

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

**Borderline-Persönlichkeitsstörung und eine Erhöhung der
Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis?**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
– **Aus der Sektion Medizin** –

vorgelegt von
Peer- Willem Brandt
aus Hamburg

Lübeck 2012

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Ulrich Schweiger
2. Berichterstatter: Priv.- Doz. Dr. med. Frank Eberhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 28.10.2013

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 28.10.2013

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis	6
2	Einleitung.....	7
2.1	Einführung.....	7
2.1.1	Borderline Persönlichkeitsstörung	10
2.1.1.1	<i>Definition.....</i>	10
2.1.1.2	<i>Klassifizierung.....</i>	10
2.1.1.3	<i>Prävalenz und Mortalität</i>	12
2.1.1.4	<i>Trauma als Einflussfaktor in der Kindheit.....</i>	12
2.1.2	Das Metabolische Syndrom.....	14
2.1.2.1	<i>Definition.....</i>	14
2.1.2.2	<i>Prävalenz des Metabolischen Syndroms</i>	17
2.1.2.3	<i>Selfish- Brain- Theorie</i>	17
2.1.2.4	<i>Metabolisches Syndrom und Atherosklerose</i>	20
2.1.2.5	<i>Metabolisches Syndrom und psychiatrische Erkrankung</i>	21
2.1.3	Atherosklerose	22
2.1.3.1	<i>Definition.....</i>	22
2.1.3.2	<i>Pathogenese der Atherosklerose</i>	22
2.1.4	Sonografie	23
2.1.4.1	<i>Sonografieverfahren.....</i>	23
2.1.4.2	<i>Sonografische Darstellung der Gefäßwand- die Intima-Media-Dicke ...</i>	25
2.1.4.3	<i>Stand der Forschung</i>	27
2.1.5	Zielsetzung und Hypothesen	30
3	Material und Methoden	31

3.1	Probandenkollektiv	31
3.2	Datenerhebungsbögen	32
3.2.1	Probandenerhebungsbogen	32
3.2.2	NCEP ATP III Standard	33
3.2.3	Psychiatrische Fragebögen	33
3.2.3.1	<i>Beck- Depressions- Inventar</i>	<i>34</i>
3.2.3.2	<i>ACE adverse childhood experience self- report (Deutsche Version).....</i>	<i>36</i>
3.3	Untersuchungsverfahren	37
3.3.1	Blutentnahme und Analyse	37
3.3.2	Sonografie	38
3.3.2.1	<i>Positionierung der Probanden und Versuchsaufbau</i>	<i>38</i>
3.3.2.2	<i>Darstellung und Messung des Intima- Media- Dicke</i>	<i>39</i>
3.4	Statistik.....	39
4	Ergebnisse.....	40
4.1	Basisdaten	40
4.2	Ergebnisse für die IMT in Verbindung mit den Basisdaten.....	43
4.2.1	Korrelation der IMT mit BPS (Einfache Regressionsanalyse).....	43
4.3	Frauen mit BPS und komorbider Depression.....	44
5	Diskussion	45
6	Zusammenfassung	51
7	Literaturverzeichnis	53
8	Danksagung	67

9 Lebenslauf.....	68
10 Anhang.....	70
10.1 Datenerhebungsbögen	70
10.2 Publikation.....	79
10.3 Korrespondenz Ethikkommission.....	85

1 Abkürzungsverzeichnis

ACC	Arteria carotis communis
AHA	American Heart Association
ATP III	Adult Treatment Panel von 2001
AVK	Arterielle Verschlusskrankheit
BDI	Beck- Depressions- Inventar
BMI	Body- Mass- Index
BPS	Borderline Persönlichkeitsstörung
BU	Bauchumfang
CD	Compact Disc
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
HOMA- IR	Homeostasis Model Assessment- Insulin Resistenz
HOMA- S	Homeostasis Model Assessment- Sensitivität
IDF	International Diabetes Federation
IMT	Intima- Media- Dicke
HDL	High- Density Lipoprotein
KHK	Koronare Herzerkrankung
LDL	Low- Density Lipoprotein
MD	Major Depression
MWT	Mean Wall Thickness
NCEP	National Cholesterol Education Program
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PTSD	Post- traumatic Stress Disorder
SD	Standardabweichung
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview
WHO	World Health Organization

2 Einleitung

2.1 Einführung

Verhaltensstörungen (Suizidales Verhalten, Alkohol-, Nikotin- und Drogengebrauch) sollten nicht als alleinige Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität bei depressiven Störungen und anderen psychischen Erkrankungen wie beispielsweise bei der Borderline Persönlichkeitsstörung fokussiert werden. Verstärkt sollte man komorbid bestehende internistische Erkrankungen berücksichtigen. Diese Komorbidität von psychischen und internistischen Erkrankungen stellt für alle Akteure im Gesundheitswesen sowie im Sozialbereich eine bedeutende Herausforderung dar. Diese betrifft nicht nur die Prävention, sondern auch die therapeutische Intervention im Rahmen der allgemeinen Versorgung, sowie die Rehabilitation und Begutachtung.

Patienten, die an einer psychischen Störung leiden, weisen ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko auf. Dieses kann sich bei komorbid bestehenden internistischen Erkrankungen vergrößern. Die Problematik lässt sich gut am Beispiel der Depression darstellen, da speziell diese Zusammenhänge Gegenstand der aktuellen Forschung sind. Es ist bekannt, dass zum Beispiel depressive Patienten eine etwa doppelt so hohe Mortalität aufweisen als die Allgemeinbevölkerung (17). Man geht davon aus, dass die Exzess- Mortalität bei stationär behandelten Patienten annähernd zu gleichen Teilen auf Suizid und auf kardiovaskuläre Erkrankungen zurückgeführt werden kann (66). Wohingegen die erhöhte Sterblichkeit von depressiven Männern und Frauen in der Allgemeinbevölkerung nur zu einem erheblich geringeren Anteil auf Suizide zurückgeführt werden kann (102). In weiteren Studien wurde eine Erhöhung der Mortalität bei komorbid bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen beobachtet (11, 29, 30, 37, 49, 82). Auch bei komorbidem Vorliegen eines Diabetes Typ II, kommt es zu einer Erhöhung der Mortalität (44).

Depressive Störungen als Begleiterkrankung bei primär internistischen Erkrankungen (z.B. Diabetes mellitus oder ischämische Herzerkrankungen) sind mit Prävalenzraten von bis zu 15- 30% Prozent zu verzeichnen. Daran wird die Relevanz ersichtlich, den Zusammenhang und Wechselwirkung zwischen internistischen und psychischen Erkrankungen als wichtigen Prognosefaktor zu berücksichtigen.

In weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass sich auch internistische Erkrankungen bei primär psychischen Erkrankungen manifestieren können. Zum Beispiel, dass Depression und schwer belastende Lebensereignisse das Risiko der Entwicklung eines Metabolischen Syndroms signifikant erhöhen (48, 76). Bei der Entwicklung des Metabolischen Syndroms treten vermehrt Risikofaktoren wie z.B. Störung des Insulin- und Glucose- Stoffwechsels, Adipositas, Störungen des Fettstoffwechsels und Hypertonie auf. Eine Folge können Diabetes mellitus Typ II und kardiovaskulären Erkrankungen sein.

Meist begünstigen oben genannte Risikofaktoren die Ausbildung von Atherosklerose der Gefäße. Sie kann schon im Kindes- und Jugendalter auftreten, sich aber erst Dekaden später klinisch akut als Herzinfarkt oder Schlaganfall, chronisch als koronare Herzerkrankung (KHK) oder periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) manifestieren (21). Die oben genannten Risiken müssten frühzeitig diagnostiziert und die Patienten sensibilisiert werden, um das Entstehen von chronischen Folgeerkrankungen zu vermeiden.

In dieser Arbeit wird im Speziellen das Risiko von an der Borderline Persönlichkeitsstörung (BPS) erkrankten Patientinnen auf das Bestehen von subklinischer Atherosklerose untersucht. Als Methode wurde eine sonographische Messung des Intima-media-Dicke der Arteria carotis communis gewählt, die als Prädiktor für subklinische Atherosklerose angenommen wird. Des Weiteren wurden verschiedene Faktoren gemessen, die zu weiteren Hinweisen auf eine Komorbidität von einer BPS führen können. Als

Faktoren treten solche auf, die im speziellen als Kriterien für ein Metabolisches Syndrom definiert sind und/oder die im Zusammenhang mit einer Zunahme der IMT stehen könnten. Exemplarisch sind Traumata in der Kindheit, verstärkte depressive Symptomatik, sowie das Essverhalten zu nennen.

Frankenburg & Zanarini legten dar, dass das aktuelle Vorliegen einer BPS häufiger mit dem Vorliegen einer Adipositas, eines Diabetes mellitus und einer Hypertonie assoziiert ist als eine remittierte BPS (28). In einer der umfangreichsten Studien, die diese Thematik aufgriff, wurde eine signifikante Assoziation zwischen Persönlichkeitsstörungen und kardiovaskulären Erkrankungen herausgestellt. Besonders Patienten mit einer BPS haben ein hohes Risiko für einen Apoplex und ischämische Herzerkrankungen. Dies ergibt sich nach Adjustierung an das Alter, Geschlecht, Rauchverhalten, Alkohol und sozioökonomischen Status, sowie Diabetes mellitus und Hypertonie (58). Angaben zu Achse I Diagnosen fehlen in dieser Studie. Dies ist umso bedauerlicher, da schätzungsweise 85% der an der Borderline Persönlichkeitsstörung erkrankten Patienten Komorbiditäten mit affektiven Erkrankungen, meistens mit einer Major Depression aufweisen (32, 99). Sie ist, wie Eingangs erwähnt, unmittelbar in Verbindung zu bringen mit koronaren Herzerkrankungen, Hypertonie, Apoplex und anerkannt als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen (18, 22, 81, 83, 98).

Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass Patienten die an einer Borderline Persönlichkeitsstörung erkrankt sind, eher als andere psychiatrisch erkrankte Patienten, von emotionalen, körperlichen und sexuellen Missbrauch berichten (101). Bekannt ist auch, dass Kindheitstraumata mit ischämischen Erkrankungen, wie beispielsweise Apoplex und Diabetes mellitus assoziiert sind, vor allem nach Berücksichtigung von traditionellen Risikofaktoren (19, 25).

Vor diesem Hintergrund nahmen wir an, dass junge Frauen, die an einer Borderline Persönlichkeitsstörung erkrankt sind, eine Häufigkeit an kardiovaskulären Risikofaktoren aufweisen. Insbesondere eine Zunahme des Intima-media-Komplexes der Arteria carotis communis, die als Marker für subklinische Atherosklerose und als Hinweis auf spätere kardiovaskuläre Ereignisse dienen.

2.1.1 Borderline Persönlichkeitsstörung

2.1.1.1 Definition

Die Borderline Persönlichkeitsstörung (BPS) wird zu den emotional instabilen Persönlichkeitsstörungen gezählt. Die BPS wird hauptsächlich über das Merkmal der emotionalen Instabilität mit ausgeprägten Stimmungsschwankungen und Phasen hoher Anspannung definiert. Charakteristisch sind weiterhin dysfunktionale Bewältigungsstrategien zur Spannungsregulation wie beispielsweise Selbstverletzungen, Hochrisikoverhalten oder Dissoziation.

2.1.1.2 Klassifizierung

Die Klassifizierung der Borderline Persönlichkeitsstörung erfolgt mit Hilfe von zwei Systemen. Nach DSM-IV dem Klassifizierungssystem der American Psychiatric Association und dem ICD-10 dem Klassifizierungssystem der Weltgesundheitsorganisation (WHO).

Eine Borderline Persönlichkeitsstörung kann bei Vorliegen von fünf der folgenden neun Diagnosepunkte nach DSM-IV diagnostiziert werden:

1. Verzweifeltes Bemühen, tatsächliches oder vermutetes Verlassenwerden zu vermeiden;

2. Muster instabiler, aber intensiver zwischenmenschlicher Beziehungen, das durch einen Wechsel zwischen den Extremen einer Idealisierung und einer Entwertung gekennzeichnet ist;
3. Identitätsstörungen: ausgeprägte und andauernde Instabilität des Selbstbildes oder der Selbstwahrnehmung;
4. Impulsivität in mindestens zwei potenziell selbstschädigenden Bereichen (ausser Selbstverletzungen oder Suiziddrohungen);
5. Wiederholte suizidale Handlungen, wie Selbstmordandeutungen oder –drohungen oder Selbstverletzungsverhalten;
6. Stark wechselhafte Stimmung;
7. Chronische Gefühle der Leere;
8. Unangemessene, heftige Wut oder Schwierigkeiten, Wut zu kontrollieren;
9. Vorübergehende, durch Belastung ausgelöste paranoide Vorstellungen oder schwere dissoziative Symptome.

Kriterien für eine F60.31 Emotional instabile Persönlichkeitsstörung vom Borderline Typus nach dem internationalen Diagnoseschema ICD- 10 der Weltgesundheitsorganisation: Mindestens drei der folgenden Eigenschaften oder Verhaltensweisen müssen vorliegen,

1. deutliche Tendenz unerwartet und ohne Berücksichtigung der Konsequenzen zu handeln;
2. deutliche Tendenz zu Streitereien und Konflikten mit anderen, vor allem dann, wenn impulsive Handlungen unterbunden oder getadelt werden;
3. Neigung zu Ausbrüchen von Wut oder Gewalt mit Unfähigkeit der Kontrolle explosiven Verhaltens;
4. Schwierigkeiten in der Beibehaltung von Handlungen, die nicht unmittelbar belohnt werden;

5. unbeständige und unberechenbare Stimmung.

Weiter müssen mindestens zwei der folgenden Eigenschaften und Verhaltensweisen vorhanden sein:

1. Störung und Unsicherheit bezüglich Selbstbild, Zielen und „inneren Präferenzen“ (einschliesslich sexueller);
2. Neigung sich in intensive aber instabile Beziehungen einzulassen, oft mit der Folge von emotionalen Krisen;
3. übertriebene Bemühungen, das Verlassenwerden zu vermeiden;
4. wiederholt Drohungen oder Handlungen mit Selbstschädigung;
5. anhaltende Gefühle von Leere.

2.1.1.3 Prävalenz und Mortalität

Ungefähr 1,5% der Bevölkerung leiden an der Borderline Persönlichkeitsstörung. Frauen und Männer sind gleich stark betroffen, wobei Frauen sich eher in ärztliche Behandlung begeben. Erkrankte stellen 10% der ambulanten und 15- 20% der stationären psychiatrischen Patienten. Die gemessene Mortalitätsrate dieser Personengruppe durch Suizid liegt bei 7 bis 10%. Gemessen an der Gesamtpopulation ist sie damit fünfzigmal höher als bei Gesunden (89).

2.1.1.4 Trauma als Einflussfaktor in der Kindheit

Es wird wissenschaftlich diskutiert, inwieweit Traumata in der Kindheit als Einflussfaktor auf die Entstehung der Borderline Persönlichkeitsstörung signifikant beeinflusst. 75- 90% der BPS- Patienten geben an, in der Kindheit ein schweres Trauma erlitten zu haben, wobei dies am häufigsten sexuelle und/oder körperliche Misshandlungen sind.

Empirisch gesicherte Risikofaktoren für die Entwicklung einer BPS sind: frühe Erfahrung von sexueller Gewalt, körperliche Gewalt und Vernachlässigung durch primäre Bezugspersonen sowie Gewalterfahrung im Erwachsenenalter (101).

Studien der ersten Generation fanden signifikant häufigere längere Phasen der Trennung von den Eltern oder einem Elternteil in der Kindheit heraus. Die Beziehungen zur Mutter wurden signifikant häufiger als sehr konfliktreich und emotional distanziert beschrieben. Im Vergleich hierzu zeichnete sich das väterliche Verhalten durch Desinteresse aus (26, 31, 67, 99, 103).

Studien der zweiten Generation untersuchten Misshandlungen in der Kindheit. Patienten, die an einer Borderline Persönlichkeitsstörung erkrankt sind, berichteten von körperlichen und sexuellen Misshandlungen, wobei nur bei letzteren signifikante Häufigkeitsunterschiede im Vergleich zur Kontrollgruppe auftraten (50, 64, 87, 99).

Studien der dritten Generation ermittelten als Einflussfaktor weibliches Geschlecht, sexueller Missbrauch einschliesslich Penetration, emotionale Ablehnung und widersprüchliche Behandlung als Prognosefaktoren und Umwelteinflüsse (99).

Es konnte in einer Studie gezeigt werden, dass zusätzlich zu der BPS, komorbid eine PTSD bei 60,8% der weiblichen und 34,9% bei männlichen Patienten diagnostiziert wurde (100).

Diese Ergebnisse belegen ein häufigeres Vorkommen von Traumata in der Kindheit erlitten, bei Patienten mit der Borderline Persönlichkeitsstörung.

2.1.2 Das Metabolische Syndrom

2.1.2.1 Definition

Das gemeinsame Auftreten von Fettstoffwechselstörungen, Störungen des Glukosestoffwechsels, abdominale Adipositas, Hypertonus, Diabetes und kardiovaskuläre Folgeerkrankungen ist schon über viele Jahrzehnte von verschiedenen Autoren beschrieben worden. Reaven (1988) konstatierte, dass diese metabolischen und kardiovaskulären Veränderungen Facetten eines Syndroms seien, dem eine verminderte Insulinsensitivität bzw. Insulinresistenz mit kompensatorisch vermehrter Insulinsekretion des Pankreas und damit Hyperinsulinämie zugrunde liegt.

Grundsätzlich lässt sich sagen, dass das Metabolische Syndrom ein Cluster von Erkrankungen und Stoffwechselstörungen umfasst. Es setzt sich zusammen aus abdomineller Adipositas, Dyslipoproteinämie, Hypertonie, Glucosetoleranzstörung, Insulinresistenz sowie prothrombotischen Störungen, Hyperurikämie, endothelialer Dysfunktion und dem Überwiegen proinflammatorischer Zytokine. Eine präzise Definition über Ätiologie, Pathogenese und klinisches Erscheinungsbild existiert nicht.

Von der WHO (95) wurde 1999 empfohlen, die Bezeichnung Metabolisches Syndrom als Arbeitsdefinition für die Konstellation von erhöhter Nüchternglucose, Insulinresistenz im euglykämisch- hyperinsulinämischen Clamptest, sowie dem Vorhandensein von zwei der folgenden Faktoren: Blutdruck > 140/90 mmHg, Triglyzeride > 150 mg/dl, HDL < 35 mg/dl, Body- Mass- Index (BMI) > 30 oder Mikroalbuminurie zu wählen. Gemäss Report des Adult Treatment Panel von 2001 (ATP III) des National Cholesterol Education Program (NCEP) wurde diese Konstellation ergänzt und vereinfacht. Ein Metabolisches Syndrom ist demnach zu diagnostizieren, wenn mehr als drei der fünf Kriterien vorliegen (siehe Tabelle 1).

Abdominelle Adipositas	Männer: Taillenumfang > 102 cm Frauen: Taillenumfang > 89 cm
Erhöhte Nüchternglucose:	> 110 mg/dl oder antidiabetische Medikation
Blutdruck: Triglyzeride:	> 130/80 mmHg und/oder Medikation > 150 mg/dl oder > 1,71 mmol/l
HDL Cholesterin:	Männer: < 40 mg/dl oder < 1,04 mmol/l Frauen: < 50 mg/dl oder < 1,3 mmol/l

Tabelle 1: Kriterien für das Metabolische Syndrom gemäß National Cholesterol Education Program ATP III (2001).

Im Jahre 2005 entwickelte und veröffentlichte die International Diabetes Federation (IDF) Kriterien für das Metabolische Syndrom (24) (siehe Tabelle 2) mit dem Ziel, einen Standard zu haben, der global anwendbar ist. Entsprechend dieser Kriterien ist die Diagnose dann zu stellen, wenn abdominelle Adipositas vorliegt (Bauchumfang > 94 cm für Männer; > 80 cm für Frauen) und mindestens zwei der folgenden Kriterien:

Erhöhte Triglyceride:	> 150 mg/dl oder lipidsenkende Medikation
Erniedrigtes HDL:	< 40mg/dl für Männer, < 50mg/dl für Frauen

Erhöhter Blutdruck:	systolisch > 130 mmHg, diastolisch > 85 mmHg oder antihypertensive Medikation
---------------------	---

Tabelle 2: Definition des Metabolischen Syndroms gemäß International Diabetes Federation (IDF), 2005.

Die Einschlusskriterien sind gemäss der Definition der International Diabetes Federation (IDF) niedriger als in der NCEP ATP III Definition.

Das Metabolische Syndrom als Einflussfaktor auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist in zahlreichen Studien beschrieben. Sattar et al. (85) legten die NCEP Definition in der West of Scotland Coronary Prevention Study zugrunde, um ein Metabolisches Syndrom zu diagnostizieren. Dann berechneten sie das Risiko für 6447 Männer innerhalb von 5 Jahren an einer koronaren Herzerkrankung (KHK) zu erkranken und das Risiko von 5974 Männer innerhalb der nächsten 5 Jahre an einem Diabetes Mellitus Typ II zu erkranken. Männer, die 4- 5 Kriterien des NCEP ATP III Standards erfüllten, hatten ein 4- 5 fach erhöhtes Risiko, an einer KHK zu erkranken und ein 25 fach erhöhtes Risiko einen Diabetes zu entwickeln. Der NCEP ATP III Standard hilft demnach,

Risikopatienten frühzeitig zu erkennen und präventive Maßnahmen (Gewichtsreduktion, Medikation) einzuleiten (85).

2.1.2.2 Prävalenz des Metabolischen Syndroms

Die geschätzte Prävalenz des nach NCEP ATP III- Kriterien diagnostizierten Metabolischen Syndroms liegt für US- Amerikanern älter als 20 Jahre bei ca. 23,7% und erreicht Werte bei den 60- bis 69- Jährigen von ca. 43,5% bzw. den älter als 70- Jährigen 42,1% (56). Zwischen den einzelnen ethnischen Gruppen existieren dabei Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens des Metabolischen Syndroms. So zeigen zum Beispiel nach Moller und Kaufman die mexikanischstämmigen Amerikaner mit 31,9% die höchste Prävalenz (56). Zwischen Männern und Frauen unterscheidet sich die Prävalenz Metabolisches Syndrom nicht (56).

2.1.2.3 Selfish- Brain- Theorie

Die Selfish- Brain- Theorie beschäftigt sich mit der Fähigkeit des menschlichen Gehirns, bei der Regelung der Energieversorgung des Organismus vorrangig den eigenen, im Vergleich mit anderen Organen hohen Bedarf zu decken. Das Gehirn verhält sich insofern „selbstsüchtig“- egoistisch, engl. selfish. Es verfolgt mit höchster Priorität das Ziel, seine eigenen Energiekonzentrationen aufrecht zu erhalten (69, 70).

Die Selfish- Brain- Theorie liefert einen neuartigen Erklärungsansatz für die Entstehung von Adipositas. Die Grundlagen der Theorie erarbeitete der Lübecker Adipositas- Spezialist und Diabetologe Prof. Dr. A. Peters in den Jahren 1998 bis 2004. Die von Peters geleitete und von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderte interdisziplinäre Wissenschaftlergruppe „Selfish Brain: Gehirnglucose und Metabolisches Syndrom“ an der Universität zu Lübeck konnte die Grundsätze der Theorie experimentell untermauern.

Peters wertete rund 5000 Datensätze zur Diabetologie und den Neurowissenschaften aus und stellte mathematische und systemtheoretische Modelle auf. Interdisziplinär und global tauschte er sich mit Kollegen aus dem In- und Ausland aus den Bereichen Stressforschung, Hirnforschung, Psychiatrie und Neurobiologie aus. Als Ergebnis stellte er 2004 die Grundlegung der „Selfish Brain“- Theorie vor, der Theorie vom selbstsüchtigen oder egoistischen Gehirn. In der Selfish- Brain- Theorie werden die Theorien von Gordon C. Kennedy „Lipostatische Theorie“, entwickelt im Jahre 1953 und die von Jean Mayer im gleichen Jahr entwickelte „Glucostatische Theorie“ verbunden. Sie betrachtet den Blutzucker- und Fettregelkreislauf als einen Komplex. Dieser reguliert den Energiefluss von der Umwelt zum Körper, das heisst die Nahrungsaufnahme. Geregelt wird er von einem hypothalamischen Kerngebiet aus, indem es empfindliche Sensoren gibt, die Veränderungen sowohl der Blutglucose als auch der Fettdepots registrieren und biochemische Prozesse zur Bewahrung eines bestimmten körpereigenen Gleichgewichts auslösen (60).

Die Selfish- Brain- Theorie verfolgt den Ansatz, dass die Glukose die wesentliche Energiequelle des Gehirns ist. Da das Gehirn nur sehr wenig Energie speichern kann, muss es für eine konstante Zufuhr sorgen. Den Energieanforderungssignalen des Gehirns ordnen sich alle anderen Organe unter, auch die Bauchspeicheldrüse, in deren Betazellen Insulin gebildet wird. Benötigt das Gehirn mehr Energie, kann es die Produktion des Hormons drosseln. Ohne Insulin nehmen die Muskelzellen keine Glukose aus dem Blut auf. Der Blutzuckerspiegel steigt und es steht mehr Energie für das Gehirn zur Verfügung. Gehen die Energievorräte des Körpers zur Neige, löst das Gehirn Hungersignale aus. Das Gehirn sendet jedoch nicht nur Befehle aus, um Energie zu beschaffen, sondern kontrolliert auch, welche Mengen angekommen sind. Ist in den Nervenzellen des Gehirns ausreichend Energie vorhanden, fordert es keine weitere Energie an.

Die von der Lübecker Forschergruppe erhobenen Daten bestätigen, dass das Gehirn, im Gegensatz zu peripheren Organen, spezifische Mechanismen aktivieren kann, um seinen Energiestatus bei schwankender Glukoseversorgung zu kontrollieren (65).

Zentrale Bedeutung hat die Regelung des Adenosin- Triphosphat- Gehaltes (ATP) im Gehirn.

Peters geht von einer Doppelfeedback- Struktur aus, derzufolge der ATP- Gehalt in den Nervenzellen des Gehirns über Messungen von zwei Sensoren mit unterschiedlicher Sensitivität und daraus resultierenden Energieanforderungen stabilisiert wird. Der eine, empfindliche Sensor, registriert ATP- Defizite. Daraufhin löst es ein entsprechendes Allokationssignal für Glucose aus. Das festgestellte Defizit soll durch die Anforderung an den Körper befriedigt werden. Der andere, unempfindliche Sensor, wird erst bei einem Glucoseüberhang aktiviert und gibt sodann ein Signal für die Einstellung der Glucoseallokation. Über den Abgleich der Rezeptor- Signale wird die optimale ATP- Menge ermittelt.

Nach derselben Doppelfeedback- Struktur agiert für Peters auch das Stresssystem, das mit der Glucose- Versorgung des Gehirns in enger Verbindung steht. Ist das Individuum mit einem stressauslösenden Reiz konfrontiert, reagiert es mit einer Steigerung der zentralnervösen Informationsverarbeitung und damit mit einem gesteigerten Glucosebedarf im Gehirn. Dabei wird das für die Regelung der Stressreaktionen wichtige Hormon Cortisol sowie das für die Glucosebereitstellung wichtige Hormon Adrenalin aus dem Nebennieren ausgeschüttet. In welchem Maß Cortisol ausgeschüttet wird, wird analog zur Kontrolle des ATP- Gehalts ebenfalls durch den Abgleich zwischen einem empfindlichen und einem unempfindlichen Sensor reguliert. Dieser Prozess ist beendet, wenn das Stresssystem wieder die Ruhelage erreicht hat.

Gründe für eine Störung der Glucoseallokation teilt Peters in drei Fehlerkriterien ein: Hardware- Fehler, Software- Fehler sowie Falsch- Signale. Mit Hardware- Fehlern meinte er strukturelle Defekte wie Gendefekte oder Hirntumore. Software- Fehler können seiner Beobachtung nach durch Einsamkeit, Arbeitslosigkeit, Probleme, Drogen oder Ablenkung durch Fernsehen und Computerspiele ausgelöst werden. Falsch- Signale äussern sich als chemische oder mikrobielle Botschaften, die das Gehirn täuschen. Dazu gehören zum Beispiel Umweltschadstoffe, Medikamente oder Viren.

Alle diese Faktoren können dem Körper irrtümlicherweise mitteilen, dass er Zucker für das Gehirn sparen muss, obwohl in Wirklichkeit mehr als genug vorhanden ist. Die Folgen sind Anstieg des Körpergewichts, Fettstoffwechselstörungen, Bluthochdruck – allgemein auch von Diabetesexperten als Metabolisches Syndrom bezeichnet, eine Vorstufe zum Typ- II- Diabetes mellitus.

2.1.2.4 Metabolisches Syndrom und Atherosklerose

Dass es einen Zusammenhang zwischen dem Metabolischen Syndrom und Atherosklerose gibt, konnte in zahlreichen Studien nachgewiesen werden (33). Als Schnittstelle zwischen den mit dem Metabolischen Syndrom assoziierten kardiovaskulären Risikofaktoren (Typ- II Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Insulinresistenz, Dyslipidämie) und der Entstehung atherosklerotischer Läsionen wird die vaskuläre endotheliale Dysfunktion diskutiert (73). Charakteristisch für die auf Insulinresistenz basierenden endothelialen Dysfunktion ist eine veränderte Vasoreaktivität mit Einschränkung der Relaxation, eine verstärkte Monozytenadhäsion sowie eine erhöhte Plasmakonzentration zellulärer Adhäsionsmoleküle (74). Kontrovers erörtert wird, ob der primäre Faktor bei der

Entstehung von atherosklerotischen Plaques die endotheliale Dysfunktion oder aber die Dyslipoproteinämie ist (33).

2.1.2.5 Metabolisches Syndrom und psychiatrische Erkrankung

In der wissenschaftlichen Literatur gibt es einige Daten und Untersuchungen, die einen Zusammenhang zwischen psychischen Symptomen und einzelnen Komponenten des Metabolischen Syndroms untersucht haben. Beispielsweise konnte gezeigt werden, dass Depression und schwer belastende Lebensereignisse das Risiko der Entwicklung eines Metabolischen Syndroms signifikant erhöhen (48, 76). Eine siebeneinhalb Jahre prospektiv durchgeführte Studie an über vierhundert gesunden Frauen, in der Marker für das metabolische Syndrom und einige Rating- Skalen wie Angst, Ärger, Stress und Depression durchgeführt wurden, konnte zeigen, dass es einen Zusammenhang zwischen psychopathologischer Symptomatik und metabolischer Störung gab. Der stärkste Zusammenhang wurde für die depressive Symptomatik gefunden. Umgekehrt war die Zunahme der Psychopathologie bei vorhandenem metabolischen Syndroms zu erkennen. In der wissenschaftlichen Literatur schwankt die Datenlage für die Prävalenz des Metabolischen Syndroms bei Personen mit Schizophrenie und affektiven Störungen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Man kann von einer Prävalenz zwischen 50 und 75% ausgehen. Verschiedene Risikofaktoren des Metabolischen Syndroms wie Hyperlipidämie, Übergewicht und arterielle Hypertonie, treten bei Schizophrenie und affektiven Störungen deutlich häufiger auf.

2.1.3 Atherosklerose

2.1.3.1 Definition

Die Atherosklerose ist eine Erkrankung der mittleren und großen Arterien, gekennzeichnet durch herdförmig auftretende fibröse Intimaplaques mit zentraler Nekrose (74).

2.1.3.2 Pathogenese der Atherosklerose

Initial erfolgt eine Anheftung von Monozyten an der Endotheloberfläche. Die Monozyten bewirken an der Endotheloberfläche die Expression von Adhäsionsmolekülen, welche es ihnen ermöglichen, in den subendothelialen Spalt einzuwandern. Dort differenzieren die Monozyten zu Makrophagen. Auch Low Density Lipoprotein (LDL) und andere atherogene Lipoproteine dringen in den Spalt ein und werden hier von der Matrix festgehalten und oxidiert. Die Makrophagen phagozytieren die Lipide und gehen dabei in Schaumzellen über. Gleichzeitig werden sie zur Sekretion von Zytokinen und Wachstumsfaktoren angeregt. Die Wachstumsfaktoren wiederum stimulieren glatte Muskelzellen der Intima zur Proliferation und zur Überproduktion von Matrix (Kollagen und elastische Fasern). In der Elastica Interna entstehen Defekte, in welche glatte Muskelzellen einwandern, die dann weiter proliferieren und so bestehende Läsionen vergrößern. Im weiteren Verlauf kommt es zur Nekrose von Schaumzellen und zum Untergang des Endothels. Diese Kombination lässt wandständige Thromben entstehen, die im Verlauf von T- Lymphozyten infiltriert werden, gegebenenfalls rupturieren, so dass an der Oberfläche ein frischer Thrombus entsteht, der das Gefäßlumen verschließen kann (74, 35).

Die American Heart Association (AHA) hat zur Vereinheitlichung der atherosklerotischen Plaqueterminologie eine auf histologisch morphologischen Kriterien basierende Klassifikation eingeführt (siehe Tabelle 3).

Typ I:	initiale Läsionen mit Schaumzellen
Typ II:	fettige Streifen mit multiplen Schaumzellschichten
Typ III:	Präatherom mit extrazellulären Lipid Arealen
Typ IV:	Atherom mit lipidem extrazellulärem Kern
Typ V:	fibröses Atherom
Typ VI:	komplexer Plaque
Typ VII:	kalzifizierter Plaque
Typ VIII:	fibrotischer Plaque ohne Lipidkern
Typ VII:	kalzifizierter Plaque
Typ VIII:	fibrotischer Plaque ohne Lipidkern

Tabelle 3: Klassifikation atherosklerotischer Plaques der AHA (90)

2.1.4 Sonografie

Die Sonografie hat in den letzten Jahrzehnten in der Diagnostik stark an Bedeutung gewonnen. Aufgrund der Verfeinerung der Technik und der damit ermöglichten detaillierten Darstellungen, speziell in der Gefäßdiagnostik, wurden neue Anwendungsgebiete erschlossen und kommen im Klinikalltag zur Anwendung.

2.1.4.1 Sonografieverfahren

Je nach Körperregion werden für die Untersuchung verschieden große Ultraschallsonden mit einer geeigneten Frequenz bzw. Eindringtiefe verwendet. Die in der Gefäßdiagnostik verwendeten Ultraschallfrequenzen liegen üblicherweise zwischen 2 und 20 MHz. Die Wahl der jeweiligen Frequenz stellt einen Kompromiss zwischen Eindringtiefe und

Auflösungsvermögen dar, wobei eine höhere Frequenz die Auflösung der Darstellung verbessert, jedoch eine geringere Eindringtiefe in das Gewebe hat (71).

B- Bild- Verfahren

Durch Helligkeitsmodulation eines Bildpunkts entsprechend der Signalintensität und der Empfängerfunktion entsteht das B- Bild (brightness mode). Die reflektierten Ultraschallamplituden werden in verschiedenen Grauwerten wiedergegeben. Hierbei werden höheramplitudige Reflexionen als helle Bildpunkte dargestellt (Abbildung 1).

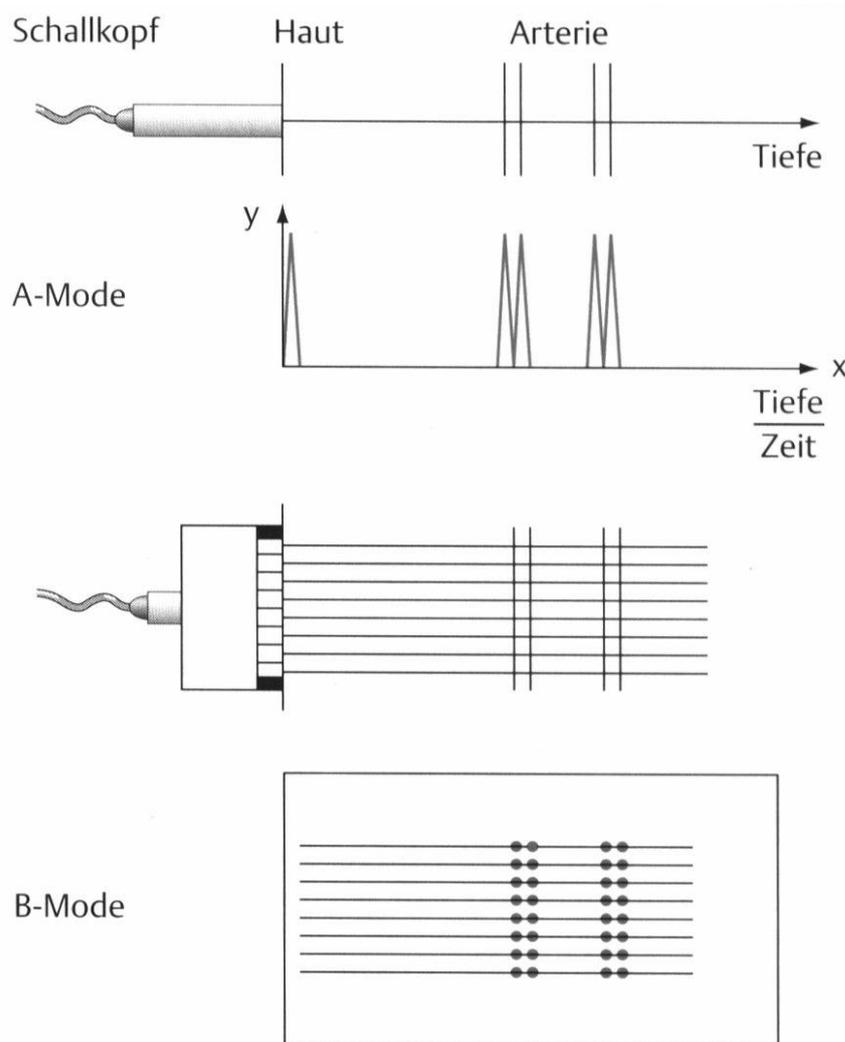


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Abbildung von Gefäßen mit Ultraschallverfahren (93)

Die Duplexsonographie stellt die Kombination von Dopplersonographie und B- Bild dar. Ihr großer Vorteil ist, dass sie die simultane Beurteilung von Gefäßmorphologie und Strömung ermöglicht (93).

2.1.4.2 Sonografische Darstellung der Gefäßwand- die Intima-Media-Dicke

Arterien bestehen histologisch aus drei verschiedenen Schichten:

1. Intima (Tunica interna)
2. Media (Tunica media)
3. Adventitia (Tunica externa)

Das sonografische Erscheinungsbild der normalen Gefäßwand setzt sich ebenfalls aus mehreren Schichten zusammen: Von innen nach außen folgt dem echoarmen Gefäßlumen eine schmale echoreiche Lamelle, dann eine etwas breitere, echoarme Schicht und schließlich ein nach außen hin echoreicher Saum.

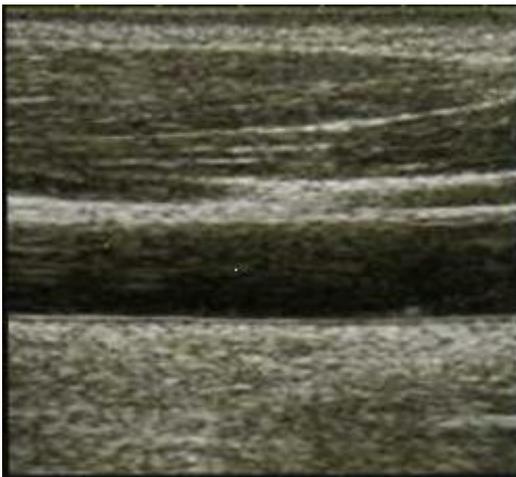
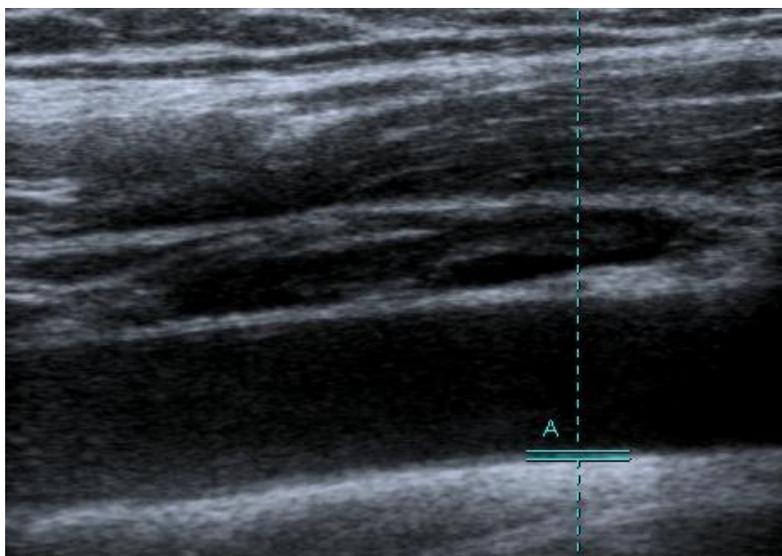


Abbildung 2: Normale Gefäßwand im Ultraschall

Bei den genannten drei Schichten handelt es sich jedoch nicht, wie zu erwarten, um die drei Gefäßwandanteile Intima, Media und Adventitia, sondern um physikalisch bedingte Reflexionsphänomene an Grenzzonen unterschiedlicher Schallimpedanz (Abbildung 2). Aufgrund von experimentellen Untersuchungen, wonach die lumennahe Reflexion die „Lumen- Intima- Grenzsicht“ und das zweite echoreiche Band die „Media- Adventitia- Grenzsicht“ darstellt, hat sich in den letzten Jahren der Begriff der „Intima- Media- Dicke“ durchgesetzt oder synonym der „Grenzzonenreflex“ (96).

Die Intima- Media- Dicke wird nach der sogenannten „Leading- Edge- Methode“ erfasst. Als erste Messlinie wird hierbei der Übergang („Vorderkante“) zwischen dem echoarmen Lumen und dem ersten echoreichen Band gewählt, als zweite Messlinie der Übergang zwischen der echoarmen Zwischenschicht und dem dickeren, echoreichen Außensaum (Abbildung 3)



Messung des IMT Komplexes

Abbildung 3: Messung des Intima-Media-Dicke (Messpunkt A zwischen den beiden blauen Balken)

Die Dicke der Intima- Media beträgt beim jungen und gesunden Menschen zwischen dem 30. – 40. Lebensjahr rund 0,5 mm (80) und nimmt pro Dekade um circa 0,1 mm an Dicke zu (7), Werte um 0,8 mm sind beim gesunden älteren Menschen zu erwarten. Werte ab 1 mm sind somit als pathologisch einzustufen, bei einem Wert von etwa 1,5 mm ist von einer ausgeprägten Gefäßwandveränderung auszugehen (96) (Abbildung 4).

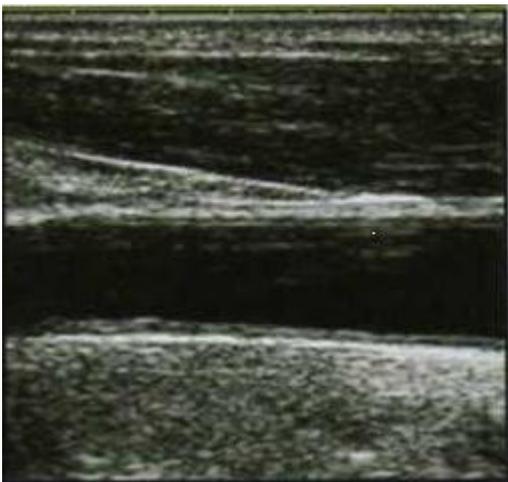


Abbildung 4: Ausgeprägte Gefäßwandveränderungen

2.1.4.3 Stand der Forschung

Bereits 1986 veröffentlichten Pignoli et al. die erste Studie, welche die Bedeutung der Sonografie zur Bestimmung der Intima-Media-Dicke darlegte (72). Es folgten weitere Studien, die die Darstellbarkeit des Intima- Media- Komplexes mittels B- Mode Ultraschall belegten und damit auch atherosklerotische Gefäßwandveränderungen sichtbar machten (9). Basierend hierauf wurden zahlreiche Studien durchgeführt, welche die diagnostische Bedeutung der sonografischen Darstellung des Intima-Media-Dicke zeigten.

Craven et al. untersuchten, ob ein Zusammenhang zwischen artherosklerotisch veränderten Carotiden eines Menschen und dem Zustand seiner Koronararterien besteht. Sie ermittelten

bei 343 Menschen mit KHK und 167 gesunden Patienten die Risikofaktoren und bestimmten die Ausdehnung der Atherosklerose der ACC mittels B- Mode Ultraschall. Das Ergebnis dieser Studie zeigt, dass bei Patienten ab dem 50. Lebensjahr das Ausmaß der Atherosklerose der Carotiden streng mit einer KHK verknüpft und dies ein Indikator für die Diagnostik einer möglichen koronaren Herzerkrankungen ist (16). In vielen weiteren Studien konnte eine Assoziation zwischen der koronaren Herzerkrankung und der IMT beobachtet werden. Die sonographische Messung der IMT der ACC ist ein weitverbreiteter früher Prädiktor für die Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen (51). Es konnte belegt werden, dass die IMT- Messung als primäre Prävention eine Einteilung in verschiedene Risikogruppen zulässt (62). Weiterhin trägt es grossen Nutzen bei der Identifizierung von asymptomatischen Individuen mit einem grösseren Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (61) und speziell bei Patienten als Risikobeurteilung für kardiovaskuläre Risikofaktoren (92). Auch Matsushima et. al. konnten die Bedeutung der IMT- Messung als gute Ersatzdiagnostik der koronaren Herzerkrankungen hervorheben (53). Die Messung der IMT ermöglicht ein weitergehendes Verständnis für die frühe Entwicklung von Atherosklerose speziell bei Frauen (55).

Chambless et al. befassten sich mit der Auswirkung von bestehenden bzw. wechselnden Risikofaktoren für Atherosklerose auf die Intima-Media-Dicke der ACC während eines Zeitraumes von neun Jahren unter Berücksichtigung von Geschlecht und Wohnort. Die Dicke der Intima-Media wurde an zuvor ausgewählten Stellen der ACC mithilfe einer Ultraschallsonde gemessen (13). Klinische Untersuchungen zeigten, dass niedrige Cholesterinspiegel, hohe HDL- Werte, ein kontrollierter Blutdruck und ein Verzicht auf Nikotin das Fortschreiten der Atherosklerose oder das Auftreten der KHK verringern können. Diese Faktoren fanden Bestätigung in neuen Studien (1, 3, 38).

Salonen et. al. zeigte, dass die IMT- Messung eine durchführbare, zuverlässige, valide und kostengünstige Methode zur Untersuchung der Atherosklerose darstellt (84). Die IMT- Messung mittels Ultraschall stellt eine sichere, valide und praktikable Methode als Screening für Atherosklerose dar (4).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass etablierte Risikofaktoren, die die koronare Herzkrankheit begünstigen, Einfluss ausüben auf das Ausmaß der im Ultraschall entdeckten Atherosklerose und damit auf die IMT.

Weiterhin beschäftigten sich Chambless et al. mit der IMT und der Prävalenz eines ischämischen Insults (12). Sie kamen zu dem Resultat, dass die durchschnittliche IMT der ACC Hinweise gibt auf einen möglichen ischämischen Insult in der Zukunft.

Die aktuelle Forschung beschäftigt sich mit der Frage, ob sich bereits Veränderungen der Körperzusammensetzung im subklinischen Bereich auf die IMT niederschlagen. Kawamoto et al. finden in ihrer Studie heraus, dass japanische Männer und Frauen mit einem BMI im oberen Normalbereich (23.0 kg/m²- 24.9 kg/m²) im Vergleich zu der Gruppe mit einem BMI im unteren Normalbereich (18.5 kg/m²- 20.9 kg/m²) eine erhöhte Wahrscheinlichkeit aufweisen, an einem Metabolischen Syndrom zu erkranken. Des Weiteren konstatieren sie, dass die männliche Probandengruppe im oberen Normbereich des BMI eine signifikant größere IMT aufwies als die im unteren Normbereich (45, 46).

In neuen Studien bei Kindern, die an einem Metabolischen Syndrom leiden, wurde die Messung der IMT als Verlaufkontrolle einer Therapie eingesetzt. In diesen Studien korreliert die IMT mit dem systolischen Blutdruck und dem HbA_{1c} der Patienten (59).

Diese Anzeichen berechtigen die Annahme, dass die Diagnostik der IMT auch im subklinischen Bereich für die Risikoeinschätzung von Bedeutung sein kann.

2.1.5 Zielsetzung und Hypothesen

Ziel dieser Untersuchungen ist es, bei Patientinnen, die an einer Borderline Persönlichkeitsstörung erkrankt sind, Parameter zu erheben, die ein kardiovaskuläres Risikoprofil aufweisen und somit auch ein beginnendes Metabolisches Syndrom erfassen. Es wird erforscht, ob die Intima-Media-Dicke mit bekannten metabolischen und psychosozialen Risikofaktoren korreliert. Hierbei soll geprüft werden, ob bei Patientinnen die an einer Borderline Persönlichkeitsstörung erkrankt sind, eine höhere IMT festzustellen ist und durch welche anderen Faktoren eine Zunahme der IMT beeinflusst werden könnte.

Zentrale Hypothesen

1. Bei Patientinnen mit BPS besteht eine Zunahme der Intima-Media-Dicke im Vergleich zu gleichaltrigen gesunden Frauen.
2. Patientinnen mit BPS weisen zusätzliche kardiovaskuläre Risikofaktoren auf.
3. Die Intima- Media- Dicke korreliert mit bekannten laborchemischen Risikofaktoren (HDL, Triglyceride, CRP, Leukozyten, Monozyten, Fibrinogen, Nüchtern-glucose, Nüchterninsulin).

3 Material und Methoden

Es handelt sich um eine klinische Studie, die durch die Ethikkommission des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, genehmigt wurde (Aktenzeichen 05-099) und für die alle Studienteilnehmer ihr schriftliches Einverständnis gaben.

3.1 Probandenkollektiv

Das Probandenkollektiv besteht aus einer Gruppe von 47 Frauen mit einer BPS im Alter von 18 bis 56 Jahren (Alter = 31.2 ± 10 Jahre), die sich in stationärer Behandlung befanden. Vergleichsmaßstab waren Daten einer Kontrollgruppe von 28, gesunden Frauen im Alter von 23 bis 59 Jahren (Alter = 31.9 ± 11 Jahre) besteht.

Ausschlusskriterien waren ein Body Mass Index (BMI) $\leq 17.5 \text{ kg/m}^2$, eine Schizophrenie, Substanzabhängigkeit, eine schwerwiegende neurologische oder internistische Erkrankung, wie Diabetes mellitus, entzündliche oder infektiöse Erkrankungen, einschließlich klinischer Aspekte einer zerebralen Durchblutungsstörung, eine koronare Herzkrankheit (KHK), eine arterielle Verschlusskrankheit (AVK) oder eine Carotisstenose. Weitere Ausschlusskriterien waren eine venöse und/oder eine arterielle Thromboembolie aktuell oder Lifetime, eine Thrombozytopenie $< 50.000/\mu\text{l}$ sowie eine bestehende Schwangerschaft und ein Lebensalter unter 18 Jahren.

Alle Probanden erhielten einen Informationsbogen über die Studie und willigten nach ausführlicher Aufklärung schriftlich ein.

3.2 Datenerhebungsbögen

Jede Teilnehmerin erhielt ein Fragebogenpaket, das sich in Probandenerhebungsbogen, Erhebung des NCEP ATP III Standards und in psychiatrische Fragebögen unterteilt. Die Erhebungsbögen sind im Anhang dargestellt.

3.2.1 Probandenerhebungsbogen

Der für diese Studie erstellte Datenerhebungsbogen ermöglicht es, jede Studienteilnehmerin schnell, detailliert und vergleichbar zu erfassen. Die Datenerhebung wurde beim ersten Treffen mit den Teilnehmerinnen durchgeführt. Neben persönlichen Daten wurden Risikofaktoren für die Entwicklung eines Metabolischen Syndroms abgefragt. Dazu gehörten der Alkoholkonsum – angegeben als Drinks/Week–, der Nikotinkonsum– angegeben in Pack Years (Zigaretten/Tag \times Konsum in Jahren) –, der Body- Mass Index (BMI, Körpergewicht in kg/Körpergröße in m²), der Taillenumfang gemessen auf Nabelhöhe in cm und das Sportverhalten, welches die Studienteilnehmerinnen anhand eines 6- stufigen Scores einschätzten:

1 = Kein Sport

2 = Gelegentlich. Selten Sport oder Spazierengehen.

3 = Leicht. Sport < 1 x/Woche oder regelmäßiges Spazieren gehen.

4 = Mittel. Sport 1 x/Woche oder regelmäßiges Radfahren.

5 = Viel. Sport > 1 x/Woche oder regelmäßiges Radfahren plus regelmäßiges Spazierengehen.

6 = Sehr viel. Sport > 3 x/Woche.

Des Weiteren wurden aktuelle psychiatrische und somatische Diagnosen erhoben. Darüber hinaus wurde eine Familienanamnese bezüglich psychiatrischer und internistischer Erkrankungen erstellt. Bei den somatischen Erkrankungen war von besonderem Interesse das familiäre Auftreten von Hypertonus, Apoplex, Diabetes, Adipositas, Myokardinfarkt, Fettstoffwechselstörung, Gicht oder Osteoporose.

3.2.2 NCEP ATP III Standard

Für jede Probandin wird ein NCEP ATP III Standardbogen bearbeitet. Dieser Standard erhebt Kriterien, um die Diagnose Metabolisches Syndrom zu stellen. Für die Definition des Metabolischen Syndroms nach NCEP ATP III sind fünf Kriterien beschrieben.

Die Diagnose Metabolisches Syndrom kann gestellt werden, wenn drei der folgenden fünf Kriterien festgestellt werden:

- Abdominelle Fettverteilung bestimmt durch einen Taillenumfang > 102 cm bei Männern und > 88 cm bei Frauen.
- Serumtriglyzeride > 150 mg/dl (1,71 mmol/l)
- HDL Cholesterin < 40 mg/dl (<1,04 mmol/l) bei Männern und < 50 mg/dl (< 1,3 mmol/l) bei Frauen
- Blutdruck > 135/85 mm Hg
- Nüchternplasmaglucoose > 110 mg/dl oder das Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ II

3.2.3 Psychiatrische Fragebögen

Im Folgenden werden die Instrumente und diagnostischen Verfahren vorgestellt, die im Rahmen dieser Dissertation zur Feststellung der Ausprägung der psychischen Erkrankung

zum Einsatz kamen. Für die vorliegende Dissertation wurden insgesamt sechs diagnostische Instrumente ausgewählt und als Fragebogenpaket zusammengestellt.

Weiterhin wurde auf Daten zurückgegriffen, die im Rahmen der Hospitalisation in Form eines SKID I und II erhoben wurden, sowie Daten (Diagnosen), die im Rahmen der Hospitalisation gestellt wurden und in den Austrittsberichten der Universität zu Lübeck erschienen sind.

3.2.3.1 Beck- Depressions- Inventar

Das Beck- Depressions- Inventar von A.T. Beck (DT. Bearbeitung von M. Hautzinger, M. Bailer, H. Worall und F. Keller; in 2. überarbeiteter Auflage seit 1995 erhältlich) ist eines der gängigsten Selbsteurteilungsinstrumente zur Erfassung der Ausformung und Schwere einer depressiven Symptomatik. Die typischen und häufigsten Beschwerden einer Depression sind zu 21 inhaltlichen Aussagegruppen zusammengefasst. Diesen Gruppen liegt keine ätiologische Theorie zugrunde. Die Merkmale einer Depression werden im BDI rein deskriptiv erfasst. So wird zum Beispiel nach trauriger Stimmung, Pessimismus, Strafbedürfnis, Selbsthaß, Weinen, Reizbarkeit, sozialem Rückzug, Selbstmordgedanken, Schuldgefühlen, Arbeitsunfähigkeit, Schlafstörungen und Unzufriedenheit gefragt.

Jede Aussagegruppe umfaßt vier Aussagen unterschiedlicher Intensität (0 = nicht vorhanden; 1 = leichte Ausprägung; 2 = mäßige Ausprägung; 3 = starke Ausprägung). Der Proband soll die für ihn zutreffendste Aussage einer Gruppe kennzeichnen. Die Summe der von den Probanden gewählten Aussageintensitäten (von null bis drei) wird zu einem Gesamtwert errechnet. Die Wertspanne von 0 bis 11 Punkten gilt als klinisch unauffällig, zwischen 11 und 17 Punkten kann von einer milden bis mäßigen Ausprägung

der depressiven Symptomatik gesprochen werden. Ab einem Punktwert von 18 liegt eine klinisch relevante depressive Symptomatik vor.

Das BDI wird seit Jahren national und international in vielfältigen klinischen Zusammenhängen erfolgreich eingesetzt. Allein aufgrund der Information aus dem BDI sollte jedoch keine Diagnosestellung erfolgen, da die Rate der falsch- positiv diagnostizierten Probanden mit 27% sehr hoch ist (79). Die Aussagen des BDI sind unabhängig vom Lebensalter, Geschlecht und nosologisch- diagnostischer Eingruppierung der Patienten. Einsetzbar ist dieses Messinstrument ab einem Alter von 18 Jahren bis ins hohe Alter (80 Jahre), soweit die Patienten zum selbständigen Ausfüllen des Fragebogens in der Lage sind.

Die allgemeine Nützlichkeit, Akzeptanz und Reliabilität des BDI wurde in verschiedenen Studien nachgewiesen (79, 43). Dem BDI kann eine inhaltliche Validität zugesprochen werden (57). Die Items des BDI bilden die Kriterien einer Depression nach DSM- IV (2) und ICD- 10 beinahe vollständig ab.

Die konvergente Validität des Verfahrens ist aufgrund der signifikanten Korrelation zu anderen Depressionsfragebögen hinreichend gegeben (6). Die diskriminante Validität wurde ebenfalls als ausreichend befunden. Durch den BDI kann eindeutig zwischen depressiven und gesunden sowie zwischen depressiven und psychosomatischen Patienten unterschieden werden. Gleiches gilt für die Diskriminationsfähigkeit zwischen depressiven und alkoholabhängigen Patienten (5). Der BDI erwies sich zudem als änderungssensitiv. Es ist somit zur Erfassung von Krankheitsverläufen in der Depressionsbehandlung (34) einsetzbar.

Als Fazit wird gezogen, dass mit dem BDI ein zuverlässiges, sensibles, valides und konsistentes Verfahren zur Messung der Schwere einer depressiven Symptomatik und deren Veränderung durch therapeutische Behandlung zur Verfügung steht (34).

3.2.3.2 ACE adverse childhood experience self- report (Deutsche Version)

Der ACE Selbstreport (Selbsteinschätzung) wurde von der ACE- Studien Gruppe (Centers for Disease Control and Prevention and Kaiser Permanente's Health Appraisal Clinic) (25) entwickelt.

Die Fragen beziehen sich auf Erlebnisse/Traumata, die in den ersten achtzehn Lebensjahren erlebt wurden.

Folgende Kategorien werden abgefragt:

1. Wiederkehrender körperlicher Missbrauch
2. Wiederkehrender emotionaler Missbrauch
3. Sexueller Missbrauch
4. Ein Alkohol- und/oder Drogenkonsument im Haushalt
5. Ein aktuell oder ehemals inhaftierter Bewohner des Haushaltes
6. Jemand im Haushalt der psychisch krank ist
7. Misshandelte Mutter
8. Ein Elternteil oder gar keine Eltern
9. Emotionelle oder körperliche Vernachlässigung

Um den ACE- Score zu bestimmen wird eine einfache Scoring- Methode benutzt. Werden Erlebnisse/Traumata aus den oben genannten 9 Kategorien positiv beantwortet, so wertet man dies als Punkt. Am Ende werden die einzelnen Punkte addiert und die

Gesamtpunktzahl ergibt den gesamt ACE- Score. Werden null Punkte erreicht, so bedeutet das, dass die betroffene Person keine Exposition gegenüber den oben genannten Einflussfaktoren (Traumata) hatte. Ein ACE- Score von 9 würde bedeuten, dass die betroffene Person allen Erlebnissen/Traumata aus den erwähnten 9 Kategorien ausgesetzt war.

3.3 Untersuchungsverfahren

Die im Folgenden beschriebenen Untersuchungsverfahren wurden identisch an allen Probanden durchgeführt.

3.3.1 Blutentnahme und Analyse

Zur venösen Blutentnahme kamen die Probanden am Morgen zwischen 07:00 Uhr und 10:00 Uhr nüchtern in das Haus 4 der Klinik für Psychiatrie des Universitätsklinikums Schleswig- Holstein, Campus Lübeck.

Die im Sitzen durchgeführte Blutentnahme umfasste die Untersuchung von HDL, Triglyceriden, CRP, Fibrinogen, Leukocyten, Monocyten, Cortisol, Glucose und Insulin. Die Bestimmung von Cortisol und Insulin erfolgte mittels Immunoessay (DPC, Los Angeles, U.S.A., und Nichols Institute Diagnostics, Bad Vilbel, Deutschland).

Die Untersuchungen wurden durch das Zentrallabor des Universitätsklinikums Schleswig- Holstein, Campus Lübeck durchgeführt.

Die relative Insulinresistenz HOMA- IR und die β - Zellaktivität HOMA- S wurden errechnet entsprechend der Vorgabe von Matthews et al. (54):

$\text{HOMA-S (\%)} = 20 \times \text{Nüchterninsulin [mU/l]} / (\text{Nüchternglucose [mmol/l]} - 3,5)$

$\text{HOMA-IR} = \text{Nüchterninsulin [mU/l]} \times (\text{Nüchternglucose [mmol/l]} / 22,5)$.

Diese Methode weist eine hohe Korrelation mit dem Verfahren des Glucose- Clamps auf, das in diesem Kontext als Goldstandard gilt (hyperglykämischer Glucose- Clamp: $R_s = 0,69$, $p < 0,01$; euglykämischer Glucose- Clamp: $R_s = 0,88$, $p < 0,0001$).

3.3.2 Sonografie

Die Messungen der IMT der ACC wurden an einem Ultraschallgerät im B- Mode mit einem 12 MHz Schallkopf durchgeführt (Aplio, Toshiba Medical Systems, Nasu, Japan).

Alle Untersuchungen erfolgten in der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Schleswig- Holstein, Campus Lübeck.

3.3.2.1 Positionierung der Probanden und Versuchsaufbau

Während der Vorbereitung der Probandinnen wurden diese gebeten, den Hals frei zu machen, Ketten und Ohringe zu entfernen und sich in Rückenlage auf die Untersuchungsliege zu legen. Der Kopf der Probandin wurde zuerst ein Stück nach oben und dann nach rechts bzw. links geneigt. Das Kopfteil der Liege sollte während der Carotissonografie flach liegen. Der Untersucher war P.- W. Brandt, der sich an dem Standard zur IMT Messung nach Widder (96) orientierte. Die Ultraschalluntersuchung beschränkte sich auf die Segmente um die Carotidbifurkation.

3.3.2.2 *Darstellung* und Messung des Intima- Media- Dicke

Der Verlauf der ACC wurde zuerst im transversalen Schnitt dargestellt, um die Bifurkation der ACC zu finden. Nach Aufsuchen der Bifurkation wurde 2 cm unterhalb dieser ein longitudinaler Schnitt des Gefäßes dargestellt. Im Längsschnitt stellt sich der Intima-Media- Dicke als typische echoreiche Doppellinie an den Gefäßwänden dar. Die Messung erfolgte an der schallkopffernen Gefäßwand.

Nachdem jeweils rechts und links die Intima-Media-Dicke von jeder Probandin gemessen wurde, erfolgte die Abspeicherung dieser Bilder im DICOM- kompatiblen Dateiformat auf Compact Disc (CD).

3.4 Statistik

Sämtliche Daten wurden als Mittelwerte \pm Standardabweichung (SD) angegeben. Die univariante Varianzanalyse und die univariante Analyse der Kovarianzen wurden verwendet, um die verschiedenen Variablen mit der Diagnose zu vergleichen. Die Beziehungen zwischen IMT und den unabhängigen Variablen wurden durch eine einfache lineare Regressionsanalyse berechnet, um die Stärke der Korrelation zwischen individuellen Risikofaktoren und der IMT einschätzen zu können.

Da es sich um eine relativ kleine Stichprobe handelt, wurden keine multivariaten Verfahren angewand. Aus diesem Grund wurde der Zusammenhang der BPS und der IMT auf eine Signifikanz überprüft unter Berechnung der Variablen, die mit der BPS assoziiert waren ($p < 0.10$, Tabelle 5).

Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als beidseitig signifikant eingestuft.

Die Auswertung erfolgte durch das Statistikprogramm SPSS (Version 17.0).

4 Ergebnisse

4.1 Basisdaten

Beim Betrachten der Basisdaten fällt auf, dass es sich generell um ein junges Probandenkollektiv handelt und die beiden Gruppen ein ähnliches Altersprofil aufweisen. Frauen mit einer BPS haben eine signifikant höhere IMT als die Kontrollgruppe (0.41 ± 0.11 mm vs. 0.34 ± 0.11 mm; $p = 0.02$).

Wurden Patientinnen mit einer Depression und einer Dysthymia ($n = 37/47$) in weiteren Analysen ausgeschlossen, so zeigte sich ein ähnliches Ergebnis (BPS: 0.40 ± 0.10 mm vs. CG: 0.34 ± 0.11 mm), der Unterschied zeigte sich jedoch aufgrund der niedrigen statistischen Power nicht signifikant ($p = 0.27$).

Eine Assoziation in Hinblick auf eine Erhöhung der IMT bei Patientinnen mit einer BPS und einer depressiven Störung ($n = 26/47$), im Vergleich zu Patientinnen ohne depressive Störung, konnte nicht festgestellt werden (0.42 ± 0.12 mm vs. 0.40 ± 0.10 mm; $p = 0.56$). Komorbiditäten wie die Bulimia nervosa ($n = 23/47$; 0.39 ± 0.11 mm vs. 0.43 ± 0.11 mm; $p = 0.27$), die Dysthymia ($n = 21/47$; 0.41 ± 0.10 mm vs. 0.42 ± 0.12 mm; $p = 0.85$), die posttraumatische Belastungsstörung ($n = 19/47$; 0.42 ± 0.13 mm vs. 0.40 ± 0.10 mm; $p = 0.56$) und die soziale Phobie ($n = 16/47$; 0.41 ± 0.11 mm vs. 0.42 ± 0.11 mm; $p = 0.84$), zeigten keinen Zusammenhang mit der IMT.

Den Basisdaten ist ferner zu entnehmen, dass das Patientenkollektiv im Vergleich zum gesunden Probandenkollektiv mehr Risikofaktoren für die Entwicklung eines Metabolischen Syndroms hat. Das Patientenkollektiv weist einen signifikant höheren systolischen und diastolischen Blutdruck, einen signifikant grösseren Bauchumfang, signifikant höhere Insulin- Werte und signifikant höhere Konzentration von CRP und Fibrinogen auf.

Des Weiteren zeigten sich deutlich signifikant höhere BMI- Werte, ein signifikant erhöhter Nikotinkonsum, eine hoch signifikant höhere Anzahl an ACEs, hoch signifikant höhere BDI- Werte und signifikant geringere Neigung Sport zu treiben. Demnach zeigt das Patientenkollektiv ein erhöhtes Risikoprofil für kardiovaskuläre Erkrankungen.

Alle gemessenen kardiovaskulären Risikofaktoren sind in der Tabelle 5 dargestellt.

	CG (n=28)	BPD (n=47)	ANOVA
Alter (Jahre)	31.9 ± 11.0	31.2 ± 10.4	n.s (0.75)
BMI kg/m²	21.4 ± 2.1	26.2 ± 6.4	p < 0.001
Rauchverhalten (pack years)	0.7 ± 2.0	6.3 ± 10.7	p < 0.008
Körperliche Aktivität (Score)	4.3 ± 1.1	3.4 ± 1.9	p < 0.02
Alkohol (drinks/Woche)	3.7 ± 3.3	6.1 ± 3.0	n.s. (0.55)
ACE - Score	0.4 ± 0.6	5.3 ± 2.5	p < 0.001
BDI (Score)	1.6 ± 1.6	31.2 ± 11.2	p < 0.001
Insulin (µU/ml)	6.23 ± 2.78	8.6 ± 4.44	p < 0.02
Glucose (mg/dl)	86.7 ± 7.0	91.0 ± 11.5	n.s. (0.14)
CRP (mg/l)	1,3 ± 1.6	4.3 ± 6.0	p < 0.02
HDL (mg/dl)	79.1 ± 13.4	70.8 ± 23.0	n.s (0.13)
Leukozyten/ml	6185 ± 1623	6818 ± 1914	n.s. (0.31)
Fibrinogen (g/l)	2.4 ± 0.6	2.8 ± 0.8	p < 0.01
IMT (mm)	0.34 ± 0.11	0.41 ± 0.11	p < 0.02
Triglyceride mg/dl	91.0 ± 43.8	96.1 ± 38.3	n.s (0.17)
RR- s (mmHg)	113.2 ± 7.4	126 ± 14.1	p < 0.001
RR- d (mmHg)	70.5 ± 6.6	81.8 ± 11.4	p < 0.001
Bauchumfang (cm)	76.0 ± 6.7	85.6 ± 16.2	p < 0.004
Cortisol (µg/dl)	24.5 ± 12.9	19.8 ± 6.1	n.s. (0.22)
Schulbildung (Jahre)	11.4 ± 1.6	10.8 ± 1.6	n.s (0.12)

Tabelle 5: Basisdaten der Probanden. Angegeben ist der Mittelwert ±

Standardabweichung.

4.2 Ergebnisse für die IMT in Verbindung mit den Basisdaten

4.2.1 Korrelation der IMT mit BPS (Einfache Regressionsanalyse)

In der linearen Regressionsanalyse wurden die Variablen mit einbezogen, die einen signifikanten Zusammenhang mit BPS zeigten ($p < 0.10$, Tab. 5). Erkennbar war ein signifikanter Zusammenhang zwischen BPS und IMT, adjustiert nach BMI ($\beta = 0.27$; $p = 0.04$), der körperliche Aktivität ($\beta = 0.29$; $p = 0.02$), des Insulins ($\beta = 0.38$; $p = 0.004$), dem Bauchumfang ($\beta = 0.30$; $p = 0.01$), dem diastolischen Blutdruck ($\beta = 0.28$; $p = 0.03$), dem Fibrinogen ($\beta = 0.24$; $p = 0.04$) und dem CRP ($\beta = 0.27$; $p = 0.03$) (Table 2). Jedoch zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang der IMT und BPS in Bezug auf das Rauchverhalten ($\beta = 0.23$; $p = 0.06$), dem ACE Score ($\beta = 0.15$; $p = 0.39$), des BDI ($\beta = 0.007$; $p = 0.97$) und dem systolischen Blutdruck ($\beta = 0.22$; $p = 0.09$).

Im Detail sind die Ergebnisse für die lineare Regressionsanalyse in der Tabelle 6 dargestellt. Aufgrund der kleinen Stichprobe, wurden keine multivariablen Verfahren angewandt.

IMT vs. independent variables	Regression coefficient B	Standardized error	Standardized coefficient β	P- value
BPS	0.07	0.03	0.28	0.01
BPS nach Anpassung für:				
BMI	0.06	0.03	0.26	0.04
Rauchverhalten	0.05	0.03	0.23	0.06
Körperliche Aktivität	0.07	0.03	0.29	0.02
Neuroleptika	0.05	0.03	0.23	0.06
Antidepressiva	0.11	0.05	0.48	0.02
ACE Score	0.04	0.04	0.15	0.39
BDI	0.002	0.05	0.007	0.97
Nüchtern Insulin	0.08	0.03	0.38	0.004
Bauchumfang	0.07	0.03	0.30	0.01
Syst. Blutdruck	0.05	0.03	0.22	0.09
Diast. Blutdruck	0.06	0.03	0.28	0.03
Fibrinogen	0.06	0.03	0.24	0.04
CRP	0.06	0.03	0.27	0.03

Tabelle 6: Resultate der linearen Regressionsanalyse: Zusammenhang zwischen IMT und BPS nach Anpassung der Variablen, die mit BPS assoziiert waren $p < 0.10$ (Tabelle 5).

4.3 Frauen mit BPS und komorbider Depression

Es konnten bei Patientinnen mit einer BPS mehrere Komorbiditäten mit Achse I und Achse II Diagnosen beobachtet werden. 26 Patientinnen wurden mit einer MD diagnostiziert, 21 mit Dysthymia, 23 mit Bulimia nervosa, 19 mit posttraumatischer Belastungsstörung, 16

mit sozialer Phobie, 10 mit spezifischer Phobie, 7 mit Alkoholmissbrauch und 5 mit Panikstörung.

Alle Patientinnen wiesen mindestens eine Komorbidität mit einer Achse I Diagnose auf. Bei 15 Patientinnen gab es im Zeitraum der Studie und auch in der Vorgeschichte keine Hinweise auf eine depressive Episode. Es wurden zusätzlich 15 Patientinnen mit einer abhängigen Persönlichkeitsstörung, 11 mit einer vermeidenden Persönlichkeitsstörung, 3 mit einer histrionischen und 2 mit einer paranoiden Persönlichkeitsstörung diagnostiziert. 41 Patientinnen mit einer BPS erhielten eine psychopharmakologische Behandlung (10 Patientinnen erhielten Neuroleptika und 41 Patientinnen erhielten Antidepressiva). 6 Patientinnen erfüllten die Kriterien für ein Metabolisches Syndrom.

5 Diskussion

In dieser Studie zeigten wir, dass Frauen die an einer BPS erkrankt sind eine höhere IMT haben im Vergleich zu einer Kontrollgruppe die aus gesunden Frauen bestand. Die Effektgrösse des Unterschieds war 0.64, welches als mittel- starke Effektgrösse betrachtet werden kann. Es gibt keine vergleichbaren Daten von Frauen, die an einer BPS erkrankt sind. Vorherige Studien prüften hauptsächlich die Assoziation von psychopathologischen Symptomen und IMT, bewertet durch Selbsteinschätzung. Sie kamen zu uneinheitlichen Ergebnissen.

Es konnte gezeigt werden, dass die IMT- Entwicklung über einen gewissen Zeitraum mit empfundener Ängstlichkeit (68), psychischer Belastung (97) und somatisch- vegetative Gegebenheiten bei Depressionen assoziiert war (91). Anders als diese Ergebnisse, konnte

in der Baltimore Longitudinal Studie des Alters (Baltimore Longitudinal Study of Aging) keine Verbindung zwischen einem Zustand mit depressiven Symptomen (zum Studienzeitpunkt) und einem Zustand mit früher aufgetretenen depressiven Symptomen und der IMT über einen gewissen Zeitraum belegt werden (77). Obwohl Symptome von Hoffnungslosigkeit zu einem bestimmten Zeitpunkt mit einer höheren IMT bei beiden Geschlechtern assoziiert ist (94), resultierte Hoffnungslosigkeit mit einer verstärkten Steigerung der IMT nur bei Männern, aber nicht bei Frauen (22). Eine weitere Studie konnte eine Verbindung zwischen depressiven Symptomen und IMT bei jungen Männern, jedoch nicht bei Frauen zeigen (20). Eine andere Studie berichtete über eine Verbindung von depressiven Symptomen und IMT bei beiden Geschlechtern, dies betraf jedoch nur den Bulbus der Carotis (39). Bemerkenswert ist, dass Merkmale und Symptome Ausdruck einer psychischen Störung, einer Gemütsverfassung sowie Ausdruck einer Persönlichkeit sein können, ohne die Kriterien einer psychischen Störung zu erfüllen. Dies sollte bei Vergleichen beachtet werden.

Weitere Studien, beispielsweise Chen et al. untersuchten, ob sich Altersdepressionen (late-onset major depressive disorder) auf die IMT auswirkt (14). Dabei wurde bei 14 älteren, an Altersdepression erkrankten Patienten sowie an 11 gesunden Menschen die Intima-Media-Dicke mittels Sonografie gemessen. Die Resultate zeigten einen signifikant höheren IMT Wert für die erkrankten Studienteilnehmer. Eine Altersdepression begünstigt demnach die Entstehung von Atherosklerose.

Zu dem gleichen Ergebnis kamen Faramawi et al. (23). Sie analysierten die Daten von 3781 Probanden, welche älter als 65 Jahre waren. Dies geschah mit dem Ziel herauszufinden, ob das Leiden an einer Depression mit einer vergrößerten IMT assoziiert ist. Das Maß der Depression wurde anhand der „Center for Epidemiologic Studies Depression Scale“ bestimmt. Die IMT wurde mittels B-Mode Ultraschall gemessen. Eine

multifaktorielle Varianzanalyse für die Faktoren Alter, Geschlecht, Alkoholkonsum und Body-Mass-Index zeigten, dass Probanden, die an Depression erkrankt sind, eine höhere IMT aufwiesen als die Gesunden. Diese Ergebnisse zeigen, dass depressive Symptome mit einer erhöhten IMT assoziiert sind und gleichzeitig mit der Entwicklung von Atherosklerose. Diese beiden Studien untersuchten ein eher älteres Probandenkollektiv.

Jones et al. dagegen untersuchten Frauen mittleren Alters, die mit Hilfe des SKID für DSM-IV Achse I Diagnosen als krank charakterisiert wurden (36). In dieser Studie wurde keine Verbindung zwischen einer Major Depression und IMT festgestellt. Dafür wurde jedoch eine signifikante Verbindung mit Plaquebildung gezeigt. Bemerkenswert war die Beobachtung, dass nur Frauen, die an einer rezidivierenden depressiven Episode litten, ein erhöhtes Risiko für Plaquebildung hatten. Frauen, die eine einmalige depressive Episode aufwiesen, oder Frauen, die gegenwärtig (zum Zeitpunkt der Studie) an depressiven Symptomen litten, kein messbares Risiko für Plaquebildung aufwiesen. Auch Frauen mit Substanzmissbrauch oder Angststörungen in der Vergangenheit wiesen kein erhöhtes Risiko für Plaquebildung auf. Interessanterweise litten in dieser populationsbasierten Studie nur 10 Frauen an einer depressiven Episode zum Studienzeitpunkt. 75 von 120 Frauen mit bekannten Depressionen waren in Behandlung. 51 Frauen erhielten in der Vergangenheit eine psychotrope Medikation. Wie Eingangs erwähnt, existieren zu diesem Themenkomplex uneinheitliche wissenschaftliche Meinungen.

In unserer Studie wiesen alle Patientinnen ein so hohes Ausmass der psychischen Störung mit funktioneller Beeinträchtigung auf, dass sie stationär behandelt wurden.

Weiterhin wiesen viele Patientinnen unserer Studie eine hohe Komorbidität auf, besonders hoch zu einer depressiven Störung. Ein Kernsymptom der BPS ist die emotionale Dysregulation, die sich durch verschiedenste affektive Symptome darstellt. In unserer

Studie wiesen Patientinnen ohne eine MD oder Dysthymia im Vergleich zu Patientinnen ohne depressive Symptome, ähnlich hohe BDI- Werte auf (33 ± 12 vs. 31 ± 16).

Die Untersuchung der Auswirkung von MD oder anderer Komorbiditäten bei Patientinnen mit einer BPS erfordert weitere Untersuchungen.

Patientinnen mit einer BPS betätigten sich körperlich weniger, rauchten mehr, konsumierten mehr Alkohol und haben vermutlich eine schlechtere Ernährungsweise.

Diese Lifestyle Variablen scheinen eine hohe Relevanz auf die Entwicklung einer Atherosklerose zu haben, unabhängig von anderen Einflussfaktoren.

Es wird angenommen, dass allgemeine Verhaltensweisen in Kombination mit psychopathologischen Symptomen sowohl mit einer Veränderung im neuroendokrinen System als auch mit der Körperversfassung assoziiert sind. Es wurde von einer Zunahme des visceralen Fettes und der relativen Insulinresistenz bei Frauen mit einer BPS berichtet.

Diese Veränderungen können nicht isoliert auf Lifestyle Variablen zurückgeführt werden (42). Diese Ergebnisse sind ähnlich mit derer anderen Studien, die Patientinnen mit schlechten Kindheitserfahrungen und psychiatrischen Erkrankungen im Erwachsenenalter untersuchten. Beispielsweise Moran et al. zeigten, dass die Zunahme des Risikos für einen Apoplex oder kardiovaskuläre Erkrankungen bei Patienten mit einer BPS nicht allein durch Unterschiede des Lebensstils oder des sozioökonomischen Status zu erklären sind. In dieser Studie konnte eine signifikante Zunahme der IMT bei den Patientinnen mit einer BPS nach Anpassung nach BMI und körperlicher Aktivität gezeigt werden. Auch das Rauchverhalten erwies sich als gesundheitsrelevant assoziierte Variable mit Auswirkung auf die Assoziation von BPS und IMT in dieser Studie. Kiech et al. zeigten, dass das Risiko für Atherosklerose mit der Anzahl der täglich konsumierten Zigaretten in Verbindung steht (47). Diese Pathogenität zeigt sich teilweise in chronischen Entzündungsprozessen bei Rauchern. Angesichts des Nikotinkonsums und der erhöhten CRP und Fibrinogen Werten

bei den Patientinnen unserer Studie, sollte berücksichtigt werden, dass das gesundheitsrelevante Verhalten, speziell auch das Rauchen, zu berücksichtigen ist. Eindeutig lässt sich ein Zusammenhang mit der BPS und der IMT feststellen. Im Rahmen dieser Ergebnisse beobachteten wir eine höhere Konzentration an Insulin (nüchtern), möglicherweise mit ihrem höheren BMI assoziiert. Hyperinsulinämie deutet auf eine gestörte Glukosebereitstellung infolge einer Störung des HPA- Systems und des Sympatischen Nervensystems hin (69). Bei Vorhandensein einer Hyperinsulinämie über eine längere Zeitperiode, könnte das Risiko für Adipositas und Diabetes mellitus erhöht sein (63, 88). Ein weiteres wichtiges Ergebniss ist die erhöhte Konzentration von CRP und Fibrinogen als Kennzeichen für eine anhaltende Entzündung mit frühzeitigem Beginn von Atherosklerose in den Carotiden und dadurch ein erhöhtes Risiko in der Zukunft an einer kardiovaskulären Störung (10, 15, 78). Insgesamt weisen junge Frauen mit einer BPS verschiedene Risikofaktoren auf, die zu einer Erhöhung der IMT führten. Hieraus könnte ein erhöhtes Risiko an Atherosklerose zu leiden resultieren. Beispielsweise wurde ein grösserer Bauchumfang bei den Patientinnen mit einer BPS im Vergleich zur Kontrollgruppe gefunden werden. Auch wenn der Bauchumfang unter dem cutoff der ATP III Kriterien lag, deutet das Ergebnis auf ein erhöhtes Risiko für ein Metabolisches Syndrom und weitere Erkrankungen in dieser Patientengruppe hin (40, 41, 42).

Die zugrundeliegenden Interaktionen zwischen ACE's, Gesundheitsverhalten, psychiatrischer Komorbidität, neuroendokrine und metabolische Veränderungen bei Patientinnen mit einer BPS sind komplex. Aktuell gibt es keine ausreichenden Daten in Hinblick auf Psychotherapie, eines bewussteren Gesundheitsverhalten und den Einfluss auf kardiovaskuläre Erkrankungen bei Patientinnen mit einer BPS. Bei Betrachtung der Lebenszeitperspektive scheint es klar, dass ACE's einen weitreichenden und

verschiedenartigen Einfluss nehmen können. Eine interdisziplinäre Vorgehensweise ist für einen adäquaten Umgang geboten.

Die dieser Studie inhärenten Limitationen, ergeben sich aus dem Querschnitt und der begrenzten Anzahl der Patientinnen.

Eine retrospektive Power- Analyse der Daten zeigt eine Power von 84%, die beobachteten Unterschiede zu belegen. Wie bereits erwähnt wurden nur Patientinnen mit einer BPS rekrutiert, die sich zum Studienzeitpunkt in klinischer Behandlung befanden und alle wiesen eine Heterogenität zu Komorbiditäten auf. Dies beschränkt die Generalisierbarkeit auf Patientinnen mit einer BPS in der Normalbevölkerung. Ein Bias in der Analyse aufgrund der Komorbiditäten, insbesondere der affektiver Erkrankungen, lässt sich nicht ausschließen. Weitere Studien sollten verstärkt den Effekt der Komorbiditäten mit Achse I und Achse II Diagnosen fokussieren.

Es sollte darauf geachtet werden, dass ACE´s mit Störungen im Kindesalter und deren Erinnerungen assoziiert sind und daher diese Screening- Instrumente in der Reliabilität eingeschränkt sind. Die retrospektive Berichterstattung stellt wahrscheinlich einen weiteren Bias dar.

Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass die Diagnose einer BPS mit einer höheren IMT bei Frauen assoziiert ist. Zusätzlich konnten metabolische Veränderungen als Indikator für die Entwicklung von Adipositas, Diabetes mellitus und kardiovaskuläre Erkrankungen bei Frauen mit einer BPS beobachtet werden.

6 Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war es, Patientinnen die an einer BPS leiden hinsichtlich der Höhe der IMT und hinsichtlich kardiovaskularer Risikofaktoren zu untersuchen. Die Untersuchung umfasste psychogene Risikofaktoren, die sich auf die IMT auswirken können und somit das Risiko verstärken, an subklinischer Atherosklerose zu erkranken. Sie erfolgte mittels Ultraschall, Datenerhebungsbögen und der Analyse von Parametern, die mittels Blutentnahmen erhoben wurden.

In dieser Studie konnten wir zeigen, dass Frauen mit einer BPS eine signifikant höhere IMT als die Kontrollgruppe (gesunde Frauen) aufweisen ($0.41 \pm 0.11\text{mm}$ vs. $0.34 \pm 0.11\text{mm}$; $p = 0.02$).

In der linearen Regressionsanalyse wurden die Variablen mit einbezogen, die einen signifikanten Zusammenhang mit BPS zeigten ($p < 0.10$, Tabelle 5). Es stellte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen BPS und IMT dar, adjustiert nach BMI ($\beta = 0.27$; $p = 0.04$), der körperliche Aktivität ($\beta = 0.29$; $p = 0.02$), des Insulins ($\beta = 0.38$; $p = 0.004$), dem Bauchumfang ($\beta = 0.30$; $p = 0.01$), dem diastolischen Blutdruck ($\beta = 0.28$; $p = 0.03$), dem Fibrinogen ($\beta = 0.24$; $p = 0.04$) und dem CRP ($\beta = 0.27$; $p = 0.03$) (Tabelle 6). Jedoch konnte kein signifikanter Zusammenhang der IMT und BPS in Bezug auf das Rauchverhalten ($\beta = 0.23$; $p = 0.06$), dem ACE Score ($\beta = 0.15$; $p = 0.39$), des BDI ($\beta = 0.007$; $p = 0.97$) und dem systolischen Blutdruck ($\beta = 0.22$; $p = 0.09$) nachgewiesen werden.

Weiterhin zeigten sich Komorbiditäten zu Achse I und II Diagnosen.

26 Patientinnen wurden mit einer MD diagnostiziert, 21 mit Dysthymia, 23 mit Bulimia nervosa, 19 mit posttraumatischer Belastungsstörung, 16 mit sozialer Phobie, 10 mit spezifischer Phobie, 7 mit Alkoholmissbrauch und 5 mit Panikstörung.

6 Patientinnen erfüllten die Kriterien für ein Metabolisches Syndrom.

Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass die Diagnose einer BPS mit einer höheren IMT bei Frauen assoziiert ist. Zusätzlich konnten metabolische Veränderungen als Indikator für die Entwicklung von Adipositas, Diabetes mellitus und kardiovaskuläre Erkrankungen bei Frauen mit einer BPS beobachtet werden.

Diese Ergebnisse zeigen, dass ein spezielles Augenmerk auf den Zusammenhang der BPS mit psychogenen Risikofaktoren und kardiovaskulären Risikofaktoren sinnvoll ist, um gegebenenfalls protektive Massnahmen frühzeitig ergreifen zu können.

7 Literaturverzeichnis

1. **Abdou A.S., Magour G.M., Mahmoud M.M.:** Evaluation of some markers of subclinical atherosclerosis in Egyptian young adult males with abdominal obesity. *Br J Biomed Sci.* 66 (3), 143- 7 (2009)
2. **American Psychiatric Association:** Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4 th ed.) Washington DC: Autor (1994)
3. **Baldassarre D., Castelnovo S., Frigerio B., Amato M., Werba J.P., De Jong A., Ravani A.L., Tremoli E., Sirtori C.R.:** Effects of timing and extent of smoking, type of cigarettes, and concomitant risk factors on the association between smoking and subclinical atherosclerosis. *Stroke* 40 (6), 1991- 8 (2009)
4. **Barth J.D.:** An update on carotid ultrasound measurement of intima- media thickness. *Am J Cardiol* 89 (4A): 32B- 38B; discussion 38B- 39B (2002)
5. **Beck A.T., Steer R.A.:** Beck Depression- Inventory- Manual. San Antonio: The Psychological Corporation (1987)
6. **Beck A.T., Steer R.A., Garbin M.G.:** Beck- Depression- Inventory: Twenty- five years of evaluation. *Clinical Psychology Review* 8, 77- 100 (1988)
7. **Bots M.L., Hofman A., Grobbee, D.E.:** Increased common carotid intima- media thickness. Adaptive response or a reflection of atherosclerosis? Findings from the Rotterdam Study. *Stroke* 28, 2442- 7 (1997)
8. **Bronisch T., Bohus M., Dose M., Reddemann L., Unckel C.:** Krisenintervention bei Persönlichkeitsstörungen, Klett Cotta Verlag, Stuttgart (2005)
9. **Bruschi G., Cabassi A., Orlandini G., Regolisti G., Zambrelli P., Calzolari M., Borghetti A.:** Use of Fourier shape descriptors to improve the reproducibility of echographic measurements of arterial intima- media thickness. *J Hypertens* 15, 467- 74 (1997)

10. **Cao J.J., Arnold A.M., Manolio T.A., Polak J.F., Psaty B.M., Hirsch C.H., Kuller L.H., Cushman M.:** Association of carotid artery intima- media thickness, plaques, and C- reactive protein with future cardiovascular disease and all- cause mortality: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 116, 32- 38 (2007)
11. **Carney R.M., Blumenthal J.A., Catellier D., Freedland K.E., Berkman L.F., Watkins L.L., Czajkowski S.M., Hayano J., Jaffe A.S.:** Depression as a risk factor for mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*; 92 (11): 1277- 1281 (2003)
12. **Chambless L.E., Folsom A.R., Clegg L.X., Sharrett A.R., Shahar E., Nieto F.J., Rosamond W.D., Evans G.:** Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Am J Epidemiol* 151, 478- 87 (2000)
13. **Chambless L.E., Folsom A.R., Davis V., Sharrett R., Heiss G., Sorlie P., Szklo M., Howard G., Evans G.W.:** Risk factors for progression of common carotid atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987- 1998. *Am J Epidemiol* 155, 38- 47 (2002)
14. **Chen C.S., Chen C.C., Kuo Y.T., Chiang I.C., Ko C.H., Lin H.F.:** Carotid intima- media thickness in late- onset major depressive disorder. *Int J Geriatr Psychiatry* 21, 36- 42 (2006)
15. **Corrado E., Rizzo M., Coppola G., Fattouch K., Novo G., Marturana I., Ferrara F., Novo S.:** An Update on the Role of Markers of Inflammation in Atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 17 (1): 1- 11 (2009)

16. **Craven T.E., Ryu J.E., Espeland M.A., Kahl F.R., McKinney W.M., Toole J.F., McMahan M.R., Thompson C.J.:** Evaluation of the associations between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis. A case- control study. *Circulation* 82, 1230- 42 (1990)
17. **Cuijpers P., Smit F.:** Excess mortality in depression: a meta- analysis of community studies. *J Affect Disord* 72 (3): 227- 236 (2002)
18. **Davidson K., Jonas B.S., Dixon K.E., Markovitz J.H.:** Do depression symptoms predict early hypertension incidence in young adults in the CARDIA study? *Coronary Artery Risk Development in Young Adults*. *Arch Intern Med* 160, 1495- 1500 (2000)
19. **Dong M., Giles W.H., Felitti V.J., Dube S.R., Williams J.E., Chapman D.P., Anda R.F.:** Insights into causal pathways for ischemic heart disease: adverse childhood experiences study. *Circulation* 110, 1761- 1766 (2004)
20. **Elovainio M., Keltikangas- Jarvinen L., Kivimaki M., Pulkki L., Puttonen S., Heponiemi T., Juonala M., Viikari J.S., Raitakari O.T.:** Depressive symptoms and carotid artery intima- media thickness in young adults: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Psychosom Med* 67, 561- 567 (2005)
21. **Erbel R., Möhlenkamp S., Lehmann N., Schmermund A., Moebus S., Stang A., Dragano N., Hoffmann B., Grönemeyer D., Seibel R., Mann K., Kröger K., Bröcker- Preuss M., Volbracht L., Siegrist J., Jöckel K.H.:** Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Zeichen subklinischer Atherosklerose. *Deutsches Ärzteblatt* 105 (2008)
22. **Everson S.A., Roberts R.E., Goldberg D.E., Kaplan G.A.:** Depressive symptoms and increased risk of stroke mortality over a 29- year period. *Arch Intern Med* 158, 1133- 1138 (1998)

23. **Faramawi M.F., Gustat J., Wildman R.P., Rice J., Johnson E., Sherwin R.:**
Relation between depressive symptoms and common carotid artery atherosclerosis in American persons \geq 65 years of age. *Am J Cardiol* 99, 1610- 3 (2007)
24. **Federation ID.:** The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrom
International Diabetes Federation. www.idf.org (2005)
25. **Felitti V.J., Anda R.F., Nordenberg D., Williamson D.F., Spitz A.M., Edwards V., Koss M.P., Marks J.S.:** Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *Am J Prev Med* 14, 245- 258 (1998)
26. **Frank H., Paris J.:** Recollections of Family Experience in Borderline Patients. *Arch Gen Psychiatry*, 38, 1031- 1034 (1981)
27. **Franke, G.H.:** SCL- 90- R. Die Symptom- Checkliste von Derogatis. (DT. Version).
Göttingen: Hogrefe (1995)
28. **Frankenburg F.R., Zanarini M.C.:** The association between borderline personality disorder and chronic medical illnesses, poor health- related lifestyle choices, and costly forms of health care utilization. *J Clin Psychiatry* 65, 1660- 1665 (2004)
29. **Frasure- Smith N., Lesperance F., Talajic M.:** Depression following myocardial infarction. Impact an 6- month survival. *JAMA* 270: 1819- 1825 (1993)
30. **Frasure- Smith N., Lesperance F., Talajic M.:** Depression an 18- month prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 91: 999- 1005 (1995)
31. **Gunderson J.G., Kerr J., Englund D.W.:** The Families of Borderlines. *Arch Gen Psychiatry*, 37, 27- 33 (1980)

32. **Gunderson J.G., Stout R.L., Sanislow C.A., Shea M.T., McGlashan T.H., Zannarini M.C., Daversa M.T., Grilo C.M., Yen S., Skodol A.E.:** New episodes and new onsets of major depression in borderline and other personality disorders. *J Affect Disord* 111, 40- 45 (2008)
33. **Gustiene O., Slapikas R., Marcinkeviciene J., Petrauskiene I., Milasauskiene Z., Griskeviciute R., Plepyte J., Zaliunas R.:** Relationship between the metabolic syndrome, endothelial function and intima- media thickness in asymptomatic middle-aged individuals. *Medicina* 10, 825- 36 (2005)
34. **Hautzinger M., Bailer M., Worall H. Keller F.:** Beck- Depressions- Inventar (BDI) Testhandbuch. Bern: Verlag Hans Huber (1994)
35. **Imhof A., Koenig W.:** Plasma lipoprotein Lp(a), markers of haemostasis and inflammation, and risk and severity of coronary heart disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 10, 362- 70 (2003)
36. **Jones D.J., Bromberger J.T., Sutton- Tyrrell K., Matthews K.A.:** Lifetime history of depression and carotid atherosclerosis in middle- aged women. *Arch Gen Psychiatry* 60, 153- 160 (2003)
37. **Junger J., Schellberg D., Müller- Tasch T., Raupp G., Zuyck C., Haunstetter A., Zipfel S., Herzog W., Haass M.:** Depression increasingly predicts mortality in the course of congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 7 (2): 261- 267 (2005)
38. **Juonala M., Viikari J.S., Kähönen M., Laitinen T., Taittonen L., Loo B.M., Jula A., Marniemi J., Räsänen L., Rönnemaa T., Raitakari O.T.:** Alcohol consumption is directly associated with carotid intima- media thickness in Finnish young adults: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Atherosclerosis* 204 (2), e93- 8 (2009)

39. **Kabir A.A., Srinivasan S.R., Sultana A., Chen W., Wei C.Y., Berenson G.S.:**
Association between depression and intima- media thickness of carotid bulb in asymptomatic young adults. *Am J Med* 122, 1151 e1151- 1158 (2009)
40. **Kahl K.G., Bens S., Ziegler K., Rudolf S., Dibbelt L., Kordon A., Schweiger U.:**
Cortisol, the cortisol- dehydroepiandrosterone ratio, and pro- inflammatory cytokines in patients with current major depressive disorder comorbid with borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 59, 667- 671 (2006)
41. **Kahl K.G., Bens S., Ziegler K., Rudolf S., Kordon A., Dibbelt L., Schweiger U.:**
Angiogenic factors in patients with current major depressive disorder comorbid with borderline personality disorder. *Psychoneuroendocrinology* 34, 353- 357 (2009)
42. **Kahl K.G., Bester M., Greggersen W., Rudolf S., Dibbelt L., Stoeckelhuber B.M., Gehl H.B., Sipos V., Hohagen F., Schweiger U.:** Visceral fat deposition and insulin sensitivity in depressed women with and without comorbid borderline personality disorder. *Psychosom Med* 67, 407- 412 (2005)
43. **Kammer D.:** Eine Untersuchung der psychometrischen Eigenschaften des deutschen Beck- Depressions- Inventars. *Diagnostica* 24, 48- 60 (1983)
44. **Katon W.J., Rutter C., Simon G., Lin E.H., Ludman E., Ciechanowski P., Kinder L., Young B., Von Korff M.:** The association of comorbid depression with mortality in patients with type II diabetes. *Diabetes Care* 28 (11): 2668- 2672 (2005)
45. **Kawamoto R., Ohtsuka N., Ninomiya D., Nakamura S.:** Carotid atherosclerosis in normal- weight metabolic syndrome. *Intern Med* 46, 1771- 7 (2007)
46. **Kawamoto R., Tomita H., Ohtsuka N., Inoue A., Kamitani A.:** Metabolic syndrome, diabetes and subclinical atherosclerosis as assessed by carotid intima- media thickness. *J Atheroscler Thromb* 14, 78- 85 (2007)

47. **Kiechl S, Werner P, Egger G, Oberhollenzer F, Mayr M, Xu Q, Poewe W, Willeit J.:** Active and passive smoking, chronic infections, and the risk of carotid atherosclerosis: prospective results from the Bruneck Study. *Stroke* 33, 2170- 6 (2002)
48. **Kinder L.S., Carnethon M.R., Palaniappan L.P., King A.C., Fortman S.P.:** Depression and the metabolic syndrome in young adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Psychosom Med* 66 (3): 316- 322 (2004)
49. **Lesperance F., Frasere- Smith N., Talajic M., Bourassa M.G.:** Five- year risk of cardiac mortality in relation to initial severity and one- year changes in depression symptoms after myocardial infarction. *Circulation* 105 (9): 1049- 1053 (2002)
50. **Lewis- Herman J., Perry C., van der Kolk B.A.:** Childhood Trauma in Borderline Personality Disorder. *Am J Psychiatry* 146, 490- 495 (1989)
51. **Loizou C.P., Pattichis C.S., Pantziaris M., Nicolaidis A., Georgiou N., Kyriakou E.:** Media thickness measurement of the common carotid artery. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2171- 4 (2007)
52. **Ma W.Y., Li H.Y., Hung C.S., Lin M.S., Chiu F.C., Lin C.H., Shih S.R., Chuang L.M., Wei J.N.:** Metabolic syndrome defined by IDF and AHA/NHLBI correlates better to carotid intima- media thickness than that defined by NCEP ATP III and WHO. *Diabetes Res Clin Pract* 85(3), 335- 41 (2009)
53. **Matsushima Y., Takase B., Uehata A., Kawano H., Yano K., Ohsuzu F., Ishihara M., Kurita A.:** Comparative predictive and diagnostic value of flow- mediated vasodilation in the brachial artery and intima media thickness of the carotid artery for assessment of coronary artery disease severity. *Int J Cardiol* 117 (2): 165- 72 (2007)

- 54. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., Naylor B.A., Treacher D.F., Turner R.C.:** Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta- cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28, 412- 9 (1985)
- 55. Matthews K.A., Owens J.F., Kuller L.H., Sutter- Tyrell K., Jansen- MC Williams L.:** Are hostility and anxiety associated with the carotid atherosclerosis in healthy postmenopausal women? *Psychosom Med* 60 (5): 633- 8 (1998)
- 56. Moller D.E., Kaufman K.D.:** Metabolic syndrome: a clinical and molecular perspective. *Annu Rev Med* 56, 45- 62 (2005)
- 57. Moran P.W., Lambert M.G.:** A review of current assessment tools for monitoring changes in depression. Lambert, M.G. Christensen, E.R. und DeJulio, S.S. (Eds.). *The assessment of psychotherapy outcome*. New York: Wiley (1983)
- 58. Moran P., Stewart R., Brugha T., Bebbington P., Bhugra D., Jenkins R., Coid J.W.:** Personality disorder and cardiovascular disease: results from a national household survey. *J Clin Psychiatry* 68, 69- 74 (2007)
- 59. Morrison K.M., Dyal L., Conner W., Helden E., Newkirk L., Yusuf S., Lonn E.:** Cardiovascular risk factors and non- invasive assessment of subclinical atherosclerosis in youth. *Atherosclerosis* 205, 07.034 (2009)
- 60. Morton, G.J., Cummings, D.E., Baskin, D.G., Barsh, G.S., & Schwartz, M.W.:** „Central nervous system control of food intake and body weight.“ *Nature* 443, 289- 295 (2006)
- 61. Nagai Y., Metter E.J., Fleg J.L.:** Increased carotid artery intimal- medial thickness:risk factor for exercise- induced myocardial ischemia in asymptomatic older individuals. *Vasc Med* 4 (3): 181- 6 (1999)

62. **Nguyen H.T., B.S. Benzaquen:** Screening for subclinical coronary artery disease measuring carotid intima media thickness. *Am J Cardiol* 104 (10), 1383- 8 (2009)
63. **Odeleye O.E., de Courten M., Pettitt D.J., Ravussin E.:** Fasting hyperinsulinemia is a predictor of increased body weight gain and obesity in Pima Indian children. *Diabetes* 46, 1341- 1345 (1997)
64. **Ogata S.N., Silk K.R., Goodrich S., Lohr N.E., Westen D., Hill E.M.:** Childhood Sexual and Physical Abuse in Adult Patients With Borderline Personality Disorder. *Am J Psychiatry* 147, 1008- 1013 (1990)
65. **Oltmanns KM, Melchert UH, Scholand- Engler HG., Howitz M.C., Schultes B., Schweiger U., Hohagen F., Born J., Peters A., Pellerin L.:** Differential energetic response of brain vs. skeletal muscle upon glycemic variations in healthy humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 294, R12- R16 (2008)
66. **Osby U., Brandt L., Correia N., Ekblom A., Sparen P.:** Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiatry* 58 (9): 844- 850 (2001)
67. **Paris J., Frank H.:** Perceptions of Parental Bonding in Borderline Patients. *Am J Psychiatry* 146, 1498- 1499 (1989)
68. **Paterniti S., Zureik M., Ducimetiere P., Touboul P.J., Feve J.M., Alperovitch A.:** Sustained anxiety and 4- year progression of carotid atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21, 136- 141 (2001)
69. **Peters A., Pellerin L., Dallman M.F., Oltmanns K.M., Schweiger U., Born J., Fehm, H.L.:** Causes of obesity: looking beyond the hypothalamus. *Prog Neurobiol* 81, 61- 88 (2007)
70. **Peters A., Schweiger U., Pellerin L., Hubold C., Oltmanns K.M., Conrad M., Schultes B., Born J., Fehm HL.:** The selfish brain: Competition for energy resources. *Neurosci Biobehav Rev.* 28 (2), 143- 80 (2004)

71. **Piek M., Lüdemann J., Hense H.W.:** Regionale Basisstudie Vorpommern, Untersucherhandbuch Karotis und Schilddrüsen-sonographie. Version 1.02 (1997)
72. **Pignoli P., Tremoli E., Poli A., Oreste P., Paoletti R.:** Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 74, 1399- 406 (1986)
73. **Pinkney J.H., Stehouwer C.D., Coppack S.W., Yudkin J.S.:** Endothelial dysfunction: cause of the insulin resistance syndrome. *Diabetes* 46 Suppl 2, 9- 13 (1997)
74. **Piper W.:** Innere Medizin. 1. Auflage, 469- 471, Springer Verlag (2007)
75. **Pudel V., Westenhöfer J.:** Fragebogen zum Essverhalten (FEV). Bern: Hans Huber (1989)
76. **Raikkonen K., Matthews K.A., Kuller L.H.:** The relationship between psychological risk attributes and the metabolic syndrom in healthy woman: antecedent or consequence? *Metabolism* 51 (12): 1573- 1577 (2002)
77. **Rice S.C., Zonderman A.B., Metter E.J., Najjar S.S., Waldstein S.R.:** Absence of relation between depressive symptoms and carotid intimal medial thickness in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Psychosom Med* 71, 70- 76 (2009)
78. **Rizzo M., Corrado E., Coppola G., Muratori I., Novo G., Novo S.:** Markers of inflammation are strong predictors of subclinical and clinical atherosclerosis in women with hypertension. *Coron Artery Dis* 20, 15- 20 (2009)
79. **Roberts R.E., Lewinsohn P.M., Seeley J.R.:** Screening for adolescent depression: A comparison of the CES- D and the BDI. Eugene: Oregon Research Institute (1990)

80. **Rubba P., Mercuri M., Faccenda F., Iannuzzi A., Irace C., Strisciuglio P., Gnasso A., Tang R., Andria G., Bond M.G.:** Premature carotid atherosclerosis: does it occur in both familial hypercholesterolemia and homocystinuria? Ultrasound assessment of arterial intima-media thickness and blood flow velocity. *Stroke* 28, 943- 50 (1994)
81. **Rugulies R.:** Depression as a predictor for coronary heart disease. a review and meta-analysis. *Am J Prev Med* 23, 51- 61 (2002)
82. **Rutledge T., Reis S.E., Olson M., Owens J., Kelsey S.F., Pepine C.J., Mankad S., Rogers W.J., Sopko G., Cornell C.E., Sharaf B., Merz C.N.:** Depression is associated with cardiac symptoms, mortality risk, and hospitalization among woman with suspected coronary disease: the NHLBI-sponsored WISE study. *Psychosom Med* 68 (2): 217- 223 (2006)
83. **Salacyk K.J., Kelly-Hayes M., Beiser A., Nguyen A.H., Brady S.M., Kase C.S., Wolf P.A.:** Depressive symptoms and risk of stroke: the Framingham Study. *Stroke* 38, 16- 21 (2007)
84. **Salonen J.T., Salonen R.:** Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 87 (3 Suppl): II 56- 65 (1993)
85. **Sattar N., Gaw A., Scherbakova O., Ford I., O'Reilly D.S., Haffner S.M., Isles C., Macfarlane P.W., Packard C.J., Cobbe S.M., Shepherd J.:** Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 108, 414- 9 (2003)
86. **Schneider S., Manolopoulos K., Klein H.H.:** Das metabolische Syndrom. *Versicherungsmedizin*. 59 (3) 115- 9 (2007)

- 87. Shearer S.L., Peters C.P., Quaytman M.S., Ogden R.L.:** Frequency and Correlates of Childhood Sexual and Physical Abuse Histories in Adult Female Borderline Inpatients. *Am J Psychiatry* 147, 214- 216 (1990)
- 88. Sigal R.J., El- Hashimy M., Martin B.C., Soeldner J.S., Krolewski A.S., Warram J.H.:** Acute postchallenge hyperinsulinemia predicts weight gain: a prospective study. *Diabetes* 46, 1025- 1029 (1997)
- 89. Skodol A.E., Grunderson J.G., Pfohl B., Widiger T.A., Livesley W.J., Siever L.J.:** The Borderline Diagnosis 1: Psychopathology, Comorbidity, and Personality Structure. *Biol Psychiatry* 51, 936- 950 (2002)
- 90. Stary H. C., Chandler A.B., Dinsmore R.E., Fuster V., Glagov S., Insull W., Rosenfeld M.E., Schwartz C.J., Wagner W.D., Wissler R.W.:** A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Atherosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 92, 1355- 74 (1995)
- 91. Stewart J.C., Janicki D.L., Muldoon M.F., Sutton- Tyrrell K., Kamarck T.W.:** Negative emotions and 3- year progression of subclinical atherosclerosis. *Arch Gen Psychiatry* 64, 225- 233 (2007)
- 92. Ubels F.L., Terpstra W.F., Smit A.J.:** Carotid intima- media thickness: influence of drug treatment and clinical implications. *Neth J Med* 55 (4): 188- 95 (1999)
- 93. v. Reutern G.M., Kaps M., v. Büdingen. H.J.:** *Ultraschalldiagnostik der hirnversorgenden Arterien.* 3. Auflage, 1, 28- 30, Thieme Verlag Stuttgart New York (2000)

94. **Whipple M.O., Lewis T.T., Sutton- Tyrrell K., Matthews K.A., Barinas- Mitchell E., Powell L.H., Everson- Rose S.A.:** Hopelessness, depressive symptoms, and carotid atherosclerosis in women. The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) Heart Study. *Stroke* 40, 3166- 3172 (2009)
95. **WHO:** Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of WHO Consultation, www.WHO.int. (1999)
96. **Widder:** Doppler- und Duplexsonographie der hirnersorgenden Arterien. 5. Auflage, 33- 39, Springer Verlag, Berlin (2004)
97. **Wolff B., Volzke H., Robinson D., Schwahn C., Ludemann J., Kessler C., John U., Felix S.B.:** Relation of parity with common carotid intima- media thickness among women of the Study of Health in Pomerania. *Stroke* 36, 938- 943 (2005)
98. **Wulsin L.R., Singal B.M.:** Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review. *Psychosom Med* 65, 201- 210 (2003)
99. **Zanarini M.C.:** Childhood Experiences Associated With The Development of Borderline Personality Disorder. *Psychiatr Clin North Am*, 23, 89- 101 (2000)
100. **Zanarini M.C., Frankenburg F.R., Dubo E.D., Sickel A.E., Trikha A., Levin A., Reynolds V.:** Axis I comorbidity of borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 155, 1733- 1739 (1998)
101. **Zanarini M.C., Williams A.A., Lewis R.E., Reich R.B., Vera S.C., Marino M.F., Levin A., Yong L., Frankenburg F.R.:** Reported pathological childhood experiences associated with the development of borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 154, 1101- 1106 (1997)

- 102. Zheng D., Macera C.A., Croft J.B., Giles W.H., Davis D., Scott W.K.:** Major depression and all- cause mortality among white adults in the United States. *Ann Epidemiol* 7: 213- 218 (1997)
- 103. Zweig- Frank H., Paris J.:** Parents Emotional Neglect and Overprotection According to the Recollection of Patients With Borderline Personality Disorder. *Am J Psychiatry* 148, 648- 651 (1991)

8 Danksagung

Ich danke allen, die die Durchführung dieser Studie ermöglicht haben. Besonders bedanken möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Ulrich Schweiger und Frau Dr. med. Wiebke Greggersen für die zuverlässige und sehr gute Zusammenarbeit betreffend der Durchführung und Betreuung der Studie. Weiterhin danke ich Ellen Schulz für die sehr gute und stets freundschaftliche Zusammenarbeit. Ich möchte mich bei meinen lieben Eltern, Karla und Emanuel Brandt für eine uneingeschränkte Unterstützung während des gesamten Studiums herzlich bedanken.

9 Lebenslauf

Persönliche Daten

Geburtstag und -ort: 1980 in Hamburg, Deutschland

Staatsangehörigkeit: deutsch

Familienstand: ledig



Ausbildung

04/2012 Tätigkeit an der Universitätsklinik für Psychiatrie (Alterspsychiatrie) Bern.

04/2011 Tätigkeit im Zentrum für Adipositas und Ernährungspsychologie im Inselspital Bern bis März 2012.

02/2009 Beginn als Assistenzarzt an der Universitätsklinik für Psychiatrie Bern bis März 2011.

11/2008 Abschluss des Medizinstudiums an der Universität zu Lübeck

08/2007 - 07/2008 Praktisches Jahr

Erstes Tertial: Universitäre Psychiatrische Dienste Bern (UPD), in der Schweiz

Zweites Tertial: Abteilung für Chirurgie in der Asklepios- Klinik in Bad Oldesloe

Drittes Tertial: Abteilung für Innere Medizin an der Asklepios- Klinik in Bad Oldesloe

08/2006 Famulatur im Rahmen eines Austauschprogrammes in der Abteilung für Chirurgie Ülikooli Klinikum Tartu, in Estland.

07/2006 Famulatur in der Praxis Dr. H. Paul Schless, Praxis für Allgemein- und Unfallchirurgie Aurich.

- 02/2006 Famulatur am Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie.
- 09/2005 Famulatur am St. Johannis- Spital (Landeskliniken Salzburg), Abteilung für Gefäßchirurgie und endovaskuläre Chirurgie, in der Republik Österreich.
- 02/2005 Famulatur am Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Abteilung für Kiefer und Gesichtschirurgie.
- 09/2003 Physikum.
- 2001 Beginn des Studiums der Medizin an der Universität zu Lübeck.

Zivildienst und Schulbildung

- 07/2000- 06/2001 Zivildienst bei der Fuhlsbüttler Stadtteilkrankenpflege (FSK) in Hamburg.
- 06/2000 Abitur am Gymnasium Alstertal in Hamburg
- 1991- 2000 Gymnasium Alstertal in Hamburg

Weitere Auslandsaufenthalte

- 07/1999 Arbeit als Sportbetreuer für Kinder auf der Valley Forge Military Academy „Pennsylvania“ USA
- 1998 Schulpraktikum in einer Anwaltskanzlei in Paris
- 1997 3- monatiger Deutsch- Australischer Schüleraustausch nach Adelaide, Australien
- 1994 2- wöchiger Deutsch- Französischer Schüleraustausch nach Lyon, Frankreich

10 Anhang

10.1 Datenerhebungsbögen

	Code:
	Nummer:

Patientenerhebungsbogen -1-

Name	
Geb. Datum	
Schulabschluß	
Alkohol (drinks/ week)	
Jetzt Raucher?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Packyears (Zigaretten/ [d] x Konsum in [J] :20)	
Aktuelle Medikation	cave: Hormone?
RR¹	
Größe²	
Gewicht³	
BMI	(kg) / (m) ² =
Bauchumfang⁴	

Psychiatrische Diagnosen aktuell	
Psychiatrische Diagnosen lifetime	
Somatische Diagnosen	<input type="checkbox"/> Hypertonus seit ____ <input type="checkbox"/> Diabetes m. Typ ____ seit ____ <input type="checkbox"/> Gicht seit ____ <input type="checkbox"/> Osteoporose seit ____ <input type="checkbox"/> sonstige (Tumor, Autoimmun, Infektion) _____ _____

Code:

Nummer:

Patientenerhebungsbogen -2-

Familienanamnese (Angehörige 1. Grades)	
Psychiatrisch (wer?)	
Internistisch (wer?)	<input type="checkbox"/> Hypertonus _____ <input type="checkbox"/> Apoplex _____ <input type="checkbox"/> Diabetes m. Typ _____ <input type="checkbox"/> Adipositas _____ <input type="checkbox"/> Angina pectoris _____ <input type="checkbox"/> Myokardinfarkt _____
	<input type="checkbox"/> Fettstoffwechselst. _____ <input type="checkbox"/> Osteoporose _____ <input type="checkbox"/> Gicht _____ <input type="checkbox"/> sonstige (Tumor) _____ _____

Sport-Score	
1	Kein Sport
2	Gelegentlich; selten Sport oder Spazierengehen oder erholsame Aktivitäten
3	Leicht; Sport < 1x / Woche oder regelmäßig Spazierengehen plus erholsame Aktivitäten
4	Mittel; Sport 1x / Woche oder regelmäßig Radfahren
5	Viel; Sport > 1x / Woche oder regelmäßig Radfahren plus regelmäßig Spazierengehen
6	Sehr viel; Sport > 3x / Woche

Code:

Nummer:

NCEP ATP III-Definition:

Kriterium	Grenzwert	Patientendaten
Abdominelle Adipositas		
Bauchumfang	Männer > 102 cm	Wert: _____
Bauchumfang	Frauen > 88 cm	<input type="checkbox"/> Kriterium erfüllt
		<input type="checkbox"/> Kriterium nicht erfüllt
Dyslipidämie		
Triglyzeride	> 150mg/dl	Wert Triglyceride: _____
HDL-Cholesterol	Männer < 40 mg/dl	<input type="checkbox"/> Kriterium erfüllt
HDL-Cholesterol	Frauen < 50 mg/dl	<input type="checkbox"/> Kriterium nicht erfüllt
		Wert HDL: _____
		<input type="checkbox"/> Kriterium erfüllt
		<input type="checkbox"/> Kriterium nicht erfüllt
Blutdruck	≥ 130/ 85	Wert: _____
Antihypertensive Medikation	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> Kriterium erfüllt
		<input type="checkbox"/> Kriterium nicht erfüllt
Blutzucker	≥ 110 mg/dl	Wert: _____
Antidiabetische Medikation	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> Kriterium erfüllt
		<input type="checkbox"/> Kriterium nicht erfüllt

BDI

Dieser Fragebogen enthält 21 Gruppen von Aussagen: Bitte lesen Sie jede Gruppe sorgfältig durch. Suchen Sie dann die eine Aussage in jeder Gruppe heraus, die am besten beschreibt, wie Sie sich in dieser Woche einschließlich heute gefühlt haben und kreuzen Sie die dazugehörige Ziffer (0, 1, 2 oder 3) an. Falls mehrere Aussagen einer Gruppe gleichermaßen zutreffen, können Sie auch mehrere Ziffern markieren. Lesen Sie auf jeden Fall alle Aussagen in jeder Gruppe, bevor Sie ihre Wahl treffen.

A	0	Ich bin nicht traurig.
	1	Ich bin traurig.
	2	Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los.
	3	Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es kaum noch ertrage.
B	0	Ich sehe nicht besonders mutlos in die Zukunft.
	1	Ich sehe mutlos in die Zukunft.
	2	Ich habe nichts, worauf ich mich freuen kann.
	3	Ich habe das Gefühl, dass die Zukunft hoffnungslos ist, und dass die Situation nicht besser werden kann.
C	0	Ich fühle mich nicht als Versager.
	1	Ich habe das Gefühl, öfter versagt zu haben als der Durchschnitt.
	2	Wenn ich auf mein Leben zurückblicke, sehe ich bloß eine Menge Fehlschläge.
	3	Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein.
D	0	Ich kann die Dinge genauso genießen wie früher.
	1	Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher.
	2	Ich kann aus nichts mehr eine echte Befriedigung ziehen.
	3	Ich bin mit allem unzufrieden.
E	0	Ich habe keine Schuldgefühle.
	1	Ich habe häufig Schuldgefühle.
	2	Ich habe fast immer Schuldgefühle.
	3	Ich habe immer Schuldgefühle.
F	0	Ich habe nicht das Gefühl, gestraft zu sein.
	1	Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu sein.
	2	Ich erwarte, bestraft zu werden.
	3	Ich habe das Gefühl, bestraft zu werden.
G	0	Ich bin nicht von mir enttäuscht.
	1	Ich bin von mir enttäuscht.
	2	Ich finde mich fürchterlich.
	3	Ich hasse mich.
H	0	Ich habe nicht das Gefühl, schlechter zu sein als alle anderen.
	1	Ich kritisiere mich wegen meiner Fehler und Schwächen.
	2	Ich mache mir die ganze Zeit Vorwürfe wegen meiner Mängel.
	3	Ich gebe mir für alles die Schuld, was schief geht.

I	0	Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun.
	1	Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun.
	2	Ich möchte mich am liebsten umbringen.
	3	Ich würde mich umbringen, wenn ich es könnte.
J	0	Ich weine nicht öfter als früher.
	1	Ich weine jetzt mehr als früher.
	2	Ich weine jetzt die ganze Zeit.
	3	Früher konnte ich weinen, aber jetzt habe ich es nicht mehr, obwohl ich es möchte.
K	0	Ich bin nicht reizbarer als sonst.
	1	Ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizt als früher.
	2	Ich fühle mich dauernd gereizt.
	3	Die Dinge, die mich früher geärgert haben, berühren mich nicht mehr.
L	0	Ich habe nicht das Interesse an Menschen verloren.
	1	Ich interessiere mich jetzt weniger für Menschen als früher.
	2	Ich habe mein Interesse an Menschen verloren.
	3	Ich habe mein ganzes Interesse an anderen Menschen verloren.
M	0	Ich bin so entschlossen wie immer.
	1	Ich schiebe Entscheidungen jetzt öfter als früher auf.
	2	Es fällt mir jetzt schwerer als früher, Entscheidungen zu treffen.
	3	Ich kann überhaupt keine Entscheidungen mehr treffen.
N	0	Ich habe nicht das Gefühl, schlechter auszusehen als gewöhnlich.
	1	Ich mache mir Sorgen, dass ich alt oder unattraktiv aussehe.
	2	Ich habe das Gefühl, dass in meinem Aussehen Veränderungen eintreten.
	3	Ich finde mich hässlich.
O	0	Ich kann so gut arbeiten wie früher.
	1	Ich muss mir einen Ruck geben, bevor ich eine Tätigkeit in Angriff nehme.
	2	Ich muss mich zu jeder Tätigkeit zwingen.
	3	Ich bin unfähig zu arbeiten.
P	0	Ich schlafe so gut wie sonst.
	1	Ich schlafe nicht mehr so gut wie früher.
	2	Ich wache 1 bis 2 Stunden früher auf als sonst, und es fällt mir schwer, wieder einzuschlafen.
	3	Ich wache mehrere Stunden früher auf als sonst und kann nicht mehr einschlafen.
Q	0	Ich ermüde nicht stärker als sonst.
	1	Ich ermüde nicht schneller als früher.
	2	Fast alles ermüdet mich.
	3	Ich bin zu müde, um etwas zu tun.
R	0	Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst.
	1	Mein Appetit ist nicht mehr so gut wie früher.
	2	Mein Appetit hat sehr stark nachgelassen.
	3	Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr.

S	0	Ich habe in letzter Zeit kaum abgenommen.		
	1	Ich habe mehr als 2 Kilo abgenommen.		
	2	Ich habe mehr als 5 Kilo abgenommen.		
	3	Ich habe mehr als 8 Kilo abgenommen.		
		Ich esse absichtlich weniger, um abzunehmen.	Ja	Nein
T	0	Ich mache mir keine größeren Sorgen um meine Gesundheit als sonst.		
	1	Ich mache mir Sorgen über körperliche Probleme, wie Schmerzen, Magenbeschwerden oder Verstopfung.		
	2	Ich mache mir Sorgen über gesundheitliche Probleme, dass es mir schwer fällt, an etwas anderes zu denken.		
	3	Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, dass ich an nichts anderes mehr denken kann.		
U	0	Ich habe in letzter Zeit keine Veränderung meines Interesses an Sex bemerkt.		
	1	Ich interessiere mich weniger für Sex als früher.		
	2	Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sex.		
	3	Ich habe das Interesse an Sex völlig verloren.		

ACE-Questionnaire

Der Fragebogen bezieht sich auf Erlebnisse innerhalb der ersten 18 Lebensjahre.

1.) Hat ein Elternteil oder ein anderer Erwachsener im häuslichen Umfeld Sie beleidigt oder beschimpft?

- nie
- selten
- manchmal
- häufig
- sehr häufig

2.) Hat ein Elternteil oder ein anderer Erwachsener im häuslichen Umfeld Sie ernsthaft mit körperlicher Gewalt bedroht?

- nie
- selten
- manchmal
- häufig
- sehr häufig

3.) Hat ein Elternteil oder ein anderer Erwachsener im familiären Umfeld Sie gestoßen, geschlagen oder etwas nach Ihnen geworfen?

- nie
- selten
- manchmal
- häufig
- sehr häufig

4.) Hat ein Elternteil oder ein anderer Erwachsener im familiären Umfeld Sie so schwer geschlagen, dass sie blaue Flecken oder andere Verletzungen hatten?

- nie
- selten
- manchmal
- häufig
- sehr häufig

5.) Wurden Sie gegen Ihren Willen von einem Erwachsenen oder jemandem, der mehr als 5 Jahre älter als Sie war, auf sexuelle Art und Weise angefasst oder gestreichelt?

- ja
- nein

6.) Mussten Sie gegen Ihren Willen einen Erwachsenen oder jemanden, der mehr als 5 Jahre älter als Sie war, auf sexuelle Art und Weise berühren?

- ja
- nein

7.) Versuchte ein Erwachsener oder jemand, der mehr als 5 Jahre älter als Sie war, gegen Ihren Willen Geschlechtsverkehr mit Ihnen zu haben (oral, anal, vaginal)?

- ja
- nein

8.) Hatte ein Erwachsener oder jemand, der mehr als 5 Jahre älter als Sie war, gegen Ihren Willen Geschlechtsverkehr mit Ihnen (oral, anal, vaginal)?

- ja
- nein

9.) Jemand in Ihrer Familie gab Ihnen das Gefühl, wertvoll und wichtig zu sein.

- nie
- selten
- manchmal
- häufig
- sehr häufig

10.) Sie fühlten sich geliebt.

- nie
- selten
- manchmal
- häufig
- sehr häufig

11.) In Ihrer Familie ging man sorgsam miteinander um.

- nie
- selten
- manchmal
- häufig
- sehr häufig

12.) In Ihrer Familie fühlte man sich miteinander verbunden.

- nie
- selten
- manchmal
- häufig
- sehr häufig

13.) Ihre Familie war eine Quelle der Unterstützung und Stärke für Sie.

- nie
- selten
- manchmal
- häufig
- sehr häufig

14.) Mussten Sie hungern?

- nie
- selten
- manchmal
- häufig
- sehr häufig

15.) Sie wussten, dass jemand für Sie sorgt und Sie behütet.

- nie
- selten
- manchmal
- häufig
- sehr häufig

16.) Ihre Eltern konnten aufgrund von Alkohol- oder Drogenkonsum nicht auf Sie Acht geben.

- nie
- selten
- manchmal
- häufig
- sehr häufig

17.) Sie mussten ungewaschene oder verschmutzte Kleidung anziehen.

- nie
- selten
- manchmal
- häufig
- sehr häufig

18.) Jemand brachte Sie zu einem Arzt, wenn es notwendig war.

- nie
- selten
- manchmal
- häufig
- sehr häufig

19.) Gab es jemanden in Ihrem häuslichen Umfeld, der zuviel Alkohol trank oder alkoholabhängig war?

- ja
- nein

20.) Gab es jemanden in Ihrem häuslichen Umfeld, der Drogen konsumierte?

- ja
- nein

21.) Gab es jemanden in Ihrem häuslichen Umfeld, der depressiv war oder an einer anderen psychiatrischen Erkrankung litt?

- ja
- nein

22.) Gab es jemanden in Ihrem häuslichen Umfeld, der einen Suizidversuch unternommen hat?

- ja
- nein

23.) Ihre Mutter oder Stiefmutter wurde von ihrem Partner gestoßen, gepackt, geschlagen oder es wurde etwas nach ihr geworfen?

- nie
- selten
- manchmal
- häufig
- sehr häufig

24.) Ihre Mutter oder Stiefmutter wurde von ihrem Partner getreten, gebissen, mit der Faust oder einem harten Gegenstand geschlagen?

- nie
- selten
- manchmal
- häufig
- sehr häufig

25.) Ihre Mutter oder Stiefmutter wurde von ihrem Partner wiederholt länger als fünf Minuten geschlagen?

- nie
- selten
- manchmal
- häufig
- sehr häufig

26.) Ihre Mutter oder Stiefmutter wurde von ihrem Partner mit einer Waffe bedroht oder mit einer Waffe verletzt?

- nie
- selten
- manchmal
- häufig
- sehr häufig

27.) Musste jemand aus Ihrem häuslichen Umfeld ins Gefängnis?

- ja
- nein

28.) Lebten ihre Eltern jemals getrennt oder war geschieden?

- ja
- nein

10.2 Publikation

Intima-Media Thickness in Women With Borderline Personality Disorder

WIEBKE GREGGERSEN, MD, SEBASTIAN RUDOLF, MD, PEER-WILLEM BRANDT, MD, ELLEN SCHULZ, MD, EVA FASSBINDER, MD, BASTIAN WILLENBORG, MD, KAI G. KAHL, MD, CLAUDIA BERGMANN-KOESTER, MD, BEATE M. STOECKELHUBER, MD, FRITZ HOHAGEN, MD, AND ULRICH SCHWEIGER, MD

Objective: Patients with borderline personality disorder (BPD) may have a higher risk of developing cardiovascular disease caused by altered endocrine, metabolic, and inflammatory parameters. Increased intima-media thickness (IMT) is considered an early marker of atherosclerosis and is associated with most cardiovascular risk factors. **Methods:** The mean IMT of the common carotid arteries was assessed by B-mode ultrasound in 47 women with BPD and 28 age-matched healthy women. Mean (standard deviation) age for BPD participants was 31.2 (10.4) years and 31.9 (11.0) years for the comparison group. In addition, Adult Treatment Panel III criteria for metabolic syndrome and markers of inflammation were measured. The patients were characterized by applying DSM-IV criteria and obtaining self-reports of adverse childhood experiences. **Results:** Women with BPD had a significantly higher IMT than healthy women (mean [standard deviation] = 0.41 [0.11] versus 0.34 [0.11] mm, $p = .02$). In linear regression analysis, IMT was significantly associated with BPD even when adjusting for body mass index ($\beta = 0.27$, $p = .04$) and physical activity ($\beta = 0.29$, $p = .02$). **Conclusions:** The data suggest that women with BPD are at increased risk of developing subsequent cardiovascular disease. **Key words:** borderline personality disorder, subclinical atherosclerosis, metabolic syndrome, inflammation, adverse childhood experiences, cardiovascular disease.

ACEs = adverse childhood experiences; BDI = Beck Depression Inventory; BMI = body mass index; BPD = borderline personality disorder; CG = comparison group; IMT = intima-media thickness; MDD = major depressive disorder; SCID = Structured Clinical Interview for DSM-IV.

INTRODUCTION

Borderline personality disorder (BPD) is a serious psychiatric disorder that affects approximately 1% to 2% of the adult population and approximately 20% of psychiatric inpatients (1). These patients place a high demand on health services (2) and report a wide spectrum of comorbid psychiatric and medical conditions. Frankenburg and Zanarini (3) showed that active BPD was more often associated with obesity, diabetes mellitus, and hypertension than remitted BPD. In one of the most extensive studies in this field, a significant association was found between cardiovascular disease and personality disorder of any form. Patients with BPD were at a particularly high risk of experiencing stroke and ischemic heart disease after adjusting for traditional risk factors (4). Unfortunately, Axis I diagnoses were not reported in that study. This is of particular relevance because approximately 85% of patients with BPD are evaluated with comorbid mood disorders, with these most often being major depressive disorders (MDDs) (5,6). Depression itself is related to coronary heart disease, hypertension, and stroke and is now recognized as an independent risk factor for cardiovascular disease (7–11). A recent published study by El-Gabalawy et al. (12) demonstrated an association between BPD and several physical health conditions. Patients in this study were at an increased risk for cardiovascular disease

and hypertension, even after adjusting for sociodemographic factors and Axis I/II disorders. Psychosocial factors, poor health habits, and pathophysiological alterations in BPD might contribute to the observed cardiovascular risk. In this context, it is of high relevance that patients with BPD are significantly more likely than other psychiatric patients to report emotional, physical, or sexual abuse (13). Adverse childhood experiences (ACEs) can interfere with mental and physical health through cognitive, behavioral, and neurobiological changes. Prospective studies showed that ACEs are associated with ischemic disease, stroke, and diabetes mellitus, even after adjusting for traditional risk factors (14,15). Comparable studies investigated the effects of socioeconomic status and social well-being during childhood on cardiovascular health. For instance, the data from the US Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis showed that childhood socioeconomic status was independently associated with increased arterial wall thickening in adulthood (16). These data provide evidence for the importance of using a life-span developmental approach to cardiovascular disease. Even if the exact pathways are unidentified, childhood maltreatment might trigger long-lasting pathophysiological and behavioral changes that contribute to subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease.

Against this background, we hypothesized that women with BPD feature a range of cardiovascular risk factors, including intima-media thickness (IMT) of the common carotid artery, as a surrogate marker for subclinical atherosclerosis and a predictor for future cardiovascular events.

METHODS

Participants

Forty-seven white women with BPD receiving current inpatient treatment (referred for dialectical behavior therapy) were included. Patients ranged in age from 18 to 56 years (mean age = 31.2 [standard deviation {SD}] = 10.4) years). Twenty-eight healthy white women ranging in age from 23 to 59 years (mean age = 31.9 [SD = 11.0] years) served as the comparison group (CG). Exclusion criteria included a body mass index (BMI) of 17.5 kg/m² or less, schizophrenia, mental retardation, diabetes mellitus, inflammatory or infectious disease, cardiovascular disease, pregnancy, and an age less than 18 years. The Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID I/II) provided no evidence of either an individual or a family history of major psychiatric disorders in any participant

From the Departments of Psychiatry (W.G., S.R., P.-W.B., E.F., B.W., F.H., U.S.) and Radiology (E.S., C.B.-K., B.M.S.), University of Luebeck, Luebeck; and Department of Psychiatry (K.G.K.), Social Psychiatry and Psychotherapy, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Germany.

Address correspondence and reprint requests to Wiebke Greggersen, MD, Department of Psychiatry, University of Luebeck, Ratzeburger Allee 160, D-23538 Luebeck, Germany. E-mail: wiebke.greggersen@psychiatrie.uk-sh.de

W.G. and S.R. contributed equally to this work.

W.G. and S.R. report no competing interests.

Received for publication May 29, 2010; revision received April 27, 2011.

DOI: 10.1097/PSY.0b013e3182231fe2

Psychosomatic Medicine 73:627–632 (2011)

0033-3174/11/7307-0627

Copyright © 2011 by the American Psychosomatic Society

627

Copyright © 2011 by the American Psychosomatic Society. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

within the CG. None experienced from an acute or chronic illness or took any medication.

Characteristic for patients with BPD, such individuals were comorbid with an overlapping spectrum of Axis I and Axis II diagnoses: 26 were evaluated with MDD, 21 with dysthymia, 23 with bulimia nervosa, 19 with posttraumatic stress disorder, 16 with social phobia, 10 with specific phobia, seven with alcohol abuse, and five with panic disorder. All patients had at least one comorbid Axis I disorder, and a total of 10 patients had no current or lifetime MDD or dysthymia. In addition, 15 patients were evaluated with dependent personality disorder, 11 with avoidant personality disorder, three with histrionic personality disorder, and two with paranoid personality disorder. Of the women with BPD, 41 received psychotropic medication (10 women received neuroleptics, and 41 women received antidepressants). Six women with BPD fulfilled the criteria for the metabolic syndrome.

The study was approved by the local ethics committee. After a complete description of the study to the participants, written informed consent was obtained. The study was conducted between April 2007 and January 2009.

Psychological and Behavioral Assessment

Diagnosis was made according to DSM-IV criteria and confirmed using the German version of the SCID conducted by trained and supervised clinicians. The reliability for the assessment of Axis II disorders assessed by the SCID is good to excellent with κ values ranging from 0.78 to 0.94 and equivalent to that found for most Axis I disorders (17,18).

The German version of Beck Depression Inventory (BDI) was used to assess the severity of depressed mood (19). The BDI consists of 21 items, each representing a symptom related to the diagnosis of depression (both cognitive-affective and vegetative symptoms). The participants respond by rating each symptom item with a score ranging from 0 (absent) to 3 (severe or persistent presence of the symptom). The scale is scored by summing the 21 responses.

All participants completed the German version of the self-report of ACEs, characterizing the first 18 years of life. The categories of the ACE included recurrent physical or emotional abuse, sexual abuse, an alcohol and/or drug abusing person in the household, an incarcerated household member, a person in the household with chronic mental illness, a battered mother, separated parents, and physical or emotional neglect. Exposure to one of the 10 categories qualified as one point, and these points were added to form the ACE Score. The ACE self-report was developed and tested for reliability by the ACE Study Group (Centers for Disease Control and Prevention, and Kaiser Permanente's Health Appraisal Clinic) (14,20).

Physical activity was determined using a 6-point Likert scale, with descriptors ranging from never to very often (21). Smoking habits were expressed as pack-years, and alcohol consumption was expressed as standard drinks per week.

Cardiovascular Risk Factors

Metabolic risk factors and metabolic syndrome were defined according to the National Cholesterol Education Program (Adult Treatment Panel III) (22). Fasting serum and plasma samples were collected between 7 and 8 AM and stored at -80°C until the analysis. The concentrations of cortisol, fasting insulin, and glucose were determined using well-established immunoassays (Immulite; DPC, Los Angeles, CA; with the following intra- and inter-assay coefficients of variation: cortisol $<5.8\%$ and $<6.3\%$ and insulin $<5.2\%$ and $<6.1\%$) and enzymatic methods (Glucose Hexokinase; Nichols Institute Diagnostics, Bad Vilbel, Germany; inter-assay coefficient $<2.6\%$, intra-assay coefficient $<1.8\%$). Triglycerides, high-density lipoprotein, and C-reactive protein (CRP) were analyzed using enzymatic and immunoturbidimetric methods on an Architect c16000 Analysis System (Abbott Diagnostics, Wiesbaden, Germany; intra- and inter-assay coefficients of variation: triglycerides $<0.7\%$ and $<1.6\%$, high-density lipoprotein $<1.0\%$ and $<0.9\%$, and CRP $<1.2\%$ and $<1.9\%$). Fibrinogen was quantified by a modified Clauss method on a BCS XP Analysis System (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Eschborn, Germany).

Intima-Media Thickness

Carotid artery IMT was assessed by high-resolution B-mode ultrasound with a 12-MHz linear array transducer (Aplio; Toshiba Medical Systems, Nasu,

Japan). Ultrasound examinations of the far wall of the left and right common carotid arteries were used to acquire longitudinal images spanning 2 cm proximal to the carotid bulb following the protocol of Salonen and Salonen (23). Because the left- and right-sided IMT were very similar and significantly intercorrelated ($r = 0.64$, $p < .001$), the values were averaged to create a mean IMT value. Both the ultrasonographers and the readers were blind to the participants' diagnoses.

Statistical Analyses

The data are reported as mean (SD). One-way analysis of variance and one-way analysis of covariance were used to compare data by diagnosis. The relationships between the IMT and independent variables were assessed by linear regression to estimate the strength of association between individual risk factors and IMT. As a consequence of the relatively small sample size, this study does not allow investigation of complete multivariable-adjusted model. We therefore examined whether the association between BPD and IMT was significant when adjusting for each of the variables associated with BPD at $p < .10$ (Table 1).

A $p < .05$ was considered to be significant. The data were analyzed using SPSS (version 17.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois).

RESULTS

Women with BPD had a significantly higher IMT than the CG (0.41 [0.11] mm versus 0.34 [0.11] mm, $p = .02$). When excluding patients with current or lifetime major depression and dysthymia ($n = 37/47$), the results showed a similar pattern (BPD: 0.40 [0.10] mm versus CG: 0.34 [0.11] mm), but this difference was not significant ($p = .27$) because of low statistical power. Among the BPD patients, current MDD ($n = 26/47$) was not associated with higher IMT than in nondepressed BPD patients (0.42 [0.12] mm versus 0.40 [0.10] mm, $p = .56$). Other common comorbidities within the BPD group that were not associated with IMT were bulimia nervosa ($n = 23/47$; 0.39 [0.11] mm versus 0.43 [0.11] mm, $p = .27$), dysthymia ($n = 21/47$; 0.41 [0.10] mm versus 0.42 [0.12] mm, $p = .85$), post-traumatic stress disorder ($n = 19/47$; 0.42 [0.13] mm versus 0.40 [0.10] mm, $p = .56$), and social phobia ($n = 16/47$; 0.41 [0.11] mm versus 0.42 [0.11] mm, $p = .84$).

Patients with BPD had more metabolic risk factors than the CG, including higher BMI, higher systolic and diastolic blood pressure, higher waist circumference, higher insulin concentrations, less physical activity, worse smoking habits, and higher concentrations of CRP and fibrinogen. Furthermore, women with BPD reported more ACEs than the CG. All measured risk factors are shown in Table 1.

In linear regression analysis, the associations between the presence of BPD and IMT were significant when adjusting for BMI ($\beta = 0.27$, $p = .04$), physical activity ($\beta = 0.29$, $p = .02$), insulin ($\beta = 0.38$, $p = .004$), waist circumference ($\beta = 0.30$, $p = .01$), diastolic blood pressure ($\beta = 0.28$, $p = .03$), fibrinogen ($\beta = 0.24$, $p = .04$), and CRP ($\beta = 0.27$, $p = .03$), respectively (Table 2). However, the associations between BPD and IMT were not significant when adjusting for smoking ($\beta = 0.23$, $p = .06$), ACE Score ($\beta = 0.15$, $p = .39$), BDI ($\beta = 0.007$, $p = .97$), and systolic blood pressure ($\beta = 0.22$, $p = .09$).

DISCUSSION

In this study, we found that women with BPD had a higher carotid IMT than a CG of healthy women. The effect size of the

INTIMA-MEDIA THICKNESS IN WOMEN WITH BPD

TABLE 1. Patient Characteristics for Participants and Comparison Group

	Comparison Group (n = 28), M (SD)	Borderline Personality Disorder (n = 47), M (SD)	ANOVA, p
Age, ^a y	31.9 (11.0)	31.2 (10.4)	
BMI	21.4 (2.1)	26.2 (6.4)	.001
Smoking, pack-years	0.7 (2.0)	6.3 (10.7)	.008
Physical activity (Likert scale)	4.3 (1.1)	3.4 (1.9)	.02
Alcohol, drinks/wk	3.7 (3.3)	6.1 (3.0)	.55
School education, y	11.4 (1.6)	10.8 (1.6)	.12
ACE Score	0.4 (0.6)	5.3 (2.5)	.001
Beck Depression Inventory	1.6 (1.6)	31.2 (11.2)	.001
Insulin, μ U/mL	6.23 (2.78)	8.6 (4.44)	.02
Cortisol, μ g/dL	24.5 (12.9)	19.8 (6.1)	.22
Glucose, mg/dL	86.7 (7.0)	91.0 (11.5)	.14
HDL, mg/dL	79.1 (13.4)	70.8 (23.0)	.13
Triglyceride, mg/dL	91.0 (43.8)	96.1 (38.3)	.17
Waist circumference, cm	76.0 (6.7)	85.6 (16.2)	.004
Systolic blood pressure, mm Hg	113.2 (7.4)	126 (14.1)	.001
Diastolic blood pressure, mm Hg	70.5 (6.6)	81.8 (11.4)	.001
White blood cell count, cells/mL	6185 (1623)	6818 (1914)	.31
Fibrinogen, g/L	2.4 (0.6)	2.8 (0.8)	.01
CRP, mg/L	1.3 (1.6)	4.3 (6.0)	.02
IMT, mm	0.34 (0.11)	0.41 (0.11)	.02

^a Groups were matched for age; therefore, statistical comparisons were not made for this variable.

M = mean; SD = standard deviation; ANOVA = analysis of variance; BMI = body mass index; ACE = adverse childhood experience; HDL = high-density lipoprotein; CRP = C-reactive protein; IMT = intima-media thickness.

difference was 0.64, which can be considered a medium-strength effect size. There are no comparable data from women with BPD. Previous studies, which mainly examined the association between psychopathological symptoms assessed by self-rating and IMT in women, reported inconsistent results. IMT progression over time was associated with sustained anxiety (24), psychological strain (25), and somatic-vegetative

features of depression (26). Contrary to these findings, no relation between the trajectory of depressive symptoms or the history of depressive symptoms and IMT over time was observed in the Baltimore Longitudinal Study of Aging (27). In addition, although symptoms of hopelessness were associated with thicker IMT at one point in time for both sexes (28), hopelessness resulted in an accelerated progression of IMT in

TABLE 2. Results of Regression Analysis: Associations Between IMT and BPD After Adjusting for Each Variable Associated With BPD at $p < .10$

IMT Versus Independent Variables	Regression Coefficient, β	Standardized Error	Standardized Coefficient, β	p
BPD	0.07	0.03	0.28	.01
BPD when adjusted for:				
BMI	0.06	0.03	0.26	.04
Smoking	0.05	0.03	0.23	.06
Physical activity	0.07	0.03	0.29	.02
Neuroleptics	0.05	0.03	0.23	.06
Antidepressants	0.11	0.05	0.48	.02
ACE Score	0.04	0.04	0.15	.39
BDI	0.002	0.05	0.007	.97
Fasting insulin	0.08	0.03	0.38	.004
Waist circumference	0.07	0.03	0.30	.01
Systolic blood pressure	0.05	0.03	0.22	.09
Diastolic blood pressure	0.06	0.03	0.28	.03
Fibrinogen	0.06	0.03	0.24	.04
CRP	0.06	0.03	0.27	.03

IMT = intima-media thickness; BPD = borderline personality disorder; BMI = body mass index; ACE = adverse childhood experience; BDI = Beck Depression Inventory; CRP = C-reactive protein.

men but not in women (10). One study found an association between IMT and depressive symptoms in young men, but not in women (29). Another study reported an association between depressive symptoms and IMT in both sexes, but only the carotid bulb was affected (30). In the studies named previously, the heterogeneous nature of the assessed psychopathology resulted in a limited comparability. The observed psychopathology may be a symptom of a mental disorder, an expression of mood, or may represent an aspect of personality without meeting the criteria to be considered a disorder per se. Only one study examined middle-aged women who were characterized using the SCID for DSM-IV Axis I (31). Investigators in that study found no association between major depression and IMT, but they did find a significant association with plaque. Notably, a higher risk for plaque was only observed in women with a history of recurrent major depressive episodes. Women with a history of a single depressive episode or with current depressive symptoms had no increased risk of plaque formation. Moreover, women with a lifetime history of substance abuse or anxiety disorders were not at an increased risk for plaque. This study was population based; 10 women experienced a current depressive episode, only 75 of the 120 women with lifetime depression status had sought any kind of treatment, and 51 women had received some form of psychotropic medication in the past. In contrast, all of our patients had a disorder causing a high degree of functional impairment that resulted in admission to a psychiatric department.

Moreover, our patients were highly comorbid especially with depressive disorders. A core symptom of BPD is emotional dysregulation, resulting in a broad spectrum of affective symptoms. This is partly reflected by the mean BDI score of a subgroup of patients without MDD and dysthymia being in almost the same range as the score of depressed patients (33 [12] versus 31 [16]). The impact of MDD and other comorbid psychological disorders on IMT in BPD patients requires further investigation.

Patients with BPD exercised less, smoked more, used more alcohol, and probably had a poorer diet. It is a question of high relevance whether these lifestyle variables are directly associated with an increased progression of atherosclerosis independent of other risk factors. It has been suggested that cumulative behavioral effects, in combination with psychopathological symptoms, are associated with alterations in neuroendocrine systems and body composition. We previously reported increased visceral fat and relative insulin resistance in women with BPD. These alterations could not be explained by lifestyle variables alone (32). These results are in line with other studies examining patients with childhood maltreatment and psychiatric disorders in adulthood. For example, Moran et al. (4) found that an increased risk for stroke and ischemic heart disease in BPD could not be explained by differences in lifestyle or socioeconomic status. In the present study, a significant increase in IMT remained in BPD patients even when adjusting for BMI and physical activity. Smoking was the only health behavior-associated variable with impact on the association between BPD and IMT in this analysis. Kiechl et al. (33)

reported that the risk of early atherosclerosis showed a dose-response relation with the number of daily cigarettes. These proatherogenic effects were mediated in part by a chronic inflammation in smokers. Given the worse smoking habits and higher concentrations of CRP and fibrinogen in our patient group, it should be considered that smoking and health behavior in general may account at least in part for the association of BPD with IMT. In addition, a critical role of neuroendocrine phenomena has been assumed. A hypoactive state of the prefrontal cortex under conditions of chronic stress may be associated with disinhibition of the sympathoadrenal system (34). This altered physiologic response can affect autonomic nervous system dysregulation, as well as endothelial function and platelet aggregation, and may contribute to atherosclerosis and cardiovascular disease (35).

We observed further risk factors explaining an increased cardiovascular risk in BPD. For instance, we observed a higher waist circumference in our BPD patients than in the CG. Even if the mean waist circumference was below the cutoff of the Adult Treatment Panel III criteria, this might point to an increased risk for metabolic syndrome and secondary diseases in this patient group (32,36,37). Patients also showed increased concentrations of fasting insulin, possibly associated with their high BMI. Hyperinsulinemia may indicate disturbed glucose allocation due to the attenuated hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the sympathetic nervous system (38). For a long period, hyperinsulinemia can contribute to a higher risk of obesity and diabetes mellitus (39,40). Moreover, meta-analyses examining the longitudinal relationship between insulin and cardiovascular disease suggest that hyperinsulinemia is independently associated with increased cardiovascular morbidity (41,42). Other important findings were the higher concentrations of fibrinogen and CRP, both of which indicated a presumed ongoing inflammation and a higher risk for future cardiovascular disease (43–45).

Altogether, women with BPD displayed various risk factors that contributed toward a higher IMT and subclinical atherosclerosis. From a lifespan perspective, it is noteworthy that our patients reported various ACEs, which are commonly associated with a broad spectrum of psychopathological alterations and behavioral and medical sequelae. The relative weight of chronic stress induced by childhood adversity, associated metabolic and epigenetic imprinting, and of behavioral alterations for the medical sequelae is difficult to assess at the present time. Independent of this uncertainty, health behaviors can be used as targets for intervention. For example, patients in remission from BPD and patients who have undergone specific treatment programs for BPD typically reduce substance abuse (3,46).

The cross-sectional nature of the study and the restricted number of participants both represented limitations in our study design. It was notable that only one negative study (31) was in the position to provide suitable data subdivided into diagnostic groups for power analysis. A retrospective analysis of our data revealed that our study achieved an 84% power to detect the differences observed. Recruitment of women with BPD was restricted to inpatients who were highly heterogeneous regarding

INTIMA-MEDIA THICKNESS IN WOMEN WITH BPD

their comorbidities. This restricted the generalizability to women with BPD in the general population. Furthermore, we cannot rule out that the high comorbidity, especially with affective disorders, was a bias in our analysis. Further research should focus more directly on the specific effects of comorbidity with Axis I and Axis II disorders.

Attention should also be paid to the fact that ACEs are associated with childhood autobiographical memory disturbances and that screening instruments are only of limited reliability. Furthermore, a reporting bias may occur in such retrospective reports.

In summary, this study shows that a diagnosis of BPD is associated with a higher carotid IMT in women. Additional metabolic alterations were also observed that indicated a higher risk for developing obesity, diabetes mellitus, and cardiovascular disease in women with BPD.

REFERENCES

1. Torgersen S, Kringlen E, Cramer V. The prevalence of personality disorders in a community sample. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:590-6.
2. Bateman A, Fonagy P. Health service utilization costs for borderline personality disorder patients treated with psychoanalytically oriented partial hospitalization versus general psychiatric care. *Am J Psychiatry* 2003;160:169-71.
3. Frankenburg FR, Zanarini MC. The association between borderline personality disorder and chronic medical illnesses, poor health-related lifestyle choices, and costly forms of health care utilization. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1660-5.
4. Moran P, Stewart R, Brughia T, Bebbington P, Bhugra D, Jenkins R, Coid JW. Personality disorder and cardiovascular disease: results from a national household survey. *J Clin Psychiatry* 2007;68:69-74.
5. Zanarini MC, Frankenburg FR, Dubo ED, Sickel AE, Trikha A, Levin A, Reynolds V. Axis I comorbidity of borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 1998;155:1733-9.
6. Gunderson JG, Stout RL, Sanislow CA, Shea MT, McGlashan TH, Zanarini MC, Daversa MT, Grilo CM, Yen S, Skodol AE. New episodes and new onsets of major depression in borderline and other personality disorders. *J Affect Disord* 2008;111:40-5.
7. Wulsin LR, Singal BM. Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review. *Psychosom Med* 2003;65:201-10.
8. Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease. A review and meta-analysis. *Am J Prev Med* 2002;23:51-61.
9. Davidson K, Jonas BS, Dixon KE, Markovitz JH. Do depression symptoms predict early hypertension incidence in young adults in the CARDIA study? *Coronary Artery Risk Development in Young Adults*. *Arch Intern Med* 2000;160:1495-500.
10. Everson SA, Roberts RE, Goldberg DE, Kaplan GA. Depressive symptoms and increased risk of stroke mortality over a 29-year period. *Arch Intern Med* 1998;158:1133-8.
11. Salaycik KJ, Kelly-Hayes M, Beiser A, Nguyen AH, Brady SM, Kase CS, Wolf PA. Depressive symptoms and risk of stroke: the Framingham Study. *Stroke* 2007;38:16-21.
12. El-Gabalawy R, Katz LY, Sareen J. Comorbidity and associated severity of borderline personality disorder and physical health conditions in a nationally representative sample. *Psychosom Med* 2010;72:641-7.
13. Zanarini MC, Williams AA, Lewis RE, Reich RB, Vera SC, Marino MF, Levin A, Yong L, Frankenburg FR. Reported pathological childhood experiences associated with the development of borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 1997;154:1101-6.
14. Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D, Williamson DF, Spitz AM, Edwards V, Koss MP, Marks JS. Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *Am J Prev Med* 1998;14:245-58.
15. Dong M, Giles WH, Felitti VJ, Dube SR, Williams JE, Chapman DP, Anda RF. Insights into causal pathways for ischemic heart disease: adverse childhood experiences study. *Circulation* 2004;110:1761-6.
16. Lemelin ET, Diez Roux AV, Franklin TG, Carnethon M, Lutsey PL, Ni H, O'Meara E, Shrager S. Life-course socioeconomic positions and subclinical atherosclerosis in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Soc Sci Med* 2009;68:444-51.
17. Zanarini MC, Skodol AE, Bender D, Dolan R, Sanislow C, Schaefer E, Morey LC, Grilo CM, Shea MT, McGlashan TH, Gunderson JG. The Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study: reliability of Axis I and II diagnoses. *J Pers Disord* 2000;14:291-9.
18. Lobbestael J, Leurgans M, Arntz A. Inter-rater reliability of the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I disorders (SCID I) and Axis II disorders (SCID II). *Clin Psychol Psychother* 2011;18:75-9.
19. Hautzinger M. The Beck Depression Inventory in clinical practice [article in German]. *Nervenarzt* 1991;62:689-96.
20. Dube SR, Williamson DF, Thompson T, Felitti VJ, Anda RF. Assessing the reliability of retrospective reports of adverse childhood experiences among adult HMO members attending a primary care clinic. *Child Abuse Negl* 2004;28:729-37.
21. Cuppett M, Latin RW. A survey of physical activity levels of certified athletic trainers. *J Athl Train* 2002;37:281-5.
22. Lippy RJ. The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *J Manag Care Pharm* 2003;9:2-5.
23. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993;87:II56-65.
24. Paterniti S, Zureik M, Ducimetiere P, Touboul PJ, Feve JM, Alperovitch A. Sustained anxiety and 4-year progression of carotid atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:136-41.
25. Wolff B, Volzke H, Robinson D, Schwahn C, Lademann J, Kessler C, John U, Felix SB. Relation of parity with common carotid intima-media thickness among women of the Study of Health in Pomerania. *Stroke* 2005;36:938-43.
26. Stewart JC, Janicki DL, Muldoon MF, Sutton-Tyrrell K, Kamarck TW. Negative emotions and 3-year progression of subclinical atherosclerosis. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:225-33.
27. Rice SC, Zonderman AB, Metter EJ, Najjar SS, Waldstein SR. Absence of relation between depressive symptoms and carotid intimal medial thickness in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Psychosom Med* 2009;71:70-6.
28. Whipple MO, Lewis TT, Sutton-Tyrrell K, Matthews KA, Barinas-Mitchell E, Powell LH, Everson-Rose SA. Hopelessness, depressive symptoms, and carotid atherosclerosis in women: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) heart study. *Stroke* 2009;40:3166-72.
29. Elovainio M, Keltikangas-Jarvinen I, Kivimaki M, Pulkki L, Puttonen S, Heponiemi T, Juonala M, Viikari JS, Raitakari OT. Depressive symptoms and carotid artery intima-media thickness in young adults: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Psychosom Med* 2005;67:561-7.
30. Kabir AA, Srinivasan SR, Sultana A, Chen W, Wei CY, Berenson GS. Association between depression and intima-media thickness of carotid bulb in asymptomatic young adults. *Am J Med* 2009;122:1151.e1-8.
31. Jones DJ, Bromberger JT, Sutton-Tyrrell K, Matthews KA. Lifetime history of depression and carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:153-60.
32. Kahl KG, Bester M, Greggersen W, Rudolf S, Dibbelt L, Stoeckelhuber BM, Gehl HB, Sipos V, Hohagen F, Schweiger U. Visceral fat deposition and insulin sensitivity in depressed women with and without comorbid borderline personality disorder. *Psychosom Med* 2005;67:407-12.
33. Kiechl S, Werner P, Egger G, Oberhollenzer F, Mayr M, Xu Q, Poewe W, Willeit J. Active and passive smoking, chronic infections, and the risk of carotid atherosclerosis: prospective results from the Bruneck Study. *Stroke* 2002;33:2170-6.
34. Thayer JF, Lane RD. Claude Bernard and the heart-brain connection: further elaboration of a model of neurovisceral integration. *Neurosci Biobehav Rev* 2009;33:81-8.
35. Schwartz AR, Gerin W, Davidson KW, Pickering TG, Brosschot JF, Thayer JF, Christenfeld N, Linden W. Toward a causal model of cardiovascular responses to stress and the development of cardiovascular disease. *Psychosom Med* 2003;65:22-35.
36. Kahl KG, Bens S, Ziegler K, Rudolf S, Dibbelt L, Kordon A, Schweiger U. Cortisol, the cortisol-dehydroepiandrosterone ratio, and pro-inflammatory cytokines in patients with current major depressive disorder comorbid with borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 2006;59:667-71.
37. Kahl KG, Bens S, Ziegler K, Rudolf S, Kordon A, Dibbelt L, Schweiger U. Angiogenic factors in patients with current major depressive disorder comorbid with borderline personality disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34:353-7.

38. Peters A, Pellerin L, Dallman MF, Oltmanns KM, Schweiger U, Born J, Fehm HL. Causes of obesity: looking beyond the hypothalamus. *Prog Neurobiol* 2007;81:61–88.
39. Odeleye OE, de Courten M, Pettitt DJ, Ravussin E. Fasting hyperinsulinemia is a predictor of increased body weight gain and obesity in Pima Indian children. *Diabetes* 1997;46:1341–5.
40. Sigal RJ, El-Hashimy M, Martin BC, Soeldner JS, Krolewski AS, Warram JH. Acute postchallenge hyperinsulinemia predicts weight gain: a prospective study. *Diabetes* 1997;46:1025–9.
41. Sarwar N, Sattar N, Gudnason V, Danesh J. Circulating concentrations of insulin markers and coronary heart disease: a quantitative review of 19 Western prospective studies. *Eur Heart J* 2007;28:2491–7.
42. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Eliasson M, Feskens EJ, Pyorala K. Plasma insulin and cardiovascular mortality in non-diabetic European men and women: a meta-analysis of data from eleven prospective studies. *Diabetologia* 2004;47:1245–56.
43. Cao JJ, Arnold AM, Manolio TA, Polak JF, Psaty BM, Hirsch CH, Kuller LH, Cushman M. Association of carotid artery intima-media thickness, plaques, and C-reactive protein with future cardiovascular disease and all-cause mortality: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2007;116:32–8.
44. Corrado E, Rizzo M, Coppola G, Fattouch K, Novo G, Marturana I, Ferrara F, Novo S. An update on the role of markers of inflammation in atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2009.
45. Rizzo M, Corrado E, Coppola G, Muratori I, Novo G, Novo S. Markers of inflammation are strong predictors of subclinical and clinical atherosclerosis in women with hypertension. *Coron Artery Dis* 2009;20:15–20.
46. Fassbinder E, Rudolf S, Bussiek A, Kroger C, Arnold R, Greggersen W, Huppe M, Sipos V, Schweiger U. Effectiveness of dialectical behavior therapy for patients with borderline personality disorder in the long-term course—a 30-month-follow-up after inpatient treatment [article in German]. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2007;57:161–9.



Universität zu Lübeck

Medizinische Fakultät - Der Vorsitzende der Ethikkommission

Dekanat der Medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck
Ratzeburger Allee 160, D-23538 Lübeck

Herrn
Prof. Dr. med. U. Schweiger
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
im Hause

Bearbeiter: Frau Erdmann
Telefon: (0451) 500-4639
Fax: (0451) 500-3028
Email: erdmann@zuv.uni-luobeck.de

Datum: 07.06.2006
Aktenzeichen: 05-099
(Immer angeben!)

Subklinische Atherosklerose bei affektiven Störungen
Hier: Studienerweiterung – Ihr Schreiben vom 22. Mai 2006

Sehr geehrter Herr Prof. Schweiger,

die Studienerweiterung um Patienten, die einzelne Symptome aus dem depressivem Spektrum aufweisen, wie z.B. Patienten mit Borderline-Persönlichkeitsstörung, habe ich zur Kenntnis genommen.

Es bedarf keiner weiteren Begutachtung durch die Kommission.

Nach Abschluß des Projektes bitte ich um Übersendung eines knappen Schlussberichtes (unter Angabe unseres Aktenzeichens), aus dem der Erfolg/Misserfolg der Studie sowie Angaben darüber, ob die Studie abgebrochen oder geändert bzw. ob Regressansprüche geltend gemacht wurden, ersichtlich sind.

Die ärztliche und juristische Verantwortung des Leiters der klinischen Prüfung und der an der Prüfung teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethikkommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

Mit freundlichem Gruß und besten Wünschen
für den weiteren Verlauf Ihrer Forschung bin ich
Ihr

Prof. Dr. med. Dr. phil. H. Raspe
Vorsitzender