretti A (2013): Genetic modulation of borderline personality disorder: systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res* 47, 1275–87, <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022395613001817> [24.09.2014]
- Clarkin J, Yeomans F, Kernberg O: Psychotherapie der Borderline-Persönlichkeit – Manual zur Transference-Focused Psychotherapy (TFP). 2. Auflage; Schattauer Verlag, Stuttgart 2008
- Coid J, Yang M, Tyrer P, Roberts A, Ullrich S (2006): Prevalence and correlates of personality disorder in Great Britain. *Br J Psychiatry* 188, 423–31, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16648528> [05.06.2014]
- Darke S, Ross J, Williamson A, Teesson M (2005): The impact of borderline personality disorder on 12-month outcomes for the treatment of heroin dependence. *Addiction* Volume: 10, 1121–1130
- De la Fuente J, Lotstra F (1994): A trial of carbamazepine in borderline personality disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 4, 479–486, <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0924977X94902968> [27.09.2014]
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (Hrsgb.): **S2-Leitlinie zur Behandlung von Persönlichkeitsstörungen**. 1. Auflage; Springer Verlag, Heidelberg 2009
- Ebert, D, Loew, T: Psychiatrie systematisch. 8. Auflage; UNI-MED Verlag, Bremen 2011

- Fountoulakis KN, Leucht S, Kaprinis GS (2008): Personality disorders and violence. *Curr Opin Psychiatry* 21, 84–92, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18281846>
- Gardner DL, Cowdry RW (1985): Alprazolam-Induced Dyscontrol in Borderline Personality Disorder. *Am J Psychiatry* 142, 98–100
- De Genna NM, Feske U (2013): Phenomenology of borderline personality disorder: the role of race and socioeconomic status. *J Nerv Ment Dis* 201, 1027–34, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24284636> [25.09.2014]
- Golier J, Yehuda R, Bierer LM, Mitropoulou V, New AS, Schmeidler J, Silverman JM, Siever LJ (2003): The relationship of borderline personality disorder to posttraumatic stress disorder and traumatic events. *Am J Psychiatry* 160, 2018–24, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14594750>
- Grant JE, Kim SW, Hartman BK (2008): A double-blind, placebo-controlled study of the opiate antagonist naltrexone in the treatment of pathological gambling urges. *J Clin Psychiatry* 69, 783–9, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18384246>
- Griengl H, Sendera a, Dantendorfer K (2001): Naltrexone as a treatment of self-injurious behavior--a case report. *Acta Psychiatr Scand* 103, 234–6, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11240582>
- Gunderson J: *Borderline – Diagnostik, Therapie, Forschung*. 1. Auflage; Verlag Hans Huber, Bern 2005
- Hatzitaskos P, Soldatos CR, Kokkevi A, Stefanis CN (1999): Substance abuse patterns and their association with psychopathology and type of hostility in male patients with borderline and antisocial personality disorder. *Compr Psychiatry* 40, 278–282, <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010440X99901281> [28.09.2014]
- Helgeland MI, Kjelsberg E, Torgersen S (2005): Continuities between emotional and disruptive behavior disorders in adolescence and personality disorders in adulthood. *Am J Psychiatry* 162, 1941–7, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16199842>
- Herpertz S C, Saß H: *Persönlichkeitsstörungen*, 1. Auflage, Thieme Verlag Stuttgart 2003
- Herpertz SC, Zanarini M, Schulz CS, Siever L, Lieb K, Möller H-J (2007): World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of personality disorders. *World J Biol Psychiatry* 8, 212–44, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17963189> [28.12.2013]
- Kienast T, Stoffers J, Bermpohl F, Lieb K (2014): Borderline personality disorder and comorbid addiction: epidemiology and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 111, 280–6, <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4010862&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [25.09.2014]
- Kraepelin E: *Klinische Psychiatrie*. 8. Auflage; Barth Verlag, Leipzig 1913

- Leiberich P, Nickel MK, Tritt K, Pedrosa Gil F (2008): Lamotrigine treatment of aggression in female borderline patients, Part II: an 18-month follow-up. *J Psychopharmacol* 22, 805–8, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18308777> [27.09.2014]
- Lieb K, Frauenknecht S: Persönlichkeitsstörungen und Verhaltensstörungen; in *Intensivkurs Psychiatrie und Psychotherapie*. 6. Auflage; hrsgb: von Lieb, K. Frauenknecht, S. und Brunnhuber, S.; Urban und Fischer, München 2008,297-325
- Linehan MM, Rizvi S (2005): Dialectical Behavior Therapy for Personality Disorders. *Focus J lifelong Learn Psychiatry* III, 489–494
- Loew TH, Nickel MK, Muehlbacher M, Kaplan P, Nickel C, Kettler C, Fartacek R, Lahmann C, Buschmann W, Tritt K, et al. (2006): Topiramate Treatment for Women With Borderline Personality Disorder. *J Clin Psychopharmacol* 26, 61–66, <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00004714-200602000-00013> [27.09.2014]
- Kernberg O, Dulz B, Sachsse U: *Handbuch der Borderline-Störungen*. 1. Auflage; Schattauer Verlag, Stuttgart 2000
- Kröger Ch.: *Störungsspezifische Diagnostik und dialektisch-behaviorale Behandlung der Borderline-Persönlichkeitsstörung*. Habilitationsschrift Universität Braunschweig 2010
- Margraf J, Schneider S: *Lehrbuch Verhaltenstherapie Band 1: Grundlagen Diagnostik, Verfahren, Rahmenbedingungen*. 3. Auflage; Springer Verlag, Heidelberg 2009
- National Institute for Health and Clinical Excellence: Longer term care and treatment of self-harm. 2011, <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13619/57205/57205.pdf>
- Nickel MK, Muehlbacher M, Nickel C, Kettler C, Gil FP, Bachler E, Ph D, Buschmann W, Fartacek R, Egger C, et al. (2006): Aripiprazole in the Treatment of Patients With Borderline Placebo-Controlled Study. *Am J Psychiatry* 163, 833–838
- Oldham JM (2005): Guideline Watch : Practice Guideline for the Treatment of Patients With Borderline. *Focus J lifelong Learn Psychiatry* III, 6–10
- Oldham JM, Gabbard GO, Soloff P, Spiegel D, Stone M, Phillips KA, Consultant MD (2001): Treatment of Patients With Borderline Personality. *Am J Psychiatry* 158, 1–82
- Pascual JC, Soler J, Psy D, Tiana T, Alvarez E, Ph D, Pérez V (2008): Ziprasidone in the Treatment. *J Clin Psychiatry* 69, 603–608
- Perrella C, Carrus D, Costa E, Schifano F (2007): Quetiapine for the treatment of borderline personality disorder; an open-label study. *Prog Neuropsychopharmacol*

- Biol Psychiatry 31, 158–63,
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278584606003320> [02.09.2014]
- Raymond NC, Grant JE, Kim SW, Coleman E (2002): Treatment of compulsive sexual behaviour with naltrexone and serotonin reuptake inhibitors: two case studies. *Int Clin Psychopharmacol* 17, 201–5, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12131605>
- Reich DB, Zanarini MC, Bieri K (2009): A preliminary study of lamotrigine in the treatment of affective instability in borderline personality disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 24, 270–5, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19636254> [25.09.2014]
- Rinne T, van den Brink W, Wouters L, van Dyck R (2002): SSRI treatment of borderline personality disorder: a randomized, placebo-controlled clinical trial for female patients with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 159, 2048–54, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12450955>
- Rohde-Dachser Ch: *Das Borderline-Syndrom*. 7. Auflage; Verlag Hans Huber, Bern 2004
- Roncero C, Rodríguez-Urrutia a, Grau-López L, Casas M (2009): [Antiepileptic drugs in the control of the impulses disorders]. *Actas españolas Psiquiatr* 37, 205–12, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19927233>
- Rosenberg O, Dinur LK, Dannon PN (2013): Four-year follow-up study of pharmacological treatment in pathological gamblers. *Clin Neuropharmacol* 36, 42–5, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23503545> [16.09.2014]
- Sacco P, Cunningham-Williams RM, Ostmann E, Spitznagel EL (2008): The association between gambling pathology and personality disorders. *J Psychiatr Res* 42, 1122–30, <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2593739&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [28.09.2014]
- Schmahl C, Greffrath W, Baumgärtner U, Schlereth T, Magerl W, Philipsen A, Lieb K, Bohus M, 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, 470–9, <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304395904002386> [28.09.2014]
- Schmahl C, Kleindienst N, Limberger M, Ludäscher P, Mauchnik J, Deibler P, Brünen S, Hiemke C, Lieb K, Herpertz S, et al. (2012): Evaluation of naltrexone for dissociative symptoms in borderline personality disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 27, 61–8, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22002175> [15.12.2013]
- Schwerthöffer, D, Bäuml, M, Rentrop M (2013): *Pharmakotherapie der Borderline-Störung : Praxis und Studienlage* Pharmacological Treatment for Patients with Borderline Personality Disorder : Practice and Study Results. *Fortschr Neurol Psychiatr* 81, 437–443

- Simeon D, Knutelska M (2005): An Open Trial of Naltrexone in the Treatment of Depersonalization Disorder. *J Clin Psychopharmacol* 25, 267–270, <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00004714-200506000-00013> [06.10.2014]
- Skodol AE, Bender DS (2003): Why are women diagnosed borderline more than men? *Psychiatr Q* 74, 349–60, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14686459>
- Smith D, Smith BD, West B, Hall F (2005): Self-Mutilation and Pharmacotherapy. *Psychiatry (Edgmont)* 10, 28–37
- Soler J, Psy D, Pascual JC, Campins J, Barrachina J, Puigdemont D, Alvarez E, Ph D, Pérez V (2005): Therapy Plus Olanzapine for Borderline Personality Disorder. *Am J Psychiatry* 162, 1221–1224
- Stoffers J, Lieb K (2015): Pharmacotherapy for borderline personality disorder-current evidence and recent trends. *Curr Psychiatry Rep* 17, 534, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25413640> [10.12.2014]
- Stoffers J, Völlm B, Rucker G, Timmer A, Huband N, Lieb K (2010): Pharmacological interventions for borderline personality disorder (Review). *Cochrane Database Syst Rev*
- Stoffers J, Völlm B, Rucker G, Timmer A, Huband N, Lieb K (2012): Psychological therapies for people with borderline personality disorder (Review). *Cochrane Database Syst Rev*, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005652/pdf/standard>
- Symons FJ, Thompson A, Rodriguez MC (2004): Self-injurious behavior and the efficacy of naltrexone treatment: a quantitative synthesis. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 10, 193–200, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15611982> [05.06.2014]
- Tritt K, Nickel C, Lahmann C, Leiberich PK, Rother WK, Loew TH, Nickel MK (2005): Lamotrigine treatment of aggression in female borderline-patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Psychopharmacol* 19, 287–91, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15888514> [27.09.2014]
- Tyrer P, Silk KR (2011): A comparison of UK and US guidelines for drug treatment in borderline personality disorder. *Int Rev Psychiatry* 23, 388–94, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22026496> [13.08.2014]
- Walsh S, Strain E, Abreu M, Bigelow G (2001): Enadoline, a selective kappa opioid agonist: comparison with butorphanol and hydromorphone in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 157, 151–162, <http://link.springer.com/10.1007/s002130100788> [28.09.2014]

Weltgesundheitsorganisation: Internationale Klassifikation psychischer Störungen, ICD-10 Kapitel V (F), Klinisch-diagnostische Leitlinien. 8. Auflage; Verlag Hans Huber, Bern 2011

Zanarini MC, Schulz SC, Detke HC, Tanaka Y, Zhao F, Lin D, Deberdt W, Kryzhanovskaya L, Corya S (2011a): A dose comparison of olanzapine for the treatment of borderline personality disorder: A 12-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 72, 1353–1362

Zanarini MC, Reichman CA, Frankenburg FR, Reich DB, Fitzmaurice G (2011b): The Course of Eating Disorders in Patients with Borderline personality Disorder: A 10-year Follow-up Study. *Int J Eat Disord* 43, 226–232

Zanarini MC, Frankenburg FR, Reich DB, Wedig MM, Conkey LC, Fitzmaurice GM (2014): Prediction of time-to-attainment of recovery for borderline patients followed prospectively for 16 years. *Acta Psychiatr Scand* 1–9, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24588583> [29.05.2014]

Danksagung:

Ich möchte mich herzlich bei Prof. Bandelow für die gute Betreuung und den hervorragenden wissenschaftlichen Austausch während der Erstellung dieser Arbeit bedanken.

Außerdem geht mein Dank an Frau Franziska Dupper, die mich bei der Erstellung der Statistik so großartig unterstützt hat.

Ohne diese Unterstützung und Hilfe wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen.

Lebenslauf:

Mein Name ist Miriam Meiser, ich wurde am 14.10.1981 in Göttingen geboren. Die allgemeine Hochschulreife (Note 1,6) erwarb ich im Mai 2001 am Max-Planck-Gymnasium in Göttingen. Danach studierte ich ab dem Herbst 2001 in Münster Betriebswirtschaftslehre sowie Politikwissenschaft.

2005 begann ich mein Studium der Humanmedizin in Münster und erwarb im Sommer 2007 das Physikum mit der Note „befriedigend“. 2010-2011 absolvierte ich mein „Praktisches Jahr“ in der Raphaelsklinik Münster (Innere Medizin), der Klinik für Psychiatrie des Universitätsklinikums Münster (Psychiatrie) und dem Matthias-Spital, Rheine (Chirurgie).

Im November 2011 schloss ich mein zweites Staatsexamen mit der Note 2,8 ab und erlangte am 12.11.2011 meine Approbation als Ärztin.

Seit April 2012 bin ich an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Göttingen beschäftigt.