

Aus dem Evangelischen Krankenhaus Bielefeld
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Bethel
Chefarzt: Prof. Dr. med. Martin Driessen

**Determinanten der MR-Volumenveränderungen
der hippocampalen Strukturen
bei Borderline-Persönlichkeitsstörung**

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Oleg Kurlandchikov

aus Kazatin, Ukraine

2013

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. Wilhelm Schmitz

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Volker Arolt

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Martin Driessen

Tag der mündlichen Prüfung: 14.06.2013

Aus dem Evangelischen Krankenhaus Bielefeld
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Bethel
Chefarzt: Prof. Dr. med. Martin Driessen
Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Volker Arolt
Koreferent: Prof. Dr. med. Martin Driessen

Zusammenfassung

Determinanten der MR-Volumenveränderungen der hippocampalen Strukturen
bei Borderline-Persönlichkeitsstörung.

Oleg Kurlandchikov

Es wurden MR-volumetrisch gesamtes Hippocampus-Volumen (HV) (Segmentierung nach Pruessner et al., 2000) und Volumina des hippocampalen Kopfes, Körpers und Schwanzes (Aufteilung nach Malykhin et al., 2007) bei 39 Patienten mit Borderline-Persönlichkeitsstörung (BPS) und 39 gesunden Probanden analysiert. Es ließen sich keine signifikanten HV-Unterschiede zwischen den BPS-Patienten und der Kontrollgruppe feststellen, was am ehesten durch den geringen BPS-Schweregrad der untersuchten Patientenkohorte zu erklären ist. Es zeigte sich jedoch eine Korrelation zwischen der Anzahl der vorhandenen BPS-Kriterien und dem HV (beidseits $r=-0,364$, $p=0,025$). Dabei ist bei den Patienten mit ≥ 7 BPS-Kriterien vs. < 7 Kriterien ausschließlich das HV des Kopfes signifikant reduziert (beidseits um 16,5 %). Es waren bei den BPS-Patienten mit $BDI > 18$ das beidseitige HV des Kopfes um 15,3 % und des Körpers um 7,0% und bei den BPS-Patienten mit gegenwärtiger posttraumatischer Belastungsstörung (PTBS) das beidseitige HV des Kopfes um 12,6 % und des Körpers um 10,7 % signifikant reduziert. Komorbide lifetime Diagnosen einer Major Depression waren im Mittel nicht mit signifikanten Gesamt-HV-Unterschieden assoziiert. Diagnosen einer komorbiden lifetime PTBS waren mit einer geringeren HV-Reduktion überwiegend des Körpers assoziiert (9,6 %) als einer gegenwärtigen PTBS. Somit ergaben sich folgende drei Determinanten der HV-Reduktion: BPS-Schweregrad (> 7 BPS-Kriterien), Schweregrad der komorbiden Depression ($BDI > 18$) und gegenwärtige komorbide PTBS, wobei statistisch der Einfluss des BPS-Schweregrades auf das HV des Kopfes am stärksten ausgeprägt war. Eine Implementierung der individuellen Kopf-Körper-Volumen-Relation wäre sinnvoll, da sie BPS-Schweregrad abbildet.

Tag der mündlichen Prüfung: 14.06.2013

ERKLÄRUNG

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

„Determinanten der MR-Volumenveränderungen der hippocampalen Strukturen bei Borderline-Persönlichkeitsstörung“

in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Bethel des Evangelischen Krankenhauses Bielefeld

unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. med. Martin Driessen

1. selbständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Münster, den 17.07.2012

Oleg Kurlandchikov

Vorwort

Mit der Einführung der Magnetresonanztomografie ist es möglich geworden, auch kleine Hirnstrukturen beim Menschen volumetrisch zu untersuchen. Für eine Vielzahl von psychiatrischen und neurologischen Untersuchungen liegen mittlerweile entsprechende Studien in großem Umfang vor.

Eine der jüngeren Forschungsansätze beschäftigt sich nun seit einem Jahrzehnt mit der Volumetrie des Hippocampus bei Patienten mit Borderline-Persönlichkeitsstörungen (BPS), einer Gruppe von Patienten, die häufig frühen aversiven oder traumatischen Stresserfahrungen ausgesetzt sind. Ähnlich wie bei den Posttraumatischen Belastungsstörungen fanden zwar nicht alle, aber doch die Mehrzahl der Arbeitsgruppen eine Volumenreduktion des Hippocampus bei BPS. Da die meisten Studien aber recht kleine Fallzahlen aufweisen und potenzielle Einflussfaktoren nicht kontrollieren, wurde in der vorliegenden Arbeit versucht, einige dieser methodische Mängel zu vermeiden. Darüber hinaus sollte die bisher völlig ungeklärte Frage untersucht werden, ob der gesamte Hippocampus betroffen ist oder eher einzelne Substrukturen.

Der klinische Anteil dieser Arbeit wurde in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Bethel des Ev. Krankenhaus Bielefeld durchgeführt, die kernspintomografischen Untersuchungen im MRT der Gesellschaft für Epilepsieforschung in Bethel.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	8
1.1. Klinische Aspekte der Borderline-Persönlichkeitsstörung.....	8
1.1.1. Definition, Diagnosestellung	8
1.1.2. Schweregradeinschätzung	10
1.2. Hippocampus-Volumen bei den Patienten mit Borderline-Persönlichkeitsstörung	11
1.2.1. Veränderungen des gesamten Hippocampus-Volumens	11
1.2.2. Determinanten der Reduktion des gesamten Hippocampus-Volumens	12
1.2.3. Volumen der hippocampalen Strukturen bei komorbiden Erkrankungen.....	13
1.3. Methodikentwicklung der manuellen Hippocampus-Volumetrie	15
1.3.1. Ursprüngliches zweidimensionales Vorgehen	15
1.3.2. Modernes dreidimensionales Vorgehen	18
1.3.3. Methodologische Aspekte der Aufteilung des Hippocampus	22
2. Fragestellung und Ziele.....	23
3. Probanden und Methoden	24
3.1. Patienten und Kontrollgruppe.....	24
3.2. Psychopathologisches Assessment	24
3.3. MRI Akquisition.....	25
3.4. Bild-Postprocessing	25
3.5. Hippocampus-Volumetrie	26
3.6. Statistische Analyse.....	32
4. Ergebnisse	33
4.1. Stichprobenbeschreibung.....	33
4.2. Hippocampus-Volumen-Veränderungen bei Borderline-Persönlichkeitsstörung ...	36
4.2.1. Vergleich zwischen der Patientenkohorte und den gesunden Probanden	36
4.2.2. Schweregrad und Hippocampusvolumina.....	40
4.2.3. Posttraumatische Belastungsstörung und Hippocampusvolumina.....	47
4.2.4. Komorbide Depression und Hippocampusvolumina.....	50
4.2.5. Antidepressive Pharmakotherapie und Hippocampusvolumina.....	55
4.3. Einflusstärke von festgestellten Determinanten der hippocampalen Volumina	56
5. Diskussion.....	57

5.1. Methodologische Aspekte der Volumetrie hippocampaler Substrukturen.....	57
5.2. Stichprobenmerkmale im Vergleich zu bereits veröffentlichten Studien.....	59
5.3. Vergleich der HC Volumina zwischen BPS-Patienten und gesunden Probanden ..	60
5.4. Determinanten der Volumina-Reduktion der hippocampalen Strukturen.....	61
5.4.1. Einfluss des Schweregrades der Borderline-Persönlichkeitsstörung.....	61
5.4.2. Einfluss der Ausprägung der komorbiden Erkrankungen	62
5.5. Selektive Reduktion des Hippocampus-Kopf-Volumens.....	63
5.6. Limitationen	64
6. Zusammenfassung	66
7. Literatur	68
8. Abkürzungsverzeichnis	76
9. Danksagung.....	77
10. Lebenslauf	78
Anhang A. Tabellen.....	I

1. Einleitung

1.1. Klinische Aspekte der Borderline-Persönlichkeitsstörung

1.1.1. Definition, Diagnosestellung

Die Borderline-Persönlichkeitsstörung (BPS) ist eine komplizierte, schwere und weit verbreitete psychiatrische Krankheit, die durch die Instabilität in der Regulierung der Emotionen, des Selbstbildes, der zwischenmenschlichen Beziehungen und der Impulskontrolle charakterisiert ist.

Einer jüngeren großen epidemiologischen Studie zufolge (Grant et al., 2008) weist die BPS eine Lebensprävalenz von 5,9% auf. Dieser Studie, in der 43.093 Teilnehmer interviewt wurden, ist zu entnehmen, dass sich bei BPS als häufige komorbide Erkrankungen affektive Störungen (50,9%), Substanzmissbrauch (50,7%), posttraumatische Belastungsstörung (PTBS) (31,6%) und andere Angststörungen (28,0%) diagnostizieren lassen. Der Verlauf über 10 Jahre ist durch eine relativ hohe Remissionsrate, eine niedrige Anzahl von Rückfällen und schwere, anhaltende soziale Beeinträchtigungen charakterisiert (Gunderson et al., 2011).

Um die Diagnose einer Borderline-Persönlichkeitsstörung nach Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Version IV (DSM IV) stellen zu können, müssen mindestens 5 von 9 Kriterien erfüllt werden (American Psychiatric Association 1994).

Im Bereich der Affektivität:

1. Affektive Instabilität, die durch eine ausgeprägte Orientierung an der aktuellen Stimmung gekennzeichnet ist (hochgradige episodische Dysphorie, Reizbarkeit oder Angst, wobei diese Verstimmungen gewöhnlich einige Stunden und nur selten mehr als einige Tage andauern).
2. Unangemessene starke Wut oder Schwierigkeiten, Wut oder Ärger zu kontrollieren (z.B. häufige Wutausbrüche, andauernde Wut, wiederholte körperliche Auseinandersetzungen).
3. Chronisches Gefühl der Leere.

Im Bereich der Impulsivität:

4. Impulsivität in mindestens zwei potenziell selbstschädigenden Bereichen (Geldausgeben, Sexualität, Substanzmissbrauch, rücksichtsloses Fahren,

„Fressanfälle“). Es werden hier keine suizidalen oder selbstverletzenden Handlungen berücksichtigt.

5. Wiederkehrende Selbstmorddrohungen, -andeutungen, -versuche oder selbstschädigendes Verhalten.

Im Bereich der Kognition:

6. Vorübergehende stressabhängige paranoide Vorstellungen oder schwere dissoziative Symptome.
7. Identitätsstörungen: eine ausgeprägte Instabilität des Selbstbildes oder der Selbstwahrnehmung.

Im interpersonellen Bereich:

8. Verzweifertes Bemühen, reales oder vermutetes Verlassenwerden zu verhindern.
9. Ein Muster von instabilen aber intensiven zwischenmenschlichen Beziehungen, das durch einen Wechsel zwischen den Extremen der Idealisierung und Entwertung gekennzeichnet ist.

Nachdem die allgemeinen Kriterien für eine Persönlichkeitsstörung erfüllt sind, entsprechend der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems Version 10 (ICD-10) müssen drei der folgenden diagnostischen Kriterien für emotional instabile Persönlichkeitsstörung vom Borderline-Typus vorliegen (Weltgesundheitsorganisation 2006):

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

Zusätzlich sollten mindestens zwei der folgenden Eigenschaften und Verhaltensweisen vorhanden sein:

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 zur Kontrolle des explosiven Verhaltens.
4. Schwierigkeiten in der Beibehaltung von Handlungen, die nicht unmittelbar belohnt werden.
5. Unbeständige und launische Stimmung.

Entsprechend den S2-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde sollte beim klinischen Verdacht auf eine Persönlichkeitsstörung ein halbstrukturiertes klinisches Interview, z.B. International Personality Disorder Examination (IPDE) (Mombour et al., 1996) für ICD-10 oder das Strukturierte Klinische Interview zur Diagnostik von Persönlichkeitsstörungen II (SKID-II, Wittchen et al. 1997) für DSM-IV durchgeführt werden. Um Komorbidität zu erfassen, wird SKID-I empfohlen (First 1997, Wittchen et al., 1997).

1.1.2. Schweregradeinschätzung

In den letzten Jahren wurden mehrere Beurteilungsinstrumente für eine Schweregradeinschätzung der BPS vorgeschlagen. In einem Übersichtsartikel empfehlen M. Bohus und C. Schmahl (2007) eine Anwendung der Borderline-Symptom-Liste (BSL). Die Langversion (95 Items) der BSL wurde auf der Basis von DSM-IV und IPDE als Selbstbeurteilungsinstrument entwickelt (Bohus et al., 2007). Mehrere Studien belegen eine hohe interne und Test-Retest-Reliabilität dieser Version. Es ergaben sich signifikante Unterschiede der Gesamtscore und in den Ergebnissen der 5 von 7 Subskalen nach der Dialektisch Behaviorale Therapie. Zwischenzeitlich wurde die 23-Item-Kurzfassung erfolgreich getestet. Die mittlere Durchführungsdauer der Kurzversion beträgt 10 Minuten (Bohus et al., 2009).

Als Fremdbeurteilungsinstrument für eine BPS-Schweregradeinschätzung wurde oft das revidierte Diagnostic Interview for Borderline Patients (DIB-R) angewendet (Zanarini et al., 1989). 138 Items erfassen die BPS-spezifische Symptomatik und Psychodynamik. Leider verfügt das Instrument über eine geringe Spezifität und zeigt keine ausreichende Diskriminationsfähigkeit bezüglich der BPS und der affektiven Störungen (Clarkin und Dammann 2001).

Für die Forschungszwecke wurde die Zonarini Rating Scale for Borderline Personality Disorder (ZAN-BPD) als semistrukturiertes Interview entwickelt (Zanarini et al., 2003). Es wurden pragmatisch die 9 DSM-IV-Kriterien bezüglich ihrer Ausprägung eingeschätzt (von 0 - Kriterium nicht vorhanden bis 4 - Kriterium schwer ausgeprägt; Maximalwert 36 Punkte). ZAN-BPD korrelierte signifikant mit der Symptom-Checkliste-90 (Derogatis et al., 1973) und DIB-R. Die Skala zeigte eine sehr gute interne Konsistenz und hohe Interrater-Reliabilität. Trotz der Kritik bezüglich der vergleichsweise geringen Anzahl der Items wurde dieses Instrument in 6 Verlaufsstudien angewendet. Es wurde bisher keine Validierung der deutschen Übersetzung durchgeführt.

Arntz und Mitarbeiter entwickelten 2003 den semistrukturierten Interview Borderline Personality Disorder Severity Index - Version IV (BPDSI-IV) auf Grundlage der Version von Weaver und Clum 1993. Dieses Fremdbeurteilungsinstrument ermöglicht eine Einschätzung der Häufigkeit und des Schweregrades der BPS-Symptomatik bezogen auf die vergangenen drei Monate (Arntz et al., 1993). Es wurden 70 Items, die 9 Skalen bilden, vorgeschlagen. Die Skalen dieses Instrumentes orientieren sich wiederum an den 9 DSM-IV-Kriterien. Für 8 Skalen wurde die Häufigkeiten in 11 Stufen kodiert (0- nie bis 10 - täglich). Der Schweregrad der Identitätsstörung wurde von 0-trifft nicht zu bis 4-eindeutige Instabilität skaliert.

2009 erfolgte die Validierung des BPDSI-IV anhand einer deutschen Stichprobe aus 264 Probanden (Vonau 2009). Es zeigte sich eine sehr hohe interne Konsistenz innerhalb der gesamten Gruppe und eine etwas schwächere interne Konsistenz in der BPS-Gruppe. Zusammenfassend wurde eine gute Validität des BPDSI-IV bestätigt. Es wurde eine Weiterentwicklung des BPDSI-IV mit Orientierung an den DSM-IV-Kriterien empfohlen.

1.2. Hippocampus-Volumen bei den Patienten mit Borderline-Persönlichkeitsstörung

1.2.1. Veränderungen des gesamten Hippocampus-Volumens

Mehrere Studien zeigten eine Reduktion des gesamten Hippocampus-Volumens (HV) bei BPS-Patienten (Driessen et al., 2000; Tebartz van Elst et al., 2003; Schmahl et al., 2003, 2009; Brambilla et al., 2004; Irle et al. 2005; Zetzsche et al. 2007; Weniger et al.,

2008, 2009; Sala et al., 2011). Dabei wurde über eine signifikante Reduktion des HV von 7% (Schmahl et al., 2009) bis 23% (Brambilla et al., 2004) im Vergleich zu gesunden Probanden berichtet. Es wurden allerdings meistens nur relativ kleine Gruppen untersucht, meistens beschränkt auf junge Frauen mit stark ausgeprägter BPS-Symptomatik. Wie zu erwarten, ist die Aussagekraft der zwei bisher veröffentlichten Metaanalysen durch die begrenzte Vergleichbarkeit der untersuchten Gruppen und der Hippocampus-Volumetrie-Protokolle begrenzt (Nunes et al., 2009; Rodrigues et al., 2011). So zeigte sich z.B. in einer Studie, bei der 20 Teenager mit BPS-Erstdiagnose ohne Dauermedikation mit 20 gesunden Probanden verglichen wurden, zeigte sich keine signifikante HV-Reduktion (Chanen et al., 2008). Es wurde vermutet, dass sich die bei Erwachsenen berichtete HV-Reduktion erst im Verlauf der Erkrankung entwickelte. Eine vor Kurzem publizierte Metaanalyse (Ruocco AC et al., 2012) von 11 Studien, 205 BPS-Patienten, kam allerdings zum Schluss, dass die Reduktion des Hippocampusvolumens um ca. 11% als ein Merkmal des Endophänotyps der BPS einzunehmen wäre. Dabei wurde Unabhängigkeit der HV-Reduktion von der Ausprägung der Erkrankung und komorbiden Störungen postuliert.

1.2.2. Determinanten der Reduktion des gesamten Hippocampus-Volumens

Es ist pathophysiologisch plausibel, dass dauerhafte, nicht spezifische Stressfaktoren über die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse bei bestimmten Personen mit der erhöhten Vulnerabilität zur Schädigung des hippocampalen Parenchyms führen (Johnson et al., 1999; Rinne et al., 2002; Goodman et al., 2004; Geuze et al., 2005; McEwen et al., 2008; Rodrigues et al., 2009; Pruessner et al., 2010; Faselow et al., 2010; Segal et al., 2010).

Es ist unklar, ob HV-Reduktion bei BPS durch eine Kumulation von einigen Erkrankungsfaktoren wie der Schweregrad, Dauer der Symptome, Behandlungseffekte usw. verursacht wird, überwiegend mit komorbiden Störungen assoziiert oder gar genetisch determiniert ist.

Praktisch alle oben erwähnten MR-volumetrischen Studien schlossen Personen ein, die an komorbiden psychiatrischen Störungen litten. Schmahl und Mitarbeiter fanden 2009, dass das HV bei den BPS-Patienten nicht kleiner ist, es sei denn, die Patienten litten

unter der komorbiden PTBS. Eine vor kurzem publizierte Metaanalyse von 4 Studien bestätigte diese Hypothese (Rodrigues et al., 2011).

Eventuell spielen einzelne BPS-Symptome eine spezifischere Rolle in der Entwicklung einer HV-Reduktion. 2007 wurde in der Untersuchung von Zetzsche und Mitarbeitern ein besonderes Augenmerk auf das aggressive Verhalten in der Anamnese gelegt. Es wurde vor kurzem über den Zusammenhang einer signifikanten Reduktion nur des rechten HV und dem Ausmaß von Aggressivität berichtet, während sich kein Zusammenhang mit Impulsivität zeigen ließ (Sala et al., 2011).

Bisher wurde eine Abhängigkeit des HV vom BPS-Schweregrad nicht nachgewiesen, der meist mit dem DIB-R (Fremdrating) erhoben wurde (Tebartz van Elst et al., 2003; Brambilla et al., 2004; Irlé et al., 2005; Zetzsche et al., 2007). Die BSL wurde als Selbstbeurteilungsinstrument in einer MR-volumetrischen Studie des Hippocampus angewendet (Schmahl et al., 2009). In der Kohorte aus 22 BPS-Patienten ergab sich ebenfalls keine signifikante Korrelation zwischen dem HV und BSL-Gesamtscore.

Die grundsätzliche Möglichkeit der Rückbildung einer einmal eingetretenen HV-Reduktion wird bisher kontrovers diskutiert, wobei sich Hinweise mehren, dass eine solche Rückbildung nach adäquater Therapie zumindest bei den Patienten mit affektiven Störungen und PTBS stattfinden kann (Sheline et al., 2003; MacQueen et al., 2008; Vermetten et al., 2003; Vythilingam et al., 2004; Frodl et al., 2008, Malykhin et al., 2010).

Bei einer Major Depression (MD) kommt es zu einer HV-Reduktion nach dem Auftreten von mehreren depressiven Episoden (MacQueen et al., 2003). Ähnliche Ergebnisse wurden im Verlauf auch bei PTBS beobachtet (Felmingham et al., 2009). Bisher wurden keine prospektiven HV-Untersuchungen bei BPS-Patienten publiziert.

1.2.3. Volumen der hippocampalen Strukturen bei komorbiden Erkrankungen

Bei Patienten mit Persönlichkeitsstörungen wurde bisher eine Studie veröffentlicht, die regionale HV-Unterschiede bei 26 Probanden mit dissozialer Persönlichkeitsstörung zeigte (Boccardi et al., 2010). Dabei wurde eine signifikante Korrelation zwischen der Volumenreduktion des posterioren Hippocampus und dem Schweregrad der Störung nach der Psychopathie-Checkliste Revised festgestellt.

Mehrere Studien widmeten sich der Untersuchung von MR-Volumen-Reduktion der einzelnen Hippocampus-Teile bei Patienten mit anderen psychiatrischen Krankheitsbildern, die als häufige komorbide Erkrankungen bei Persönlichkeitsstörungen bekannt sind. (Neumeister et al., 2005; Maller et al., 2007; MacQueen et al., 2008; Bonne et al., 2008; Willard et al., 2009; Malykhin et al., 2010).

- Neumeister und Mitarbeiter fanden 2005 bei 31 Patienten mit Major depression (MD) in voller Remission ohne Medikamenteneinnahme eine HV-Reduktion, die besonders stark im posterioren Hippocampus ausgeprägt war. Maller und Mitarbeiter berichteten 2007 über die selektive Reduktion des hippocampalen Schwanz-Volumens zusätzlich zur generalisierten HV-Reduktion bei 45 therapieresistenten MD-Patienten.
- Nach der Untersuchung von 46 MD-Patienten berichteten MacQueen und Mitarbeiter 2008, dass das gemeinsame Volumen des hippocampalen Körpers und Schwanzes vor der Therapie bei den Therapierespondern signifikant grösser war als bei den Patienten, die innerhalb von 8 Wochen auf eine antidepressive Pharmakotherapie nicht ansprachen.
- 2008 wurden von Bonne und Mitarbeiter die Ergebnisse einer MR-Volumetrie der hippocampalen Teile bei 22 PTBS-Patienten veröffentlicht. Dabei stellten die Autoren zusätzlich zu der Reduktion des gesamten HV eine signifikante Reduktion des gemeinsamen Volumens des hippocampalen Körpers und Schwanzes fest. In der Untersuchung der 39 Patienten wurde gezeigt, dass es bei der MD zu einer signifikanten Reduktion des Hippocampus-Schwanzes beidseits, des rechten Hippocampus-Kopfes und des gesamten HV kommt (Malykhin et al., 2010). Dabei zeigten medikamentös behandelte MD-Patienten ein größeres Hippocampus-Körpervolumen im Vergleich zu den medikamenten-naiven Patienten und der Kontrollgruppe.

Die Frage, ob verschiedene Hippocampusteile (d. h. Kopf, Körper, Schwanz) bei BPS-Patienten in unterschiedlichem Ausmass betroffen sind, ist meines Wissens bisher offen geblieben.

1.3. Methodikentwicklung der manuellen Hippocampus-Volumetrie

Die Entwicklung der manuellen Hippocampus-Volumetrie hat sich in zwei Schritten vollzogen: das ursprüngliche zweidimensionale Vorgehen und das moderne dreidimensionale. Dabei haben einige wenige methodologische Studien einen erheblichen Einfluss auf die manuelle Hippocampus-Volumetrie als Goldstandard der Hippocampus-Volumetrie ausgeübt.

1.3.1. Ursprüngliches zweidimensionales Vorgehen

Eine der am häufigsten zitierten methodologischen Studien zur Hippocampus-Volumetrie wurde bereits 1992 von C. Watson und Mitarbeiter publiziert.

Der Hippocampus als eine komplexe anatomische Hirnstruktur im medialen Temporallappen besteht aus einem vergrößerten vorderen Teil, der gelegentlich als Pes oder Haupt, häufiger aber als Kopf bezeichnet wird, einem mittleren Teil, Körper, und einem hinteren Teil, Schwanz.

Drei oder vier Digitationen gehen vom Kopf des Hippocampus aus. Die Struktur biegt sich nach medial vom posterioren Segment des Uncus kommend. Danach laufen Hippocampus und Gyrus dentatus in das Dach der uncalen Spalte. Die sulcusartige uncale Spalte trennt den oben liegenden Uncus vom unten liegenden Gyrus parahippocampalis. Sobald Hippocampus und Gyrus dentatus die mediale Oberfläche des Uncus erreichen, gehen sie nach oben und bilden das posteriore Drittel der medialen und superiomedialen Oberfläche des Uncus. Entsprechend der Empfehlung von Watson et al. ist es bei der Abmessung des hippocampalen Kopfes wichtig, dass das hippocampale Gewebe die Oberfläche des Gehirns im posterioren Segment des Uncus erreicht. Deshalb sollte dieses Gebiet nicht vom HV ausgeschlossen werden.

Makroskopisch ist der Gyrus dentatus als eine schmale Erhebung, das Band oder Limbus von Giacomini, sichtbar. Der Gyrus dentatus liegt zwischen dem intralimbischen Gyrus, der den posterioren Pol des Uncus bildet und dem Sektor Cornu ammonis 3 (CA3) des Hippocampus entspricht, und dem Gyrus uncinatus, der sich vor dem Giacomini-Band verläuft und teilweise dem Sektor CA1 und dem Subiculum entspricht. Es gibt keine makroskopisch sichtbare Grenze zwischen dem Gyrus

uncinatus und dem Gyrus ambiens. Der Boden der uncalen Spalte wird durch das Präsubiculum gebildet.

Der Körper des Hippocampus biegt sich um das obere Mittelhirn. Der hintere Teil des hippocampalen Körpers geht in den Schwanz über. Der Schwanz des Hippocampus geht bis zur Fasciola cinerea, die schließlich das Corpus callosum umgibt und sich auf seiner oberen Oberfläche als das Indusium griseum fortsetzt.

Anfang der 90er Jahre war es aufgrund der damaligen technischen Entwicklungsstandes am schwierigsten, die Grenzen des Hippocampus in seinem vorderen Teil, dem hippocampalen Kopf zu definieren (Watson et al., 1992). Die zuverlässigste Struktur, die den hippocampalen Kopf von der Amygdala in diesem Gebiet trennt, ist das Unterhorn des Seitenventrikels. Diese Trennung ist besonders einfach, wenn sich die ventriculäre Höhle in den tiefen Teil des Uncus vor dem Hippocampus-Kopf ausstreckt, und dadurch den uncalen Recessus des Unterhornes bildet. Jedoch sind die Teile des uncalen Recessus häufig obliteriert, besonders medial. Oft stellen sich die hippocampale Digitationen über die ventriculäre Höhle mit der Amygdala verschmolzen dar. Wenn das der Fall war, haben die Autoren der Methodik bei der Segmentierung auf coronaren oder paracoronaren Sequenzen drei Richtlinien verwendet, um den hippocampalen Kopf zu definieren und von der angrenzenden Amygdala zu trennen:

1. Wenn ein klar abgrenzbarer Gyrus semilunaris auf der Oberfläche des Uncus zu sehen war, wurde eine Linie gezogen, die das Unterhorn des Seitenventrikels mit dem semianularem oder amygdaloidem Sulcus am unteren Rand des Gyrus semilunaris verbindet.
2. Es war auch nützlich, die Alveus-Abdeckung von der ventriculären Oberfläche der hippocampalen Digitationen als Grenze zu verwenden, um den Hippocampus von der Amygdala zu trennen.
3. Wenn weder der semianulare Sulcus noch der Alveus zu sehen war, wurde eine streng horizontale Linie gezogen, die die Fläche des Unterhornes des Seitenventrikels mit der Oberfläche des Uncus verbindet.

Der inferiore Rand des Hippocampus wurde von Watson et al. so definiert, dass der subiculäre Komplex und die uncale Spalte eingeschlossen wurden. Die Grenze, die den subiculären Komplex vom Gyrus parahippocampalis trennt, wurde als die Linie definiert, die die am meisten medial gelegenen Punkte dieser zwei Strukturen verbindet.

Es wurde kein Versuch unternommen, die graue Substanz auf die obere und untere Woge der uncalen Spalte zu begrenzen, weil sie gewöhnlich ziemlich schmal war. Die graue Substanz des entorhinalen Kortex und des Gyrus parahippocampalis wurde von der Volumetrie ausgeschlossen.

Im Gebiet des hippocampalen Körpers schloss die Segmentierung des Hippocampus nach Watson et al. subiculären Komplex, Hippocampus selbst, Gyrus dentatus, Alveus, und Fimbria ein.

Die Grenze zwischen dem subiculären Komplex und dem Gyrus parahippocampalis wurde auf dieselbe Weise wie im hippocampalen Kopfbereich definiert. Somit wurde der Kortex des Gyrus parahippocampalis von der Volumetrie ausgeschlossen.

Im Gebiet des hippocampalen Schwanzes schloss die Messung den subiculären Komplex, den Hippocampus selbst, den Gyrus dentatus und die Fimbria ein. Ausgeschlossen auf diesem Niveau wurden das Crus fornicis, der Isthmus des Gyrus cinguli (retrosplenialer Kortex) und der Gyrus parahippocampalis.

Watson et al. berücksichtigten als die letzte posterior gelegene Schicht die Sequenz mit dem Crus fornicis, der sich deutlich vom Hippocampus und seiner Fimbria trennte. Dadurch lag ein kleines Segment des hippocampalen Schwanzes ausserhalb des gemessenen HV. Watson und Mitarbeiter haben generell die limbische anatomische Hirnstrukturen, nämlich z.B. die Trennung des Crus fornicis vom Hippocampus und nicht eine extern anatomische Strukturen, wie z.B. das Niveau der Commissura posterior, ausgewählt, weil es einen größeren Anteil des HV einzuschließen erlaubte und eine ungenaue HV-Messung nach einer eventuellen Verschiebung des restlichen Hippocampus in Rahmen einer neurochirurgischen Hippocampusresektion vermeiden liess.

Wenn die Entfernung vom vorderen Ende des Hippocampus zum Punkt der Trennung des Crus fornicis von der hippocampalen Fimbria etwa 35 bis 38 mm beträgt, gingen Watson et al. davon aus, dass der komplette Hippocampus mit Ausnahme seines am weitesten posterioren 2 bis 4 mm langen Teil in die Volumetrie eingeschlossen wurde.

Unter der Annahme, dass die gesamte anterior-posterior Länge des Hippocampus etwa 40 mm beträgt, haben die von Watson et al., 1992 postulierte Richtlinien eine Volumenerfassung von 90 bis 95 % des kompletten Hippocampus ermöglicht.

Diese Methodik dominierte in der Hippocampus-Volumetrie der 90er Jahre (Pruessner et al., 2000).

Die Hippocampus-Volumetrie mit der Ausrichtung von paracoronaren Schnitten senkrecht zur Hippocampus-Längsachse erlaubt präzisere HV-Messung im Vergleich zur Ausrichtung senkrecht zur AC-PC-Linie, da der Hippocampus in einer grösseren Anzahl von Schnitten erfasst wird (Hasboun et al., 1996). Allerdings verlangt die Ausrichtung von paracoronaren Schichten senkrecht zur anterior-posterior Achse des Hippocampus einige Korrekturen des oben beschriebenen Hippocampus-Volumetrie-Protokolls im Vergleich zu den Studien, in denen Segmentierung auf den coronaren Schnitten entlang AC-PC-Linie durchgeführt wurde (Woermann FG et al., 1998; Pantel et al., 2000; Pruessner et al., 2000; Niemann K et al., 2000; Geuze et al., 2005).

Das HV wurde bereits in frühen MR-volumetrischen Studien in Bezug auf das Ganzhirn- oder Temporallappen-Volumen analysiert. Die herkömmlichen Methoden mit manueller Volumetrie von relativ dicken Prosencephalon-Schichten erlaubten lediglich eine grobe Einschätzung der entsprechenden Bezugsvolumina (Free et al., 1995; Moran et al., 2001).

1.3.2. Modernes dreidimensionales Vorgehen

Eine 2009 publizierte methodologische Übersicht der bereits damals veröffentlichten 71 Hippocampus-Volumetrie-Protokolle zeigte, wie schwierig eine Auswahl der Methodik und wie gering die Vergleichbarkeit der Ergebnisse geworden sind (Konrad et al., 2009). Die Variationen ließen sich auf 5 Gebiete eingrenzen:

- 1) Ein-/Ausschluss der hippocampalen weißen Substanz (Alveus und Fimbria),
- 2) die Definition der anterioren Hippocampus/Amygdala-Grenze,
- 3) die Definition der posterioren Grenze und dementsprechend des Einschlusses des Hippocampus-Schwanzes,
- 4) die Definition der unteren medialen Grenze des Hippocampus,
- 5) der Gebrauch von willkürlichen Linien.

Es bestehen eine grundsätzliche Einigung in der Definition der lateralen, superioren und inferioren Grenzen und Übereinstimmung, dass die dreidimensionale Hippocampus-Volumetrie erhebliche Vorteile im Vergleich zu dem zweidimensionalen Verfahren hat.

Eine der besten Beschreibungen der dreidimensionalen Hippocampus-Volumetrie lieferten Pantel und Mitarbeiter 2000. Die 3D T1-gewichtete Datensätze wurden entsprechend der Verbindungslinie zwischen der Commissura anterior und der Commissura posterior (AC-PC-Linie) und der zwischenhemisphärischen Fissura unorientiert. Die Hippocampus-Volumetrie wurde mit Hilfe der damals sehr verbreiteten nicht kommerziellen Software BRAINS (Andreasen et al., 1994) durchgeführt. Die o.g. Software ermöglicht eine simultane Visualisierung des Gehirns in 3 Ebenen und das Übertragen der provisorischen Linien oder Position des Cursors von einer Ebene zu den beiden anderen.

Das Tracing begann auf der sagittalen Schicht, die (von medial nach lateral gehend) zuerst den Pedunculus cerebri vom oberen Pons getrennt zeigte. Auf diesem Niveau zeigt sich der Kopf des Hippocampus als eine kleine konische Struktur innerhalb des Uncus/Gyrus ambiens gerade vor dem Pedunculus cerebri. Der hippocampalen Kopf wurde durch den Alveus vorne begrenzt. Sobald die vordere Grenze des Hippocampus identifiziert wurde, wurden dort dreidimensionale Marker gesetzt.

Auf der sagittalen Ebene begrenzte der Liquor des Temporalhornes den Körper des Hippocampus caudal. Das Pulvinar thalami diente als die caudale Grenze für den Schwanz. Auf den mittleren Schichten wurde der Hippocampus-Körper durch die Fimbria begrenzt, die von der Messung selbst ausgeschlossen wurden. Die posteriore Grenze wurde durch die cerebrospinale Flüssigkeit des Seitenventrikels gebildet. Die ventrale Grenze wurde durch die weiße Substanz des Temporallappens begrenzt.

Nach dem Setzen des oben beschriebenen Markers wurde die Ansicht auf die coronare Ebene umgeschaltet. Die Volumetrie des hippocampalen Kopfes begann auf der Schicht, die mehr als zwei provisorische Marker vom sagittalen Tracing zeigte. Lateral diente das Temporalhorn des Seitenventrikels als Grenze. Caudal wurde die durch die provisorische Marker definierte Linie verfolgt. Wenn der uncale Recessus sichtbar war, wurde diese Struktur als die caudale Grenze definiert. Auf der medialen Seite stellten die provisorischen Marker ebenfalls eine Orientierung dar. Das Tracing beinhaltete Teile des Gyrus ambiens. Auf einigen Schichten markierte der entorhinale Sulcus die Grenze. Die ventrale Grenze wurde durch die weiße Substanz des Temporallappens definiert. Medial muss das Subiculum vom Cortex des Gyrus parahippocampalis

getrennt werden. Dies erfolgte durch das Verlängern der horizontalen Linie entlang der Subiculum/weiße Substanz-Grenze.

Der Körper des Hippocampus wird ungefähr auf dem Niveau des Nucleus ruber sichtbar. Die laterale Grenze wurde durch das inferiore Horn des Seitenventrikels gekennzeichnet. Caudal galt der Liquor als Begrenzung, Alveus und Fimbria wurden ausgeschlossen. Die zerebrospinale Flüssigkeit der Cisterna ambiens diente als mediale Grenze. Die ventrale Grenze wurde durch die weiße Substanz des Temporallappens definiert. Der Gyrus parahippocampalis wurde wie oben beschrieben ausgeschlossen.

Der Schwanz des Hippocampus wurde nach caudal ungefähr ab der Sequenz segmentiert, in der der Hirnstamm sich vom Mittelhirn zu trennen beginnt (Niveau der Colliculi superior/Corpus pineale). Die laterale Grenze wurde durch den Liquor des Atriums des Seitenventrikels abgegrenzt. Nach Einschätzung von Pantel und Mitarbeiter (2000) ist es gewöhnlich schwierig, den intraventrikulären Teil des Schwanzes von der ventrikulären zerebrospinalen Flüssigkeit zu unterscheiden. Die provisorischen auf den sagittalen Schichten gesetzten Marker waren richtungsweisend. Caudal wurde die Grenze durch den Pulvinar thalami definiert. Die Trennung des Hippocampus von den umgebenden Strukturen kann wegen des partialen Volumeneffekts sehr schwierig sein. Deshalb wurde die sagittale Ebene wiederholt als eine Referenz verwendet. Auf der am weitesten caudal gelegenen Schicht wurde die caudale Grenze durch die untere Grenze des Splenium des Corpus callosum gekennzeichnet. Dieser Teil des hippocampalen Schwanzes wird manchmal Gyrus subsplenius genannt. Der Liquor der Cisterna quadrigemina diente als mediale Grenze. Auf den Endschichten werden die Fasciola cinerea und der Gyrus fasciolaris sowie der Gyrus Andreas Retzius eingeschlossen. Die ventrale Grenze wurde durch die weiße Substanz des Temporallappens (Gyrus parahippocampalis) definiert.

Die Anwendung von coronaren Schichten wurde durch die Beobachtung gerechtfertigt, dass sich die hippocampale Grenzen entlang der rostrocaudalen Achse am besten in den meisten Teilen des Hippocampus definieren lassen.

Die gleichzeitige Verwendung der anatomischen Information nicht nur vom coronaren sondern auch von sagittalen Schichten erlaubte den Autoren dieser Hippocampus-Volumetrie-Methodik die anterioren und posterioren Grenzen des Hippocampus mit höherer Genauigkeit als bei dem zweidimensionalen Verfahren zu identifizieren.

Eine oft angewandte Beschreibung der Hippocampus-Abgrenzung lieferten Pruessner und Mitarbeiter 2000. Dementsprechend beinhaltet der Hippocampus-Schwanz Gyrus dentatus, Cornu ammonis, Alveus, Fimbria und einen an Cornu ammonis angrenzenden Teil des Gyrus fasciolaris. Ausgeschlossen wurden Andreas-Retzius-Gyrus, ein an den Andreas-Retzius-Gyrus angrenzender Teil des Gyrus fasciolaris und des Crus fornicis. Die mediale Grenze lag lateral der vertikalen Linie, die durch den medialen Winkelscheitel des Trigonums des Seitenventrikels lief. Lateral wurden zur Abgrenzung vom Seitenventrikel zwei Reihen der grauen Substanz ausgeschlossen. Die superiore Grenze lag unter der horizontalen Linie, die durch die obere Grenze der Cisterna quadrigemina durchgezogen wurde.

Der Hippocampus-Körper beinhaltet das Subiculum, CA4 Region, Gyrus dentatus und Fimbria. Falls die graue Substanz über die Fimbria hinaus zu sehen war, wurde die erste Reihe dieser grauen Substanz miterfasst. Superior und inferior waren die Grenzen in den sagittalen Schichten klar definierbar. Die Trennungslinie zwischen dem Subiculum und entorhinalem Cortex wurde mit dem 45-Grad-Winkel vom untersten medialen Punkt des Körpers in die Richtung der Cisterna quadrigemina gezogen. Falls weiße Substanz zwischen dem Subiculum und entorhinalem Cortex zu sehen war, wurde die Linie als die Grenze genommen. Falls der Seitenventrikel nicht zu sehen war, wurde lateral die erste Reihe der grauen Substanz ausgeschlossen unter der Annahme, dass sie den Seitenventrikel darstellt. Superiomedial wurde die letzte Reihe der grauen Substanz ausgeschlossen unter der Annahme, dass sie die Cisterna quadrigemina darstellt.

Der Hippocampus-Kopf beinhaltet das Subiculum, CA4 Region und Gyrus dentatus. Die superiore und anteriore Grenzen lagen in den sagittalen Schichten der 1. Reihe posterior vom Alveus. Der uncale Spalt markierte die untere Grenze des Kopfes.

2006 wurden noch Ergänzungen zu dem Protokoll bezüglich der Hippocampus-Schwanz-Volumetrie von Maller und Mitarbeiter vorgeschlagen. Dementsprechend wurde der Hippocampus-Schwanz posterior bis zum Übergang vom Gyrus fasciolaris in den Gyrus subsplenius segmentiert. Die obere Grenze wurde durch das Crus fornicis definiert, die mediale und inferiore Grenzen - durch den Kontrast zwischen der grauen und weissen Substanz. Der Gyrus dentatus wurde im Uncus-Bereich als Band Giacomini, im Körper-Bereich als Margo denticulatus und im Schwanz-Bereich als Fasciola cinerea bezeichnet.

Die Hippocampus-Volumetrie mit der Ausrichtung von paracoronaren Schnitten senkrecht zur Hippocampus-Längsachse erlaubt eine präzisere HV-Messung, da der Hippocampus in einer größeren Anzahl von Schnitten erfasst wird im Gegensatz zur Ausrichtung von coronaren Schichten senkrecht zur AC-PC-Linie (Hasboun et al., 1996). Allerdings verlangt die Ausrichtung von paracoronaren Schichten senkrecht zur anterior-posterior Achse des Hippocampus einige Korrekturen des oben beschriebenen Hippocampus-Volumetrie-Protokolls im Vergleich zu den Studien, in denen die Segmentierung auf den coronaren Schnitten entlang AC-PC-Linie durchgeführt wurde (Woermann FG et al., 1998; Pantel et al., 2000; Pruessner et al., 2000; Niemann K et al., 2000; Geuze et al., 2005).

1.3.3. Methodologische Aspekte der Aufteilung des Hippocampus

Seit dem Beginn der MR-Volumetrie des Hippocampus wurden in zahlreichen Publikationen selektive HV-Veränderungen berichtet (Bronen et al., 1995; Kuzniecky et al., 1996). 2007 haben Malykhin und Mitarbeitern die bisher einzige methodologische Untersuchung der Aufteilung des Hippocampus publiziert.

Der Hippocampus-Körper beinhaltete entsprechend dem Vorschlag der Gruppe CA4 Region, Subiculum, Cisterna ambiens, Gyrus dentatus und Fimbria. Als Trennungslinie zwischen dem Subiculum und dem entorhinalen Cortex wurde die Linie vom untersten medialen Punkt des Körpers in Richtung der Cisterna quadrigemina gezogen. Der letzte anteriore Schnitt war der Schnitt vor dem Erscheinen des Uncus.

Der Hippocampus-Schwanz beinhaltete Subiculum und Fimbria. Die letzte anteriore Schicht war der erste Schnitt, in dem der Crus fornicis klar in vollem Profil oder getrennt vom Seitenventrikel zu sehen war. Die weiße Substanz des Fornix definierte die obere und laterale Grenzen des Schwanzes, die weiße Substanz des Gyrus parahippocampalis definierte die untere Grenze. Die mediale Grenze bildete der Liquor der Cisterna quadrigemina. Damit der Isthmus des Cingulums nicht erfasst wird, wurde der Hippocampus-Schwanz nicht über den Fornix nach oben segmentiert. Die graue Substanz des letzten posterioren Teils wurde nur mitgenommen, wenn sie definitiv nicht zum Plexus choroideus gehörte und wenn sie sich bereits in den anterioren Schichten zeigte.

Der hinterste coronare Schnitt des Hippocampus-Kopfes war der, in dem Apex uncalis noch klar zu sehen war. Alveus und Recessus uncalis des Hornes inferior bildeten die obere Grenze des Kopfes. Wenn der Recessus uncalis nicht zu finden war, haben die sagittalen Projektionen des am weiteten lateralen Schnitt des Hippocampus geholfen, die anteriore und superiore Grenze zu finden. Die mediale Grenze wurde durch Alveus, Gyrus uncinatus und Gyrus ambient definiert. Der Entorhinal cortex wurde durch weisse Substanz vom medialen Hippocampus getrennt.

2. Fragestellung und Ziele

Der Literaturrecherche ist zu entnehmen, dass die Determinanten der HV-Veränderung bei Patienten mit BPS bisher nur in relativ kleinen Gruppen untersucht wurden und dass diesbezüglich lediglich Einschätzungen der PTBS-Auswirkung existieren. Veränderungen des Volumens der einzelnen Hippocampus-Teile wurden in den Kohorten bisher überhaupt nicht untersucht. Das Hauptziel der vorliegenden Arbeit war daher, potenzielle Unterschiede der Gesamtvolumina des hippocampalen Kopfes, des Körpers und des Schwanzes und die Volumina der entsprechenden Anteile der grauen Substanz in einer größeren Patientengruppe zu untersuchen und Zusammenhänge mit klinischen Merkmalen zu analysieren.

Es wurden folgende Hypothesen aufgestellt:

1. HV-Veränderungen (hier die Volumenreduktion) bei BPS-Patienten betreffen einige Hippocampus-Teile besonders stark. Es ist damit zu rechnen, dass der Hippocampus-Kopf aufgrund der stärkeren Beteiligung des anterioren Hippocampus an der emotionalen (Dys)Regulation bei BPS stärker betroffen ist als die übrigen Substrukturen.
2. Die Reduktion des Volumens der Hippocampus-Substrukturen, insbesondere des Kopfes, ist bei schwerer betroffenen BPS-Patienten stärker ausgeprägt als bei geringer betroffenen
3. Die Veränderungen des Volumens der Hippocampusteile bei BPS hängen von der Ausprägung der komorbiden Erkrankungen ab, d.h. es finden sich ausgeprägtere Volumenreduktionen bei schwerer ausgeprägten komorbiden Störungen.

3. Probanden und Methoden

3.1. Patienten und Kontrollgruppe

Die BPS-Patientengruppe wurde konsekutiv in Rahmen der stationären oder ambulanten Behandlung in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie in Bethel des Evangelischen Krankenhauses Bielefeld rekrutiert (Wingenfeld et al., 2009). Die BPS wurde durch den klinischen Konsensus und strukturierte Interviews (siehe unten) gemäß den DSM-IV-Kriterien diagnostiziert. Es gab keine Beschränkung bezüglich des Geschlechts, der Krankheitsdauer oder des Alters der BPS-Patienten.

Als Ausschlusskriterien galten Schwangerschaft oder jede erhebliche gegenwärtige oder frühere chronische somatische Erkrankung, gegenwärtige oder anamnestisch folgende Erkrankungen: Schizophrenie, schizoaffektive Psychose, depressive Störung mit psychotischen Symptomen, Intelligenzminderung, Anorexie, Alkohol- oder Drogenabhängigkeit oder Alkoholmissbrauch, letztere innerhalb der letzten 6 Monate vor der Studienteilnahme. Es wurden nur somatisch unauffällige Patienten eingeschlossen.

In einem zweiten Schritt wurde die gleiche Anzahl psychiatrisch und somatisch gesunden Probanden ohne gegenwärtige oder anamnestische psychische Störungen als Kontrollgruppe rekrutiert. Es wurde insbesondere auf eine ausgewogene Geschlechter- und Altersverteilung in Vergleich mit der Patientengruppe geachtet. Allerdings unterschieden sich diese Probanden nicht von der Patientengruppe hinsichtlich der Berufstätigkeit, der Schulbildung, der Berufsausbildung und des Familienstandes. Es wurde in beiden Gruppen die gleiche diagnostische Testbatterie angewendet. Alle Probanden waren Kaukasier und deutsche Muttersprachler.

Die schriftliche informierte Zustimmung wurde von allen Teilnehmern erhalten. Das Projekt, einschließlich der Datenanalyse wurde von der Ethik-Kommission der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster genehmigt und wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

3.2. Psychopathologisches Assessment

Bei allen Probanden wurden eine detaillierte anamnestische Untersuchung und ein strukturiertes klinisches Interview mittels der deutschen Version des SKID-II

durchgeführt (Wittchen et al. 1997). Nur wenn die BPS-Diagnose nach einem SKID-II-Interview gesichert war, wurden die Patienten eingeschlossen. Probanden der Kontrollgruppe erfüllten keine BPS-Kriterien. Major depression (MD) und Posttraumatische Belastungsstörung (PTBS) wurden mittels SKID-I diagnostiziert (Wittchen et al. 1997). Die Ausprägung der Depression wurde im Beck Depression Inventar (BDI) abgebildet (Beck und Steer 1987; Hautzinger et al., 1994). Die Anwesenheit von Symptomen der MD oder PTBS führte zu keinem Ausschluss aus der Patienten-Kohorte. Kein Teilnehmer der Kontrollgruppe zeigte eine relevante Psychopathologie. Kindliche negative Erfahrungen wurden mittels der deutschen Version des Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) bewertet (Bernstein et al., 1994; Wingenfeld et al., 2010).

3.3. MRI Akquisition

Die Magnetresonanztomographie (MRT) wurde im 1.5 Tesla Scanner-System (Siemens MAGNETOM Symphonie; Siemens AG - Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Zwecks Ausschluss von Gehirnläsionen und globaler Hirnatrophie erfolgte die MRT-Untersuchung mittels Routineprotokolls (T1-, T2-, Proton-gewichteten und axialen und coronaren FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) Sequenzen. Jede makroskopische Pathologie führte zum Ausschluss von Probanden.

Die für MR-Volumetrie verwendeten MRT-Bilddatensätze wurden mit einer MPRAGE (Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo) T1-gewichtete 3D-Sequenz (TR 11.1 Millisekunden, TE 4.3 Millisekunden; FOV 201x230 Mm) generiert. Nach der Lagekorrektur des sagittalen Localizers befand sich die transversale Ebene parallel zur Hippocampus-Längsachse. Somit lag die Achse der Akquisition auf paracoronaren Schichten rechtwinklig zur anterior-posterior Achse des Hippocampus. Es wurden 128 nichtisotropische Schichten (Schichtdicke: 1.5 Mm) akquiriert.

3.4. Bild-Postprocessing

Ein Mitarbeiter der Abteilung für Magnetresonanztomographie der Gesellschaft für Epilepsieforschung e.V., Bielefeld, der nicht in der MR-Volumetrie involviert wurde, erstellte eine Datenbank mit den randomisierten MRT-Bilddatensätzen und sicherte die

Verblindung bis zum Beginn der statistischen Analyse. Die HV wurden bei allen Teilnehmern der Studie manuell vom Autor durchgeführt ohne jegliche Möglichkeit, die Bilddatensätze der entsprechenden Probanden zuzuordnen.

Die Extraktion der Hirnabbildung, die nicht-lineare Reduktion des Signalrauschens und eine Gewebeklassifikation mittels der Software FSL durchgeführt (Smith et al., 2004). Für die MR-Volumetrie wurde MRICron Software verwendend (Rorden et al., 2000). Dabei wurden T1-gewichtete Bilddatensätze als Overlay über die entsprechenden Abbildungen der grauen Substanz des ganzen Gehirns dargestellt. Dieses Vorgehen ermöglichte eine Ausrechnung des Anteils der grauen Substanz im markierten Volumen.

Um das absolute HV im Bezug auf das individuelle Ganzhirnvolumen zu relativieren, wurde das gesamte Gehirnvolumen anhand der 3D MRI-Sequenzen mittels des SIENAX Werkzeugs der FSL-Software (Smith et al., 2002) für jeden einzelnen Patienten errechnet.

3.5. Hippocampus-Volumetrie

Die in der Studie implementierten anatomischen Hippocampus-Grenzen entsprachen den Vorschlägen von Duvernoy und Mitarbeiter (1998). Zur Hippocampus-Segmentierung wurden leicht modifizierte Protokolle von Pruessner und Coautoren (2000) mit Ergänzungen von Maller und Mitarbeiter (2006) angewendet. Die Aufteilung von Hippocampus auf Kopf, Körper und Schwanz erfolgte nach der Empfehlung von Malykhin und Mitarbeiter (2007).

Der Hippocampus wurde in allen drei Achsen mittels MRICron Software (Rorden et al., 2000) visualisiert. Vorerst wurden die orientierenden hippocampalen Grenzen sowohl auf den sagittalen als auch auf den transversalen Schichten cursorisch verfolgt. Danach wurden die auf den paracoronaren Schichten sichtbaren Punkte als Orientierungshinweise verwendend. Die manuelle Segmentierung des Hippocampus wurde auf den paracoronaren Schichten entlang seiner Längsachse von rostral nach caudal durchgeführt.

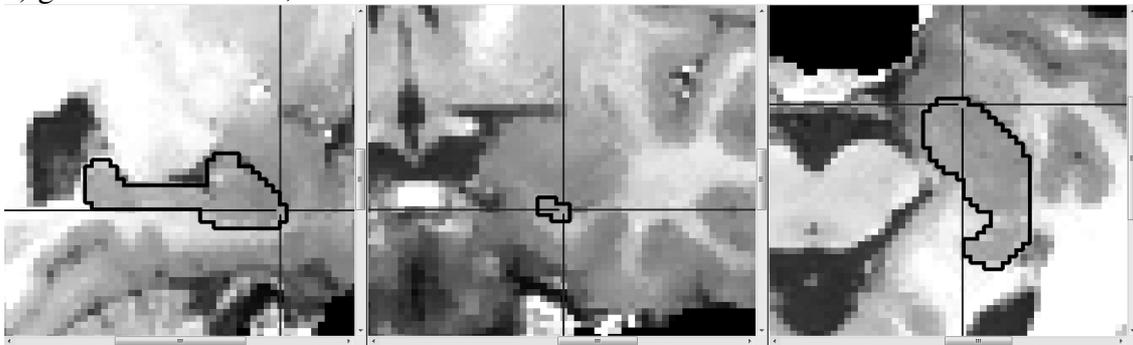
Segmentierung des Hippocampus-Kopfes.

Die superioren und anterioren Grenzen des Hippocampus-Kopfes wurden bereits massgeblich in den sagittalen Schnitten markiert (Abbildungen 1-1 und 1-2). Der uncale Spalt begrenzte den hippocampalen Kopf nach unten und Alveus und Recessus uncalis des inferioren Horns nach oben. Einbezogen wurde der Hippocampus ab der ersten Reihe caudal vom Alveus. Falls der Recessus uncalis nicht erkennbar war, wurden die anteriore und superioren Grenzen durch die sagittale Projektion von am weitesten lateralgelegenen Schicht des Hippocampus ausgehend festgelegt. Die mediale Grenze wurde durch Alveus, Gyrus uncinatus und Gyrus ambient definiert. Der entorhinale Cortex wurde durch die weisse Substanz vom medialen Hippocampus abgegrenzt. Zuletzt wurde der Hippocampus-Kopf-Anteil auf der hintersten paracoronaren Schicht segmentiert, in der der Apex uncalis noch klar sichtbar war. Zusammenfassend wurden Teile des Subiculum, CA4 Region und Gyrus dentatus im Hippocampus-Kopf eingeschlossen.

Abbildung 1-1. Segmentierung des Hippocampus-Kopfes

(sagittal - links , paracoronar - mittig, paratransversal - rechts im jeweiligen Bild)

a) gesunde Probandin; 1. vordere Schicht.



b) BPS-Patientin, 1. vordere Schicht.

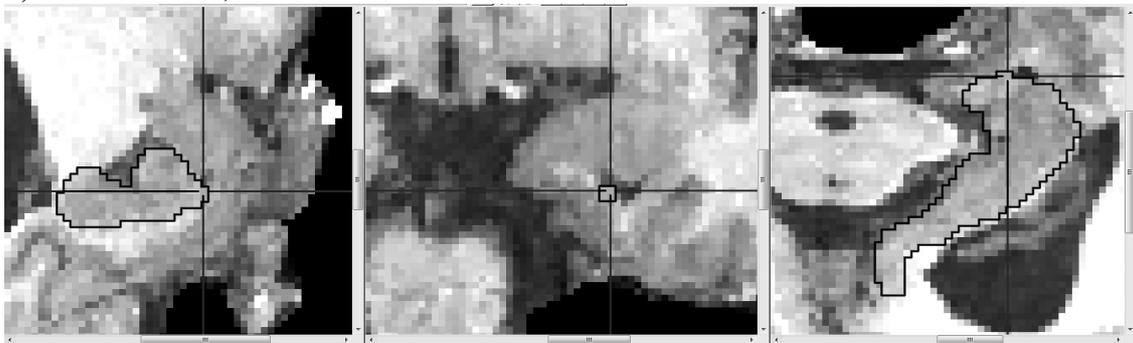
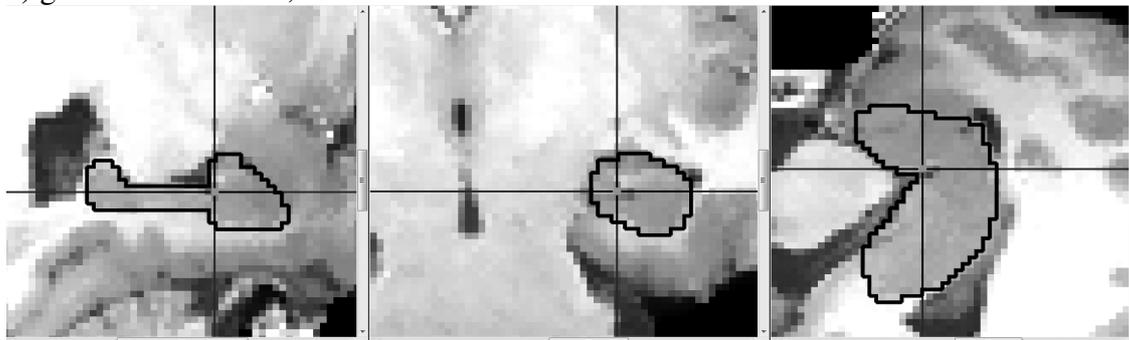
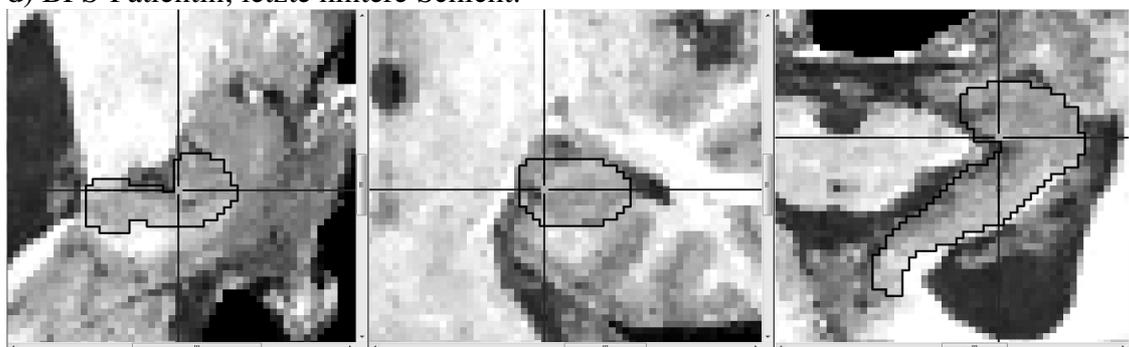


Abbildung 1-2. Segmentierung des Hippocampus-Kopfes (Fortsetzung).

c) gesunde Probandin; letzte hintere Schicht.



d) BPS-Patientin; letzte hintere Schicht.



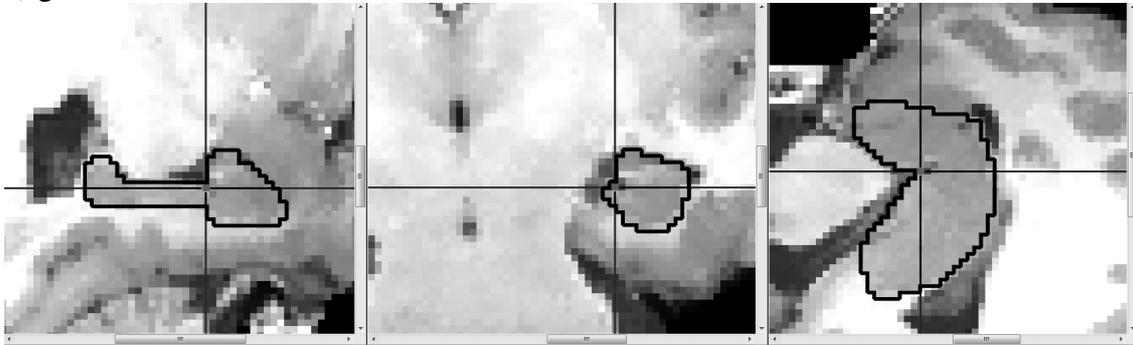
Segmentierung des Hippocampus-Körpers.

Die superiores und inferiores Grenzen des Hippocampus-Körpers wurden vorerst in den sagittalen Schnitten markiert (Abbildung 2). Es wurde die erste Reihe der grauen Substanz über Fimbria, falls vorhanden, miterfasst. Als Trennungslinie zwischen dem Subiculum und dem entorhinalem Cortex wurde die Linie genommen, die vom unteren medialen Punkt des hippocampalen Körpers in die Richtung der Cisterna quadrigemina gezogen wurde. Meistens lag sie im 45° Winkel zur Linie zwischen den untersten Punkten der beiden Temporallappen. Falls der Seitenventrikel nicht zu sehen war, wurde die 1. Reihe der grauen Substanz lateral ausgeschlossen unter der Annahme, dass sie dem Seitenventrikel gehört. Ebenfalls ausgeschlossen wurde die letzte Reihe der grauen Substanz oben medial unter der Annahme, dass sie der Cisterna quadrigemina gehört. Als anteriore Grenze wurde die erste paracoronare Schicht, in der die Apex uncalis nicht mehr sichtbar war, genommen. Somit beinhaltete der Hippocampus-Körper in dieser Studie folgende Strukturen: Subiculum, CA4 Region, Gyrus dentatus und Fimbria.

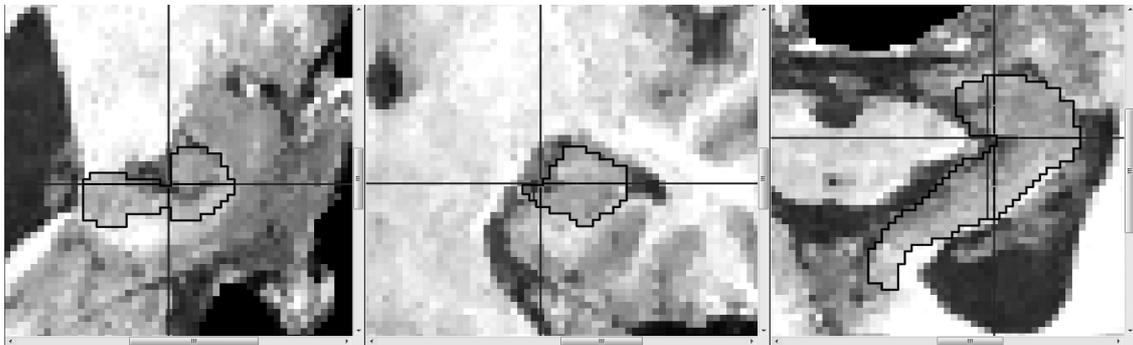
Abbildung 2. Segmentierung des Hippocampus-Körpers.

(sagittal - links , paracoronar - mittig, paratransversal - rechts im jeweiligen Bild)

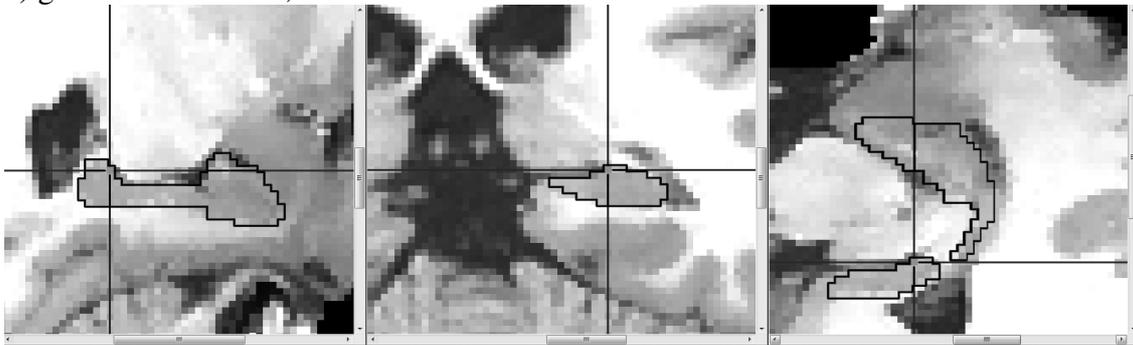
a) gesunde Probandin; 1. vordere Schicht.



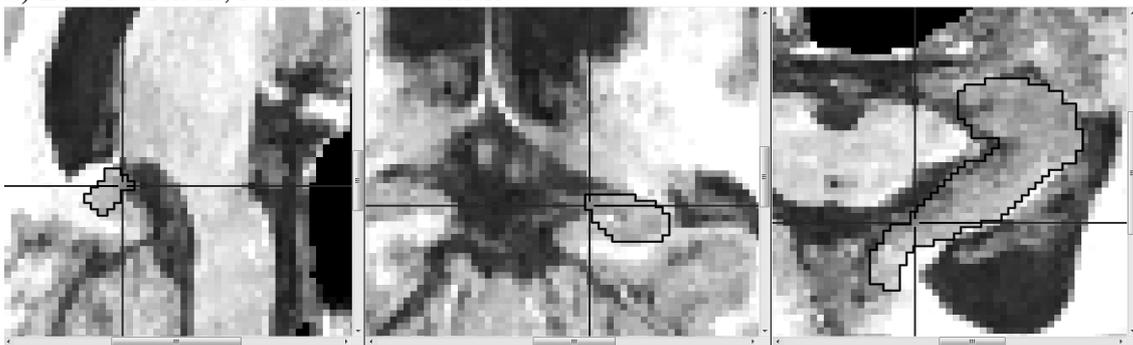
b) BPS-Patientin, 1. vordere Schicht.



c) gesunde Probandin; letzte hintere Schicht.



d) BPS-Patientin; letzte hintere Schicht.



Segmentierung des Hippocampus-Schwanzes.

Die meisten Veränderungen der zu Grunde liegenden Protokolle waren bei der Abgrenzung des Schwanzes erforderlich, da diese Struktur bei der Orientierung der paracoronaren Schichten senkrecht zur Hippocampus-Längsachse wesentlich kleiner als bei der Orientierung senkrecht zur AC-PC-Linie war und andere Orientierungspunkte benötigte.

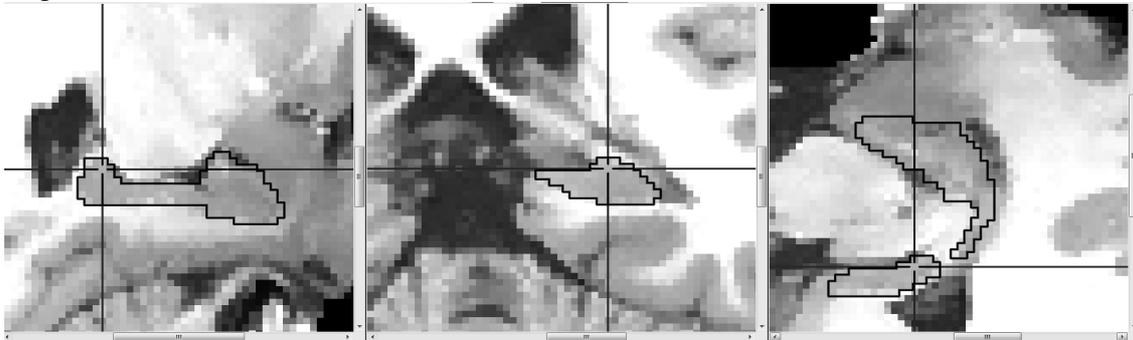
Der Hippocampus-Schwanz beinhaltet in der Studie Gyrus dentatus, Cornu ammonis, Alveus, Fimbria und einen angrenzenden an Cornu ammonis Teil des Gyrus fasciolaris. Ausgeschlossen wurden Andreas-Retzius-Gyrus, ein angrenzender an Andreas-Retzius-Gyrus Teil des Gyrus fasciolaris und Crus fornicis.

Die anteriore Grenze des hippocampalen Schwanzes wurde durch den ersten paracoronaren Schnitt, in dem sich Crus fornicis am längsten darstellt und klar in vollem Profil zu sehen war, begrenzt (Abbildungen 3-1 und 3-2).

Abbildung 3-1. Segmentierung des Hippocampus-Schwanzes.

(sagittal - links , paracoronar - mittig, paratransversal - rechts im jeweiligen Bild)

a) gesunde Probandin; 1. vordere Schicht.



b) BPS-Patientin, 1. vordere Schicht.

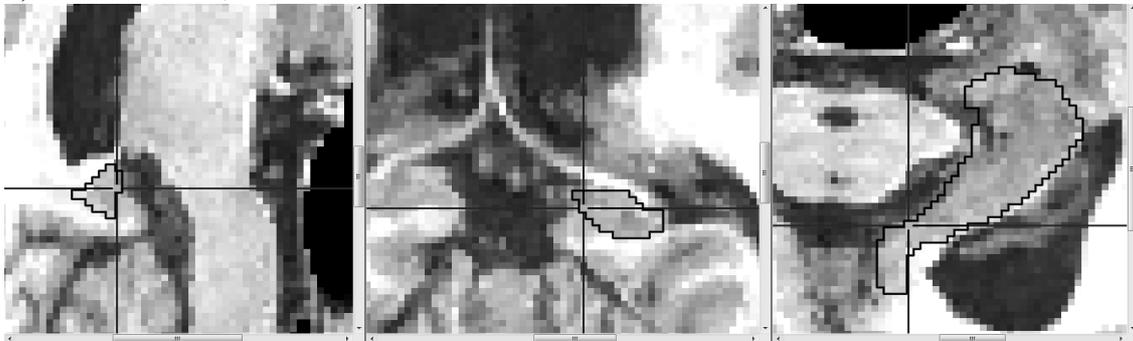
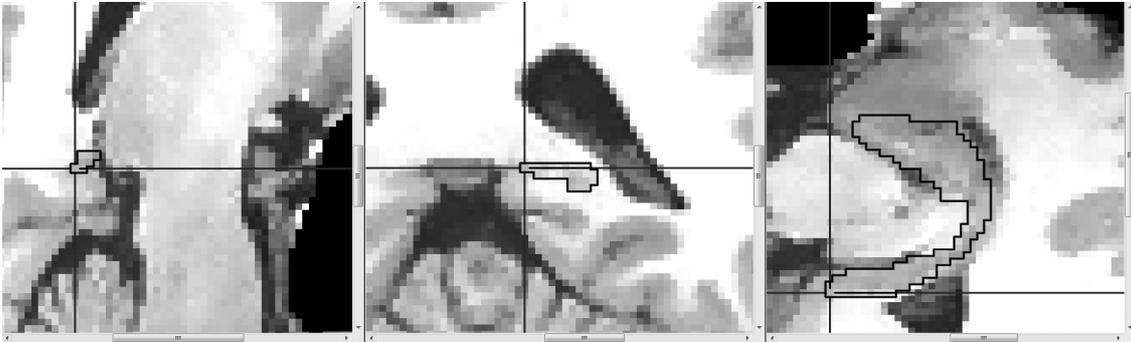
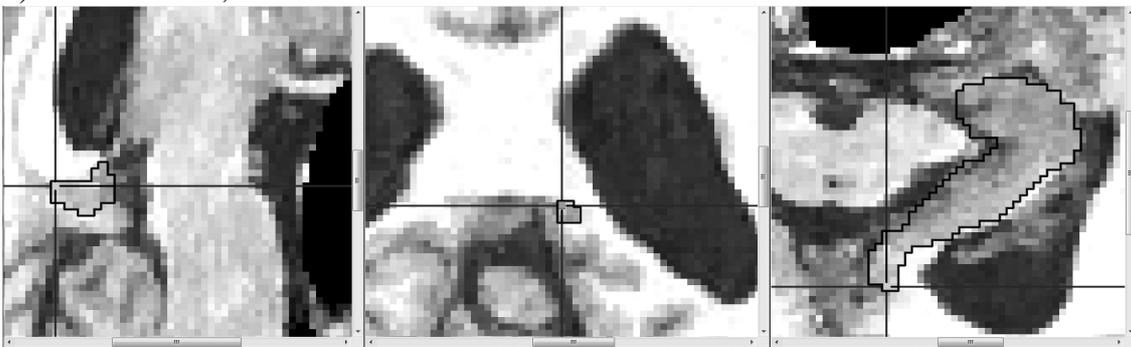


Abbildung 3-2. Segmentierung des Hippocampus-Schwanzes (Fortsetzung).

c) gesunde Probandin; letzte hintere Schicht.



d) BPS-Patientin; letzte hintere Schicht.



Die mediale Grenze des Hippocampus-Schwanzes lag in den kontroversen Fällen immer lateral von der vertikalen Linie, die durch den medialen Winkelscheitel des Trigonums durchgezogen wurde. Lateral wurde die erste Reihe der grauen Substanz unter der Einnahme, dass sie zum Seitenventrikel gehört, ausgeschlossen. Die superiore Grenze wurde in den kontroversen Fällen immer unter der horizontalen Linie, die durch die obere Grenze der Cisterna quadrigemina gezogen wurde, definiert. Der Hippocampus-Schwanz wurde von rostral nach caudal bis zum Übergang des Gyrus fasciolaris in den Gyrus subsplenius segmentiert, soweit es die o.g. obere und laterale Grenzen zuliessen. Zuletzt wurde jede Diskrepanz in der Übereinstimmung der Hippocampus-Grenzen auf den paracoronaren, sagittalen und transversalen Schichten untersucht und, wenn notwendig, korrigiert.

Um die individuelle Relation des absoluten Volumens jeder hippocampalen Struktur zum jeweiligen Gesamthirnvolumen darzustellen, wurde das relative Volumen errechnet (in %). Das SIENAX-Werkzeug der FSL-Software ermöglicht auch die

Bestimmung des Volumenanteils der grauen Substanz des gesamten Gehirns und des Hippocampus bzw. seiner Substrukturen. Wie oben wurde auch das Volumen der jeweiligen grauen Substanz als relativer Anteil des absoluten Volumens der jeweiligen grauen Substanz (in %) berechnet.

Zusätzlich wurde die Kopf-Körper-Volumen-Relation (KKVR) analysiert. Dabei ergaben sich keine Unterschiede zwischen den KKVRen auf Basis der absoluten und der relativen Volumina.

3.6. Statistische Analyse

Für die Berechnung sämtlicher Statistiken wurde das SPSS -Paket verwendet. Folgende statistische Verfahren wurden angewendet.

Unter der Annahme einer normalen Verteilung der gemessenen Volumina wurde eine parametrische statistische Analyse durchgeführt. Die Ergebnisse wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung bei 95 %-igem Konfidenzintervall angegeben.

Da die Entwickler der zugrundeliegenden Segmentierungsprotokolle in mehreren separaten Studien negative Korrelationen sowohl zwischen dem Alter der Probanden und dem gesamten HV als auch zwischen dem Alter und der Volumina der Hippocampus-Teile festgestellt haben (Pruessner et al., 2001; Malykhin et al., 2008; Rajah und Pruessner 2010), wurde das Alter der Probanden als Covariate oder Kontrollvariable berücksichtigt und dementsprechend erwähnt.

Da es sich in der Studie um Determinanten handelte, die gleichzeitig vorkommen könnten, musste eine entsprechende Multikollinearitätsdiagnostik mittels linearer Regressionsanalyse durchgeführt werden. 1980 postulierten Belsley und Mitarbeiter den Variance Inflation Factor (VIF) und den Konditionsindex als zuverlässige Multikollinearitätsindikatoren. Bei VIF kleiner als 10 und Konditionsindex kleiner als 20 lässt sich eine starke Multikollinearität nicht bestätigen.

Die Einflussstärke der einzelnen Determinanten wurde mittels multinomialer logistischer Regression exploriert. Dafür wurden entsprechende zum Ganzhirnvolumen relative Volumina der Hippocampus-Teile im Rahmen des Transformationsverfahrens in 4 Klassen mit gleichen Perzentilen umgewandelt (9-11 Probanden pro Klasse).

3.7. Test-Retest und Interrater-Reliabilität

Um die Reproduzierbarkeit der Messungen zu kontrollieren, wurde eine erneute Hippocampus-Volumetrie bei 10 zufällig durch einen unbeteiligten Mitarbeiter der MRT Arbeitsgruppe ausgewählten Probanden einen Monat nach Abschluss der manuellen Segmentierung durch den Autor durchgeführt und mittels Intraklassenkorrelationsanalyse untersucht. Die Test-Retest-Reliabilität für die Volumetrie des gesamten Hippocampus und seiner Anteile lag mit Intraklassenkorrelationskoeffizienten (ICC) zwischen 0,94 und 0,98 (Median 0,97) sehr hoch.

Außerdem wurde die Interrater-Reliabilität überprüft. Die Hippocampus-Volumetrie wurde von einer Mitarbeiterin der Abteilung für Magnetresonanztomographie der Gesellschaft für Epilepsieforschung e.V., Bielefeld, bei denselben 10 zufällig ausgewählten Probanden durchgeführt. Die Interrater-Reliabilität war mit ICC zwischen 0,90 und 0,94 (Median 0,93) ebenfalls hoch.

4. Ergebnisse

4.1. Stichprobenbeschreibung

Die Patientengruppe bestand überwiegend aus Frauen (85%), 90% der Probanden waren Rechtshänderinnen. Das Alter lag zwischen 17 und 62 Jahren (Alter 31 ± 11 Jahre, Median 30, Interquartilsabstand 23-38) (Tabellen 1 und 2). 9 BPS-Patienten (23%) erfüllten die DSM-IV-R Kriterien einer gegenwärtigen depressiven Episode. 29 Patienten (74%) hatten mindestens eine depressive Episode im Laufe ihres Lebens, 15 davon nahmen deswegen zum Untersuchungszeitpunkt regelmässig Antidepressiva ein. Drei Patienten nahmen Antidepressiva aus anderen Gründen ein.

Die 18 Patienten, die zum Untersuchungszeitpunkt eine antidepressive Medikation einnahmen, verteilten sich folgendermaßen: SSRI (Citalopram und Sertralin) - 12 BPS-Patienten; Baldrian- und Trimipramin-Einnahme - jeweils 2 Probanden, Doxepin- und Maprotilin-Einnahme - jeweils 1 BPS-Patientin.

Bei 15 Patienten (39%) liess sich derzeit eine PTBS nach DSM-IV feststellen. Bei 4 Patienten, die aktuell die diagnostische Kriterien einer PTBS nicht erfüllten, wurde diese Erkrankung in der Vorgeschichte diagnostiziert.

Tabelle 1. Klinische Angaben, gesamtes Hirnvolumen und Volumen der grauen Substanz der untersuchten Gruppen

Gruppen	N	Alter		Frauen		Rechts- händer		Gesamtvolumen des Gehirns ohne Hippocampi		Volumen der grauen Substanz des Gehirns ohne Hippocampi	
		Jahre	p	N	p	N	p	mm ³	p	mm ³	p
BPS-Patienten	39	31,4 ±10,4	0,949	33	1,000	35	1,000	1643322 ±95283	0,892	888381 ±86624	0,508
gesunde Probanden	39	31,4 ±10,4		33		36		1640659 ±75400		900255 ±70373	
≥7 BPS Kriterien	21	31,8 ±10,8	0,758	18	0,842	17	0,052	1667983 ±85208	0,081	888381 ±86624	0,201
<7 BPS Kriterien	18	30,7 ±11,3		15		18		1614550 ±100619		869050 ±79186	
Komorbide lifetime MD	29	31,8 ±10,5	0,606	23	0,124	26	0,976	1635698 ±95665	0,402	887555 ±84435	0,921
Ohne MD	10	29,7 ±12,4		10		9		1665431 ±95550		890774 ±97434	
Komorbide MD derzeit	9	34,1 ±10,0	0,375	7	0,529	8	0,926	1616703 ±99595	0,346	864442 ±53531	0,351
Ohne MD derzeit	30	30,4 ±11,1		26		27		1651308 ±94202		895562 ±93865	
BPS mit BDI>18	20	32,2 ±10,7	0,605	18	0,352	18	0,958	1638474 ±103937	0,749	888030 ±86537	0,980
BPS mit BDI≤18	19	30,3 ±11,3		15		17		1648425 ±87804		888750 ±89085	
Komorbide lifetime PTBS	19	33,7 ±10,7	0,167	18	0,092	17	0,958	1631678 ±92703	0,464	872862 ±89531	0,281
Ohne PTBS	20	28,9 ±10,7		15		18		1654384 ±98750		903123 ±83329	
Komorbide PTBS derzeit	15	34,6 ±10,4	0,130	14	0,244	13	0,628	1642431 ±92551	0,964	871468 ±93548	0,342
Ohne PTBS	24	29,2 ±10,8		19		22		1643879 ±98919		898951 ±82264	
Antidepressiva	18	29,5 ±8,4	0,356	16	0,506	15	0,233	1652629 ±93428	0,579	910491 ±78447	0,142
Keine Antidepressiva	21	32,8 ±12,6		17		20		1635344 ±98414		869429 ±90604	

p-Signifikanz beim T-Test für die Mittelwertgleichheit

Tabelle 2. Weitere klinische Angaben der untersuchten Gruppen

Gruppen	N	BPS-Kriterien		BDI		CTQ gesamt	
		Anzahl	p	Punktzahl	p	Punktzahl	p
BPS	39	6,6±1,2	0,000	20,5±12,3	0,000	67,5±19,4	0,000
gesunde Probanden	39	0,03±0,2		2,9±3,7		33,7±10,5	
BPS mit ≥7 BPS Kriterien	21	7,6±0,7	0,000	20,5±12,3	0,005	74,0±19,8	0,023
BPS mit <7 BPS Kriterien	18	5,6±0,5		14,8±9,9		60,0±16,2	
BPS mit lifetime MD	29	6,6±1,3	0,860	21,1±12,9	0,595	64,8±19,1	0,137
BPS ohne lifetime MD	10	6,7±0,8		18,7±10,5		75,4±18,8	
BPS mit MD derzeit	9	6,4±1,1	0,583	24,4±10,2	0,279	62,2±17,8	0,357
BPS ohne MD derzeit	30	6,7±1,2		19,3±12,7		69,1±19,8	
BPS mit BDI>18	20	7,2±1,3	0,005	30,7±6,8	0,000	67,3±14,7	0,945
BPS mit BDI≤18	19	6,1±0,9		9,8±5,9		67,7±23,7	
BPS mit lifetime PTBS	19	6,8±1,2	0,315	22,5±14,2	0,324	75,5±21,6	0,010
BPS ohne lifetime PTBS	20	6,5±1,2		18,6±10,1		59,9±13,5	
BPS mit PTBS derzeit	15	7,3±0,9	0,008	24,6±13,9	0,101	82,3±16,4	0,000
BPS ohne PTBS derzeit	24	6,3±1,2		18,0±10,7		58,3±14,9	
BPS mit Antidepressiva	18	6,7±1,2	0,702	24,6±13,9	0,154	66,8±14,5	0,842
BPS ohne Antidepressiva	21	6,6±1,2		23,6±12,0		68,1±23,1	

p-Signifikanz beim T-Test für die Mittelwertgleichheit

Bei den BPS-Patienten lag die mittlere Anzahl der vorhandenen BPS-Kriterien bei $6,6 \pm 1,2$ (Tabelle 2). Es ergaben sich signifikante Unterschiede in der Anzahl der BPS-Kriterien bei den Patienten mit BDI-Wert > 18 vs. ≤ 18 und bei den Patienten mit gegenwärtiger PTBS vs. ohne gegenwärtige PTBS. Somit waren die Patienten der Gruppen mit BDI >18 und gegenwärtiger PTBS im Hinblick auf die Anzahl der vorhandenen BPS-Kriterien erwartungsgemäß stärker betroffen.

Der CTQ-Gesamtwert war bei den Patienten mit einer Anzahl der vorhandenen BPS-Kriterien ≥ 7 signifikant höher als bei den Patienten mit < 7 erfüllten BPS-Kriterien. Wie erwartet war der CTQ-Gesamtwert auch bei den Patienten mit lifetime oder gegenwärtiger PTBS signifikant höher als bei den Patienten ohne diese Erkrankung. In den anderen verglichenen Subgruppen der BPS-Patienten zeigte der CTQ-Gesamtwert keine signifikanten Unterschiede.

4.2. Hippocampus-Volumen-Veränderungen bei Borderline-Persönlichkeitsstörung

4.2.1. Vergleich zwischen der Patientenkohorte und den gesunden Probanden

Zunächst wurden keine signifikanten Gruppenunterschiede (ANCOVA, Alter als Covariate) des Gesamtvolumens des Gehirns und der grauen Substanz weder zwischen den gesunden Probanden und den BPS-Patienten noch zwischen den in den Tabellen 1 und 2 aufgeführten Subgruppen von Patienten mit BPS festgestellt.

Es wurden keine signifikanten Unterschiede des absoluten Volumens des Hippocampus (AVH)-Gesamt und der absoluten Volumina von 3 separaten Anteilen des Hippocampus (ANCOVA, Covariaten: Alter und gesamtes Gehirnvolumen minus beidseitiges AVH-Gesamt) beim Vergleich zwischen den BPS-Patienten und den gesunden Probanden festgestellt (Tabelle 3).

Auch bei der Untersuchung des relativen Volumens des Hippocampus (RVH)-Gesamt und RVH-Kopf, -Körper und -Schwanz wurden keine signifikanten Unterschiede (ANCOVA, Alter als Covariate) zwischen den gesunden Probanden und der Gruppe der BPS-Patienten festgestellt (Tabelle 4).

Bei der Verteilung der RVH-Gesamt-Werte und der RVH-Kopf-Werte bei den BPS-Patienten und gesunden Probanden fällt auf, dass mit Ausnahme weniger Ausreißer die Interquartilenabstände in den beiden Gruppen fast identisch sind (Abbildung 4).

Tabelle 3. Gruppenvergleich für die absoluten Hippocampus-Volumina von BPS-Patienten und gesunden Probanden

ANCOVA, Covariaten: Alter und Ganzhirnvolumen minus beidseitiges AVH-Gesamt bzw. Volumenanteil der grauen Substanz des Ganzhirns minus beidseitiges AVGSH-Gesamt.

Seite		Rechts		Links		Beidseits		
Gewebe		Gesamt- volumen	graue Substanz	Gesamt- volumen	graue Substanz	Gesamt- volumen	graue Substanz	
Hippocampus gesamt	V _a , mm ³	Patienten	3757 ± 476	3564 ± 436	3580 ± 462	3422 ± 438	7337 ± 915	6986 ± 852
		Kontrolle	3723 ± 372	3608 ± 362	3558 ± 381	3462 ± 365	7282 ± 724	7070 ± 701
	Δ V _a , %	0,9	-1,2	0,6	-1,2	0,8	-1,2	
	p	0,714	0,613	0,815	0,672	0,757	0,633	
Hippocampus-Kopf	V _a , mm ³	Patienten	1964 ± 368	1880 ± 341	1804 ± 329	1738 ± 315	3768 ± 667	3618 ± 628
		Kontrolle	1916 ± 298	1864 ± 287	1758 ± 258	1718 ± 250	3674 ± 530	3582 ± 512
	Δ V _a , %	2,5	0,9	2,6	1,1	2,6	1,0	
	p	0,493	0,918	0,492	0,811	0,474	0,860	
Hippocampus-Körper	V _a , mm ³	Patienten	1478 ± 166	1404 ± 168	1455 ± 204	1390 ± 192	2933 ± 349	2795 ± 338
		Kontrolle	1492 ± 184	1450 ± 182	1483 ± 194	1442 ± 183	2975 ± 354	2892 ± 345
	Δ V _a , %	-1,0	-3,2	-1,9	-3,6	-1,4	-3,4	
	p	0,693	0,354	0,542	0,301	0,589	0,295	
Hippocampus-Schwanz	V _a , mm ³	Patienten	315 ±127	280 ±118	321 ±132	295 ±127	636 ±254	575 ±241
		Kontrolle	315 ±149	294 ±141	317 ±147	302 ±139	632 ±291	596 ±275
	Δ V _a , %	0,0	-4,8	1,3	-2,3	0,6	-3,5	
	p	0,994	0,557	0,895	0,772	0,943	0,656	

V_a- absolutes Volumen, ΔV_a-Volumenveränderung.

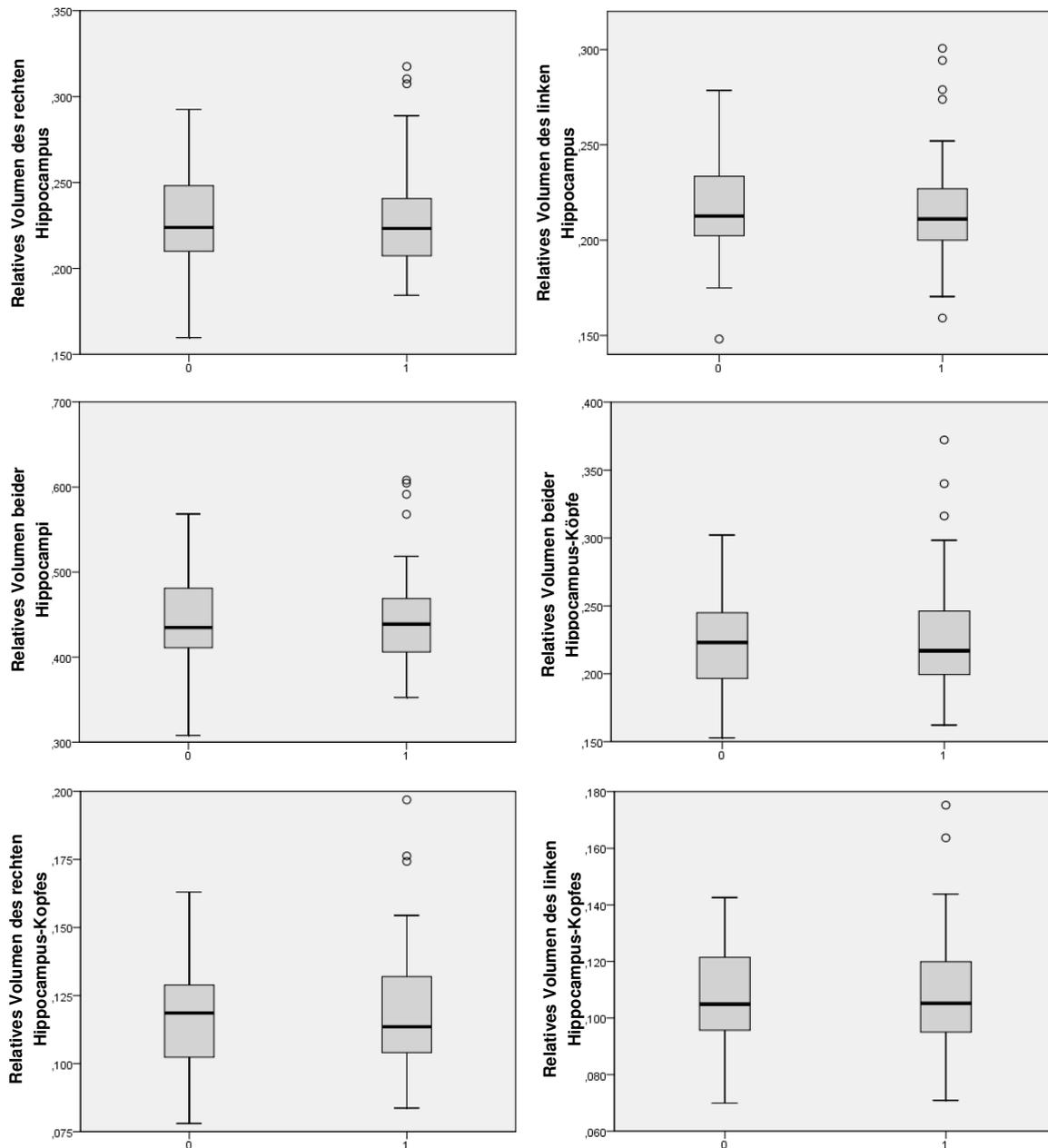
Tabelle 4. Gruppenvergleich für die individuell zum Ganzhirnvolumen relativen Hippocampus-Volumina. Patienten: BPS-Patienten; Kontrolle: gesunde Probanden.

ANCOVA, Covariate: Alter.

Seite		Rechts		Links		Beidseits		
Gewebe		Gesamt- volumen	graue Substanz	Gesamt- volumen	graue Substanz	Gesamt- volumen	graue Substanz	
Hippocampus gesamt	$V_r, \%$	Patienten	0,2294 $\pm 0,0332$	0,4052 $\pm 0,0676$	0,2184 $\pm 0,0306$	0,3887 $\pm 0,0632$	0,4478 $\pm 0,0625$	0,7939 $\pm 0,1289$
		Kontrolle	0,2279 $\pm 0,0289$	0,4038 $\pm 0,0576$	0,2176 $\pm 0,0281$	0,3874 $\pm 0,0558$	0,4455 $\pm 0,0555$	0,7912 $\pm 0,1114$
	$\Delta V_r, \%$	0,7	0,3	0,4	0,3	0,5	0,3	
	p	0,802	0,877	0,888	0,888	0,840	0,879	
Hippocampus-Kopf	$V_r, \%$	Patienten	0,1201 $\pm 0,0251$	0,2142 $\pm 0,0488$	0,1101 $\pm 0,0214$	0,1977 $\pm 0,0430$	0,2302 $\pm 0,0449$	0,4119 $\pm 0,0893$
		Kontrolle	0,1174 $\pm 0,0215$	0,2093 $\pm 0,0425$	0,1076 $\pm 0,0178$	0,1926 $\pm 0,0360$	0,2250 $\pm 0,0379$	0,4019 $\pm 0,0764$
	$\Delta V_r, \%$	2,3	2,3	2,3	2,6	2,3	2,5	
	p	0,582	0,569	0,549	0,515	0,551	0,531	
Hippocampus-Körper	$V_r, \%$	Patienten	0,0901 $\pm 0,0105$	0,1592 $\pm 0,0232$	0,0887 $\pm 0,0128$	0,1577 $\pm 0,0249$	0,1788 $\pm 0,0221$	0,3169 $\pm 0,0461$
		Kontrolle	0,0911 $\pm 0,0120$	0,1616 $\pm 0,0209$	0,0907 $\pm 0,0133$	0,1610 $\pm 0,0232$	0,1818 $\pm 0,0240$	0,3226 $\pm 0,0420$
	$\Delta V_r, \%$	-1,1	-1,5	-2,2	-2,0	-1,7	-1,8	
	p	0,678	0,630	0,507	0,525	0,563	0,553	
Hippocampus-Schwanz	$V_r, \%$	Patienten	0,0193 $\pm 0,0079$	0,0318 $\pm 0,0136$	0,0196 $\pm 0,0082$	0,0335 $\pm 0,0146$	0,0389 $\pm 0,0157$	0,0653 $\pm 0,0278$
		Kontrolle	0,0193 $\pm 0,0091$	0,0329 $\pm 0,0159$	0,0194 $\pm 0,0089$	0,0338 $\pm 0,0154$	0,0386 $\pm 0,0178$	0,0667 $\pm 0,0307$
	$\Delta V_r, \%$	0,0	-3,3	1,0	-0,9	0,8	-2,1	
	p	0,990	0,741	0,893	0,932	0,950	0,833	

V_r - individuell zum Ganzhirnvolumen oder ggfs. zum Anteil der grauen Substanz relatives Volumen, ΔV_r -Volumenreduktion

Abbildung 4. Boxplot der relativen Hippocampus-Volumina für Kontrolle - 0 und BPS-Patienten - 1.



Begrenzung der Box unten durch das 25. Perzentil und oben durch das 75. Perzentil, damit entspricht die Box dem Interquartilenabstand; Die Linie innerhalb der Box - Mediane; Die Linie oberhalb bzw. unterhalb der Box entspricht dem grössten bzw. kleinsten Wert, wenn keine Ausreisser vorliegen; die Kreise entsprechen den milden Ausreissern, die mehr als eineinhalb Interquartilenabstände ausserhalb der Box liegen, der Stern entspricht einem extremen Ausreisser, der mehr als drei Interquartilenabstände ausserhalb der o.g. Werte sind liegt.

Ähnliche Ergebnisse fanden sich auch für die Untersuchung der entsprechenden Anteile der grauen Substanz, sowohl der absoluten Volumina der grauen Substanz des Hippokampus (AVGSH-Gesamt, -Kopf, -Körper und -Schwanz) als auch der relativen Volumina der grauen Substanz des Hippokampus (RVGSH-Gesamt, -Kopf, -Körper und -Schwanz).

Auch nachdem das Geschlecht, CTQ-Score gesamt, CTQ-Subskalen für emotionalen, körperlichen oder sexuellen Missbrauch, CTQ-Subskalen für emotionale oder körperliche Vernachlässigung, Vorhandensein einer Major Depression oder einer gegenwärtigen PTBS als Covariaten eingeführt wurden kam es zu keiner signifikanten HV-Unterschieden zwischen der Patientenkohorte und den gesunden Probanden.

4.2.2. Schwergrad und Hippocampusvolumina

Es wurde eine signifikante Korrelation zwischen dem RVH-Gesamt und der Anzahl von vorhandenen BPS-Kriterien festgestellt (rechts $r=-0,345$, $p=0,031$; links $r=-0,343$, $p=0,032$; beidseits $r=-0,351$, $p=0,028$) (Tabelle 5-1).

Tabelle 5-1. Korrelationsanalyse zwischen dem relativen Volumen der Hippocampus-Strukturen und der Anzahl von vorhandenen BPS-Kriterien.

Hippocampus-Struktur		Rechts		Links		Beidseits	
		Gesamt-volumen	graue Substanz	Gesamt-volumen	graue Substanz	Gesamt-volumen	graue Substanz
Gesamt	r	-0,345	-0,244	-0,343	-0,239	-0,351	-0,245
	p	0,031*	0,135	0,032*	0,142	0,028*	0,133
Kopf	r	-0,424	-0,368	-0,452	-0,371	-0,453	-0,379
	p	0,007*	0,021*	0,004*	0,020*	0,004*	0,017*
Körper	r	-0,115	-0,023	-0,136	-0,060	-0,133	-0,044
	p	0,484	0,888	0,410	0,716	0,418	0,789
Schwanz	r	0,050	0,149	0,112	0,153	0,083	0,154
	p	0,764	0,366	0,496	0,351	0,615	0,350

Bei Berücksichtigung des Alters der Patienten als Kontrollvariable präsentierte sich eine noch stärkere Assoziation (rechts $r=-0,361$, $p=0,026$; links $r=-0,351$, $p=0,031$;

beidseits $r=-0,364$, $p=0,025$) (Tabelle 5-2). Der Korrelationskoeffizient zwischen dem RVGSH-Gesamt und der Anzahl BPS-Kriterien war dagegen nicht signifikant.

Tabelle 5-2. Korrelationsanalyse zwischen dem für individuell zum Ganzhirnvolumen relativen Volumen der Hippocampus-Strukturen und der Anzahl von vorhandenen BPS-Kriterien mit der Berücksichtigung des Alters der Patienten als Kontrollvariable.

Hippocampus-Struktur		Rechts		Links		Beidseits	
		Gesamt-volumen	graue Substanz	Gesamt-volumen	graue Substanz	Gesamt-volumen	graue Substanz
Gesamt	r	-0,361	-0,283	-0,351	-0,263	-0,364	-0,278
	p	0,026*	0,086	0,031*	0,110	0,025*	0,092
Kopf	r	-0,440	-0,405	-0,459	-0,392	-0,465	-0,411
	p	0,006*	0,012*	0,004*	0,015*	0,003*	0,010*
Körper	r	-0,126	-0,033	-0,143	-0,072	-0,143	-0,056
	p	0,452	0,846	0,392	0,669	0,391	0,736
Schwanz	r	0,050	0,149	0,113	0,154	0,084	0,154
	p	0,764	0,373	0,498	0,357	0,616	0,357

Bei den Korrelationsanalysen zwischen den Volumina der hippocampalen Substrukturen und der Anzahl der erfüllten BPS-Kriterien war lediglich die Verbindung des RVH-Kopf hochsignifikant (rechts $r=-0,424$, $p=0,007$; links $r=-0,452$, $p=0,004$; beidseits $r=-0,453$, $p=0,004$). Das RVGSH-Kopf korrelierte anders als das RVGSH-Gesamt signifikant mit der Anzahl der vorhandenen BPS-Kriterien (rechts $r=-0,368$, $p=0,021$; links $r=-0,371$, $p=0,020$; beidseits $r=-0,379$, $p=0,017$).

Die entsprechende graphische Darstellung der Korrelationen (Abbildung 5) zeigte allerdings auch eine erhebliche der RVH-Gesamt-Streuung und RVH-Kopf-Streuung bei gleicher Anzahl vorhandener BPS-Kriterien.

Es stellte sich eine signifikant geringeres Volumen des RVH-Gesamt (ANCOVA, Alter als Covariate) bei den Patienten mit 7 und mehr BPS-Kriterien im Vergleich zu den Patienten mit 5-6 BPS-Kriterien dar (rechts - 9,9 %, links - 10,9 %, beidseits - 10,4 %), die ausschließlich durch die Reduktion des RVH-Kopf (rechts - 15,8 %, links - 17,3 %, beidseits - 16,5 %) zu erklären war (Tabelle 6).

Abbildung 5. Streudiagramme und Korrelationskurven, die die Abhängigkeit der relativen Hippocampus- und Hippocampus-Kopf-Volumina von der Anzahl der vorhandenen BPS-Kriterien abbilden.

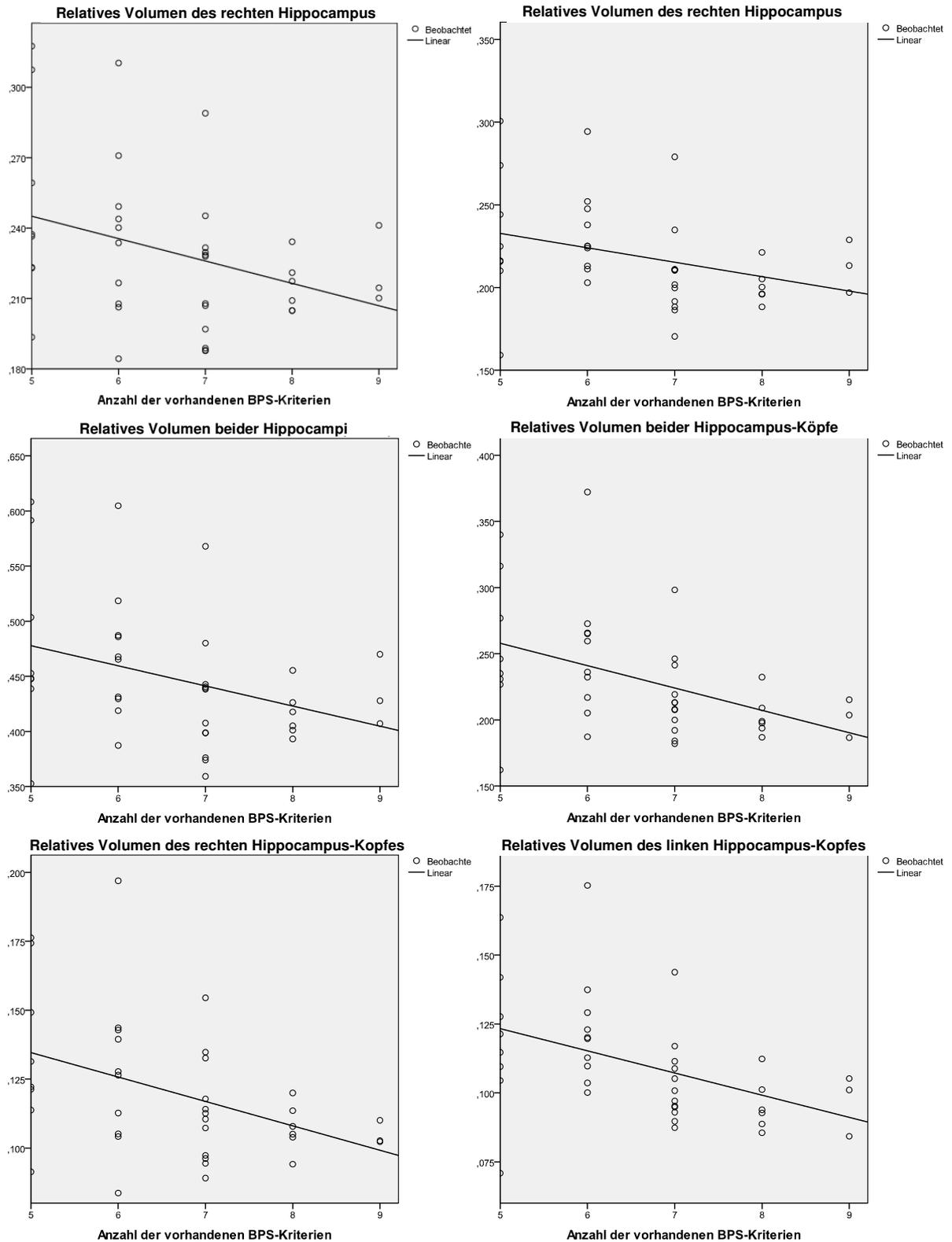


Tabelle 6. Gruppenvergleich für die individuell zum Ganzhirnvolumen relativen Hippocampus-Volumina. Patienten: BPS mit ≥ 7 BPS Kriterien; Kontrolle: BPS mit < 7 BPS Kriterien. ANCOVA, Covariate: Alter.

Seite		Rechts		Links		Beidseits		
Gewebe		Gesamt- volumen	graue Substanz	Gesamt- volumen	graue Substanz	Gesamt- volumen	graue Substanz	
Hippocampus gesamt	V_r , %	Patienten	0,2184 $\pm 0,0234$	0,3873 $\pm 0,0544$	0,2067 $\pm 0,0222$	0,3696 $\pm 0,0543$	0,4251 $\pm 0,0451$	0,7568 $\pm 0,1080$
		Kontrolle	0,2423 $\pm 0,0387$	0,4262 $\pm 0,0767$	0,2321 $\pm 0,0337$	0,4110 $\pm 0,0669$	0,4744 $\pm 0,0704$	0,8372 $\pm 0,1405$
	ΔV_r , %	-9,9	-9,1	-10,9	-10,1	-10,4	-9,6	
	P	0,014*	0,026*	0,006*	0,018*	0,008*	0,019*	
Hippocampus-Kopf	V_r , %	Patienten	0,1105 $\pm 0,0154$	0,1974 $\pm 0,0327$	0,1004 $\pm 0,0135$	0,1808 $\pm 0,0320$	0,2109 $\pm 0,0267$	0,3782 $\pm 0,0616$
		Kontrolle	0,1313 $\pm 0,0297$	0,2338 $\pm 0,0576$	0,1214 $\pm 0,0236$	0,2174 $\pm 0,0466$	0,2526 $\pm 0,0517$	0,4512 $\pm 0,1017$
	ΔV_r , %	-15,8	-15,6	-17,3	-16,8	-16,5	-16,2	
	P	0,005*	0,006*	0,001*	0,003*	0,002*	0,003*	
Hippocampus-Körper	V_r , %	Patienten	0,0888 $\pm 0,0101$	0,1576 $\pm 0,0243$	0,0865 $\pm 0,0137$	0,1546 $\pm 0,0280$	0,1752 $\pm 0,0225$	0,3122 $\pm 0,0502$
		Kontrolle	0,0915 $\pm 0,0110$	0,1612 $\pm 0,0223$	0,0913 $\pm 0,0114$	0,1612 $\pm 0,0210$	0,1829 $\pm 0,0214$	0,3224 $\pm 0,0415$
	ΔV_r , %	-3,0	-2,2	-5,3	-4,1	-4,2	-3,2	
	P	0,335	0,451	0,195	0,287	0,223	0,330	
Hippocampus-Schwanz	V_r , %	Patienten	0,0191 $\pm 0,0089$	0,0322 $\pm 0,0152$	0,0198 $\pm 0,0097$	0,0342 $\pm 0,0168$	0,0389 $\pm 0,0184$	0,0664 $\pm 0,0316$
		Kontrolle	0,0195 $\pm 0,0066$	0,0312 $\pm 0,0118$	0,0194 $\pm 0,0063$	0,0328 $\pm 0,0120$	0,0389 $\pm 0,0125$	0,0640 $\pm 0,0233$
	ΔV_r , %	-2,1	3,2	2,1	4,3	0,0	3,7	
	P	0,890	0,834	0,843	0,768	0,973	0,796	

V_r - individuell zum Ganzhirnvolumen bzw. zum Anteil der grauen Substanz relatives Volumen, ΔV_r -Volumenreduktion

Ein Ähnliches Bild (ANCOVA, Alter und gesamtes Gehirnvolumen minus beidseitiges AVH-Gesamt als Covariaten) zeigte sich bei der Betrachtung der absoluten Hippocampus-Volumina (Tabelle 7).

Es stellte sich eine signifikante Reduktion des AVH-Gesamt bei den Patienten mit 7 und mehr BPS-Kriterien im Vergleich zu den Patienten, bei denen 5-6 BPS-Kriterien erfüllt waren (links - 7,9 %, beidseits - 7,3 %, rechts ein Trend mit $p=0,068$ - 6,6%). Diese Assoziation galt ausschliesslich der Volumen-Reduktion des hippocampalen Kopfes. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion des AVH-Kopf bei den Patienten mit vorhandenen 7 und mehr BPS-Kriterien im Vergleich zu den Patienten mit vorhandenen 5-6 BPS-Kriterien (rechts - 12,7 %, links - 14,3 %, beidseits - 13,5 %). Diese Veränderungen waren etwas geringer ausgeprägt als die entsprechende oben geschilderte Reduktion der relativen Hippocampus-Volumina.

In der Verteilung der relativen Volumina-Werte des gesamten Hippocampus und des hippocampalen Kopfes fällt auf, dass die o.g. Volumina in der Kohorte der Patienten, bei denen 5-6 BPS-Kriterien vorhanden sind, tendenziell erheblich grössere und gleichmässiger Streuung zeigten als in der Kohorte der Patienten, bei denen 7 und mehr BPS-Kriterien vorhanden sind (Abbildung 6). Die Volumen-Werte bei den Patienten mit ≥ 7 BPS-Kriterien unterscheiden sich mit Ausnahme weniger Ausreisser wesentlich geringer voneinander.

Auch die Veränderungen der relativen Volumenanteile der grauen Substanz waren signifikant und stärker als die entsprechenden Veränderungen der absoluten Voluminaanteile ausgeprägt: Reduktion des RVGSH-Gesamt rechts - 9,1 %, links - 10,1 % und beidseits - 9,6 % (Reduktion des AVGSH-Gesamt rechts bei $p=0,156$ - 5,2%, links bei $p=0,101$ - 6,5 %, beidseits bei $p=0,117$ - 5,9 %.); Reduktion des RVGSH-Kopf rechts - 15,6 %, links - 16,8 %, beidseits - 16,2 % (signifikante Reduktion des AVGSH-Kopf rechts - 11,8 %, links - 13,4 %, beidseits - 12,6%).

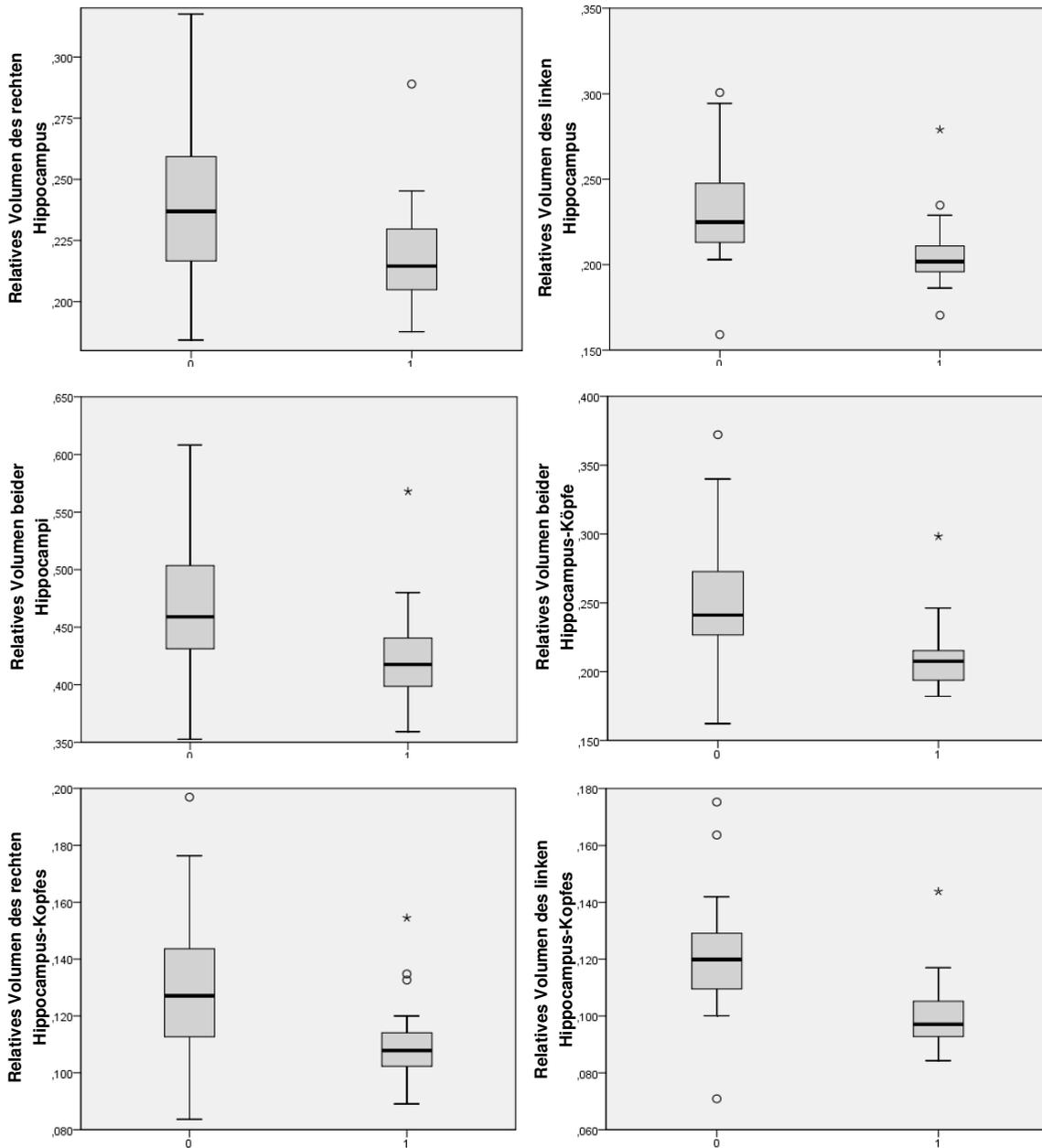
Tabelle 7. Gruppenvergleich für die absoluten Hippocampus-Volumina. Patienten: BPS mit ≥ 7 BPS Kriterien; Kontrolle: BPS mit < 7 BPS Kriterien.

ANCOVA, Covariaten: Alter und Ganzhirnvolumen minus beidseitiges AVH-Gesamt bzw. Volumenanteil der grauen Substanz des Ganzhirns minus beidseitiges AVGSH-Gesamt.

Seite		Rechts		Links		Beidseits		
Gewebe		Gesamt- volumen	graue Substanz	Gesamt- volumen	graue Substanz	Gesamt- volumen	graue Substanz	
Hippocampus gesamt	V_a , mm ³	Patienten	3637 ±382	3476 ±377	3444 ±364	3315 ±374	7081 ±737	6791 ±743
		Kontrolle	3896 ±544	3667 ±486	3740 ±520	3547 ±484	7636 ±1028	7214 ±935
	ΔV_a , %	-6,6	-5,2	-7,9	-6,5	-7,3	-5,9	
	p	0,068	0,156	0,020*	0,101	0,034*	0,117	
Hippocampus-Kopf	V_a , mm ³	Patienten	1841 ±256	1771 ±243	1675 ±237	1622 ±242	3516 ±456	3392 ±450
		Kontrolle	2108 ±429	2008 ±398	1955 ±362	1873 ±342	4063 ±762	3881 ±712
	ΔV_a , %	-12,7	-11,8	-14,3	-13,4	-13,5	-12,6	
	p	0,024*	0,036*	0,002*	0,016*	0,006*	0,019*	
Hippocampus-Körper	V_a , mm ³	Patienten	1480 ±171	1415 ±181	1440 ±222	1387 ±213	2920 ±369	2802 ±368
		Kontrolle	1475 ±165	1392 ±156	1473 ±186	1395 ±172	2948 ±335	2786 ±310
	ΔV_a , %	0,3	1,7	-2,2	-0,6	-0,9	0,6	
	p	0,416	0,838	0,249	0,541	0,286	0,651	
Hippocampus-Schwanz	V_a , mm ³	Patienten	317 ±147	290 ±138	329 ±157	307 ±150	646 ±300	597 ±284
		Kontrolle	313 ±103	268 ±92	312 ±98	282 ±95	625 ±195	549 ±182
	ΔV_a , %	1,2	8,3	5,5	9,0	3,3	8,7	
	p	0,546	0,331	0,312	0,307	0,408	0,311	

V_a - absolutes Volumen, ΔV_a -Volumenveränderung.

Abbildung 6. Boxplot der relativen Hippocampus-Volumina für Patienten mit 5-6 vorhandenen BPS-Kriterien - 0 vs. ≥ 7 Kriterien - 1.



Begrenzung der Box unten durch das 25. Perzentil und oben durch das 75. Perzentil, damit entspricht die Box dem Interquartilenabstand; Die Linie innerhalb der Box - Mediane; Die Linie oberhalb bzw. unterhalb der Box entspricht dem grössten bzw. kleinsten Wert, wenn keine Ausreisser vorliegen; die Kreise entsprechen den milden Ausreissern, die mehr als eineinhalb Interquartilenabstände ausserhalb der Box liegen, der Stern entspricht einem extremen Ausreisser, der mehr als drei Interquartilenabstände ausserhalb der o.g. Werte sind liegt.

Es wurde eine signifikante Korrelation zwischen der KKVR und der Anzahl von vorhandenen BPS-Kriterien festgestellt (rechts $r=-0,350$, $p=0,029$; links $r=-0,323$, $p=0,045$; beidseits $r=-0,375$, $p=0,019$). Bei der Berücksichtigung des Alters als Kontrollvariable wurden folgende Werte erhalten: rechts $r=-0,350$, $p=0,031$; links $r=-0,323$, $p=0,048$; beidseits $r=-0,375$, $p=0,020$. Der Mittelwert der KKVR beidseits bei den BPS-Patienten mit vorhandenen 7 und mehr BPS-Kriterien lag bei $1,214\pm 0,156$ und somit um 12,5 % niedriger als bei den BPS-Patienten mit 5-6 BPS-Kriterien ($1,387\pm 0,281$). Auf der rechten Seite lagen die Werte dementsprechend bei $1,252\pm 0,174$ auch um 13,2 % von $1,443\pm 0,350$ und links bei $1,185\pm 0,212$ um 11,1% von $1,333\pm 0,242$ niedriger.

In keiner der o.g. statistischen Analysen ergab sich ein klarer Trend in den Veränderungen des Hippocampus-Schwanz-Volumens.

4.2.3. Posttraumatische Belastungsstörung und Hippokampusvolumina

Es zeigte sich eine signifikante Reduktion des RVH-Gesamt (ANCOVA, Alter als Covariate) bei den BPS-Patienten mit lifetime PTBS im Vergleich zu den BPS-Patienten ohne lifetime PTBS (rechts - 10,0%, links - 11,1 %, beidseits - 10,5 %) (Tabelle 8). Dabei war der Hippocampus-Körper signifikant und deutlich betroffen (Reduktion des RVH-Körper rechts - 8,3%, links - 11,0 %, beidseits - 9,6 %). Es präsentierte sich auch eine deutliche Hippocampus-Kopf-Volumenreduktion (Reduktion des RVH-Kopf rechts - 12,2%, links - 12,8 %, beidseits - 12,5 %).

Noch etwas größere Unterschiede der relativen Volumina ließen sich bei der Analyse der Subgruppe der Patienten mit gegenwärtiger PTBS feststellen (Tabelle 9). Es zeigte sich eine signifikante Reduktion des RHV-Gesamt (ANCOVA, Alter als Covariate) bei den BPS-Patienten mit gegenwärtiger PTBS im Vergleich zu den BPS-Patienten ohne gegenwärtige PTBS (rechts - 10,9%, links - 10,2 %, beidseits - 10,6 %).

Tabelle 8. Gruppenvergleich für die individuell zum Ganzhirnvolumen relativen Hippocampus-Volumina. Patienten: BPS mit lifetime PTBS; Kontrolle: BPS ohne lifetime PTBS. ANCOVA, Covariate: Alter.

Seite		Rechts		Links		Beidseits		
Gewebe		Gesamt- volumen	graue Substanz	Gesamt- volumen	graue Substanz	Gesamt- volumen	graue Substanz	
Hippocampus gesamt	$V_r, \%$	Patienten	0,2170 $\pm 0,0234$	0,3883 $\pm 0,0521$	0,2053 $\pm 0,0200$	0,3705 $\pm 0,0470$	0,4223 $\pm 0,0419$	0,7588 $\pm 0,0973$
		Kontrolle	0,2411 $\pm 0,0373$	0,4214 $\pm 0,0776$	0,2309 $\pm 0,0339$	0,4060 $\pm 0,0725$	0,4721 $\pm 0,0699$	0,8274 $\pm 0,1479$
	$\Delta V_r, \%$	-10,0	-7,9	-11,1	-8,8	-10,5	-8,3	
	p	0,004*	0,009*	0,002*	0,009*	0,002*	0,008*	
Hippocampus-Kopf	$V_r, \%$	Patienten	0,1121 $\pm 0,0181$	0,2027 $\pm 0,0367$	0,1024 $\pm 0,0141$	0,1866 $\pm 0,0310$	0,2145 $\pm 0,0297$	0,3893 $\pm 0,0640$
		Kontrolle	0,1277 $\pm 0,0288$	0,2252 $\pm 0,0569$	0,1174 $\pm 0,0247$	0,2083 $\pm 0,0505$	0,2451 $\pm 0,0521$	0,4334 $\pm 0,1053$
	$\Delta V_r, \%$	-12,2	-10,0	-12,8	-10,4	-12,5	-10,2	
	p	0,015*	0,025*	0,012*	0,030*	0,010*	0,023*	
Hippocampus-Körper	$V_r, \%$	Patienten	0,0861 $\pm 0,0090$	0,1534 $\pm 0,0214$	0,0834 $\pm 0,0101$	0,1499 $\pm 0,0204$	0,1695 $\pm 0,0178$	0,3033 $\pm 0,0396$
		Kontrolle	0,0938 $\pm 0,0105$	0,1648 $\pm 0,0239$	0,0937 $\pm 0,0133$	0,1650 $\pm 0,0271$	0,1876 $\pm 0,0225$	0,3298 $\pm 0,0490$
	$\Delta V_r, \%$	-8,3	-6,9	-11,0	-9,2	-9,6	-8,0	
	p	0,002*	0,004*	0,001*	0,002*	0,001*	0,002*	
Hippocampus-Schwanz	$V_r, \%$	Patienten	0,0189 $\pm 0,0076$	0,0322 $\pm 0,0137$	0,0195 $\pm 0,0082$	0,0340 $\pm 0,0148$	0,0383 $\pm 0,0156$	0,0662 $\pm 0,0281$
		Kontrolle	0,0196 $\pm 0,0083$	0,0314 $\pm 0,0139$	0,0198 $\pm 0,0084$	0,0330 $\pm 0,0148$	0,0394 $\pm 0,0163$	0,0644 $\pm 0,0282$
	$\Delta V_r, \%$	-3,9	2,5	-1,5	3,0	-2,7	2,7	
	p	0,838	0,905	0,982	0,813	0,928	0,855	

V_r - individuell zum Ganzhirnvolumen bzw. zum Anteil der grauen Substanz relatives Volumen, ΔV_r -Volumenreduktion

Tabelle 9. Gruppenvergleich für die individuell zum Ganzhirnvolumen relativen Hippocampus-Volumina. Patienten: BPS mit PTBS derzeit; Kontrolle: BPS ohne PTBS derzeit. ANCOVA, Covariate: Alter.

Seite		Rechts		Links		Beidseits		
Gewebe		Gesamt- volumen	graue Substanz	Gesamt- volumen	graue Substanz	Gesamt- volumen	graue Substanz	
Hippocampus gesamt	V _r , %	Patienten	0,2133 ±0,0203	0,3867 ±0,0496	0,2041 ±0,0147	0,3725 ±0,0423	0,4174 ±0,0338	0,7592 ±0,0904
		Kontrolle	0,2395 ±0,0361	0,4168 ±0,0755	0,2274 ±0,0345	0,3988 ±0,0723	0,4668 ±0,0692	0,8157 ±0,1456
	Δ V _r , %	-10,9	-7,2	-10,2	-6,6	-10,6	-6,9	
	P	0,002*	0,013*	0,005*	0,037*	0,002*	0,020*	
Hippocampus-Kopf	V _r , %	Patienten	0,1095 ±0,0168	0,2000 ±0,0353	0,1018 ±0,0119	0,1872 ±0,0287	0,2114 ±0,0255	0,3873 ±0,0594
		Kontrolle	0,1267 ±0,0274	0,2231 ±0,0545	0,1153 ±0,0245	0,2043 ±0,0494	0,2419 ±0,0506	0,4273 ±0,1020
	Δ V _r , %	-13,6	-10,4	-11,7	-8,4	-12,6	-9,4	
	P	0,008*	0,021*	0,026*	0,071	0,011*	0,033*	
Hippocampus-Körper	V _r , %	Patienten	0,0844 ±0,0068	0,1527 ±0,0200	0,0822 ±0,0093	0,1497 ±0,0204	0,1665 ±0,0146	0,3024 ±0,0381
		Kontrolle	0,0936 ±0,0109	0,1633 ±0,0244	0,0928 ±0,0131	0,1626 ±0,0266	0,1864 ±0,0227	0,3260 ±0,0491
	Δ V _r , %	-9,8	-6,5	-11,4	-7,9	-10,7	-7,2	
	P	0,000*	0,005*	0,001*	0,007*	0,000*	0,003*	
Hippocampus-Schwanz	V _r , %	Patienten	0,0194 ±0,0083	0,0340 ±0,0148	0,0201 ±0,0091	0,0355 ±0,0162	0,0396 ±0,0171	0,0696 ±0,0307
		Kontrolle	0,0192 ±0,0077	0,0304 ±0,0129	0,0193 ±0,0078	0,0322 ±0,0137	0,0385 ±0,0152	0,0626 ±0,0261
	Δ V _r , %	1,0	11,8	4,1	10,2	2,9	11,2	
	P	0,831	0,453	0,651	0,474	0,732	0,457	

V_r - individuell zum Ganzhirnvolumen bzw. zum Anteil der grauen Substanz relatives Volumen, ΔV_r-Volumenreduktion

Es war eine etwas größere signifikante Beteiligung des Hippocampus-Körper-Volumens (Reduktion des RVH-Körper rechts - 9,8 %, links - 11,4 %, beidseits - 10,7 %) erkennbar, die allerdings etwas weniger zu der o.g. Reduktion des relativen gesamten Hippocampus-Volumens beigetragen hat als die Reduktion des relativen Hippocampus-Kopf-Volumens (Reduktion des RVH-Kopf rechts - 13,6 %, links - 11,7 % und beidseits - 12,6 %).

Die signifikanten Reduktionen des RVGSH-Gesamt (rechts - 7,2 %, links - 6,6 %, beidseits - 6,9 %), des RVGSH-Kopf (rechts - 10,4 %, links - 8,4 %, beidseits - 9,4 %) und des RVGSH-Körper (rechts - 6,5 %, links - 7,9 %, beidseits - 7,2 %) waren geringer ausgeprägt im Vergleich zur Reduktion der entsprechenden relativen Hippocampus-Volumina ohne das Extrahieren der weissen Substanz (s.o.).

In keiner der o.g. statistischen Analysen ergaben sich Hinweise auf eine signifikante Veränderung des Hippocampus-Schwanz-Volumens.

Die Korrelationen zwischen dem RVH-Gesamt, -Kopf, -Körper, oder -Schwanz und CTQ-Score gesamt, den CTQ-Subskalen für emotionalen, körperlichen oder sexuellen Missbrauch sowie für emotionale oder körperliche Vernachlässigung, Alter der Ersttraumatisierung, Alter der letzten Traumatisierung oder Anzahl traumatischer Ereignisse waren nicht signifikant.

4.2.4. Komorbide Depression und Hippocampusvolumina

Veränderungen des RVH-Gesamt oder der relativen Volumina der Hippocampus-Teile waren bei den BPS-Patienten mit lifetime MD (29 Personen) im Vergleich zu den BPS-Patienten ohne lifetime MD nicht signifikant (ANCOVA, Covariate: Alter) (Tabelle 10). Bei der Subgruppe der BPS-Patienten mit MD derzeit (9 Probanden) zeigte sich ein Trend zu Reduktion des RVH-Gesamt und noch deutlicher für RVH-Kopf bei allerdings nicht ausreichender Signifikanz (Tabelle 11).

Es wurde eine signifikante Korrelation zwischen dem RVH-Gesamt und der BDI-Punktzahl festgestellt (rechts $r=-0,383$, $p=0,016$; links $r=-0,424$, $p=0,007$; beidseits $r=-0,411$, $p=0,009$). Unter Berücksichtigung des Alters als Kontrollvariable ergaben sich folgende Werte: rechts $r=-0,428$, $p=0,007$; links $r=-0,453$, $p=0,004$; beidseits $r=-0,449$, $p=0,005$.

Tabelle 10. Gruppenvergleich für die individuell zum Ganzhirnvolumen relativen Hippocampus-Volumina. Patienten: BPS mit lifetime MD; Kontrolle: BPS ohne lifetime MD. ANCOVA, Covariate: Alter.

Seite		Rechts		Links		Beidseits		
Gewebe		Gesamt- volumen	graue Substanz	Gesamt- volumen	graue Substanz	Gesamt- volumen	graue Substanz	
Hippocampus gesamt	$V_r, \%$	Patienten	0,2328 $\pm 0,0320$	0,4094 $\pm 0,0676$	0,2186 $\pm 0,0301$	0,3875 $\pm 0,0630$	0,4514 $\pm 0,0611$	0,7969 $\pm 0,1291$
		Kontrolle	0,2197 $\pm 0,0367$	0,3931 $\pm 0,0698$	0,2179 $\pm 0,0334$	0,3922 $\pm 0,0671$	0,4376 $\pm 0,0688$	0,7853 $\pm 0,1352$
	$\Delta V_r, \%$	6,0	4,1	0,3	-1,2	3,1	1,5	
	p	0,346	0,655	0,969	0,665	0,636	0,991	
Hippocampus-Kopf	$V_r, \%$	Patienten	0,1214 $\pm 0,0226$	0,2160 $\pm 0,0446$	0,1081 $\pm 0,0198$	0,1934 $\pm 0,0397$	0,2295 $\pm 0,0410$	0,4093 $\pm 0,0822$
		Kontrolle	0,1163 $\pm 0,0325$	0,2092 $\pm 0,0619$	0,1159 $\pm 0,0258$	0,2102 $\pm 0,0518$	0,2321 $\pm 0,0572$	0,4195 $\pm 0,1123$
	$\Delta V_r, \%$	4,4	3,2	-6,7	-8,0	-1,1	-2,4	
	p	0,669	0,859	0,290	0,203	0,788	0,597	
Hippocampus-Körper	$V_r, \%$	Patienten	0,0917 $\pm 0,0110$	0,1613 $\pm 0,0257$	0,0903 $\pm 0,0132$	0,1601 $\pm 0,0263$	0,1820 $\pm 0,0233$	0,3213 $\pm 0,0503$
		Kontrolle	0,0854 $\pm 0,0071$	0,1534 $\pm 0,0126$	0,0840 $\pm 0,0109$	0,1507 $\pm 0,0202$	0,1694 $\pm 0,0155$	0,3041 $\pm 0,0294$
	$\Delta V_r, \%$	7,3	5,2	7,5	6,2	7,4	5,7	
	p	0,128	0,454	0,219	0,390	0,150	0,393	
Hippocampus-Schwanz	$V_r, \%$	Patienten	0,0197 $\pm 0,0076$	0,0322 $\pm 0,0132$	0,0202 $\pm 0,0082$	0,0343 $\pm 0,0145$	0,0399 $\pm 0,0154$	0,0665 $\pm 0,0272$
		Kontrolle	0,0180 $\pm 0,0088$	0,0306 $\pm 0,0153$	0,0180 $\pm 0,0085$	0,0313 $\pm 0,0155$	0,0360 $\pm 0,0171$	0,0619 $\pm 0,0305$
	$\Delta V_r, \%$	9,6	5,4	11,7	9,5	10,7	7,5	
	p	0,534	0,765	0,459	0,583	0,487	0,663	

V_r - individuell zum Ganzhirnvolumen bzw. zum Anteil der grauen Substanz relatives Volumen, ΔV_r -Volumenreduktion

Tabelle 11. Gruppenvergleich für die individuell zum Ganzhirnvolumen relativen Hippocampus-Volumina. Patienten: BPS mit MD derzeit; Kontrolle: BPS ohne MD derzeit. ANCOVA, Covariate: Alter.

Seite		Rechts		Links		Beidseits		
Gewebe		Gesamt- volumen	graue Substanz	Gesamt- volumen	graue Substanz	Gesamt- volumen	graue Substanz	
Hippocampus gesamt	V _r , %	Patienten	0,2249 ±0,0348	0,4038 ±0,0692	0,2151 ±0,0345	0,3885 ±0,0711	0,4400 ±0,0676	0,7923 ±0,1379
		Kontrolle	0,2307 ±0,0332	0,4057 ±0,0684	0,2194 ±0,0298	0,3888 ±0,0620	0,4502 ±0,0619	0,7944 ±0,1286
	Δ V _r , %	-2,5	-0,5	-2,0	-0,1	-2,3	-0,3	
	p	0,469	0,567	0,585	0,698	0,515	0,625	
Hippocampus-Kopf	V _r , %	Patienten	0,1136 ±0,0228	0,2053 ±0,0443	0,1077 ±0,0207	0,1964 ±0,0414	0,2213 ±0,0416	0,4014 ±0,0829
		Kontrolle	0,1220 ±0,0258	0,2169 ±0,0505	0,1108 ±0,0219	0,1981 ±0,0442	0,2328 ±0,0462	0,4150 ±0,0923
	Δ V _r , %	-6,9	-5,3	-2,8	-0,9	-4,9	-3,3	
	p	0,260	0,288	0,612	0,694	0,386	0,440	
Hippocampus-Körper	V _r , %	Patienten	0,0929 ±0,0145	0,1670 ±0,0284	0,0881 ±0,0162	0,1584 ±0,0323	0,1810 ±0,0304	0,3253 ±0,0602
		Kontrolle	0,0892 ±0,0090	0,1569 ±0,0214	0,0889 ±0,0119	0,1575 ±0,0230	0,1781 ±0,0195	0,3144 ±0,0419
	Δ V _r , %	4,1	6,4	-0,9	0,6	1,6	3,5	
	p	0,529	0,445	0,681	0,723	0,958	0,860	
Hippocampus-Schwanz	V _r , %	Patienten	0,0185 ±0,0048	0,0315 ±0,0089	0,0192 ±0,0059	0,0337 ±0,0107	0,0377 ±0,0104	0,0652 ±0,0191
		Kontrolle	0,0195 ±0,0086	0,0319 ±0,0148	0,0197 ±0,0089	0,0334 ±0,0158	0,0392 ±0,0172	0,0653 ±0,0301
	Δ V _r , %	-5,1	-1,3	-2,5	0,9	-3,8	-0,2	
	p	0,794	0,922	0,937	0,950	0,864	0,988	

V_r - individuell zum Ganzhirnvolumen bzw. zum Anteil der grauen Substanz relatives Volumen, ΔV_r-Volumenreduktion

Bei der Analyse der Korrelation zwischen den Volumina verschiedener Hippocampus-Teile und dem BDI-Wert stellte sich lediglich die Verbindung zwischen dem RVH-Kopf und der BDI-Punktzahl signifikant dar (T-Test: rechts $r=-0,328$, $p=0,041$; links $r=-0,362$, $p=0,024$; beidseits $r=-0,356$, $p=0,026$). Bei Berücksichtigung des Alters als Kontrollvariable in der Korrelationsanalyse zwischen dem RVH-Kopf und der BDI-Punktzahl wurden folgende Werte erhalten: rechts $r=-0,365$, $p=0,024$; links $r=-0,383$, $p=0,018$; beidseits $r=-0,387$, $p=0,016$. Trotz der leichten Steigerung der Korrelationskoeffizienten bei der Berücksichtigung des Alters als Kontrollvariable blieben die Korrelationen zwischen den Volumina der anderen Hippocampus-Teile und dem BDI-Wert und zwischen der KKVR und dem BDI-Wert nicht signifikant.

Es stellte sich eine signifikante Reduktion des RVH-Gesamt (ANCOVA, Alter als Covariate) bei den BPS-Patienten mit $BDI>18$ im Vergleich zu den BPS-Patienten mit $BDI\leq 18$ (rechts - 11,9 %, links - 12,8 %, beidseits - 12,3 %) (Tabelle 12). Dieses Ergebnis beruhte überwiegend auf der Volumen-Reduktion des hippocampalen Kopfes. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion des RVH-Kopf (ANCOVA, Alter als Covariate) bei den BPS-Patienten mit $BDI>18$ im Vergleich zu den BPS-Patienten mit $BDI\leq 18$ (rechts - 15,5 %, links - 15,1 %, beidseits - 15,3 %). Es liess sich eine verhältnismässig geringere, aber auch signifikante Reduktion des linken (9,7 %) und des beidseitigen (7,0 %) RVH-Körper (ANCOVA, Alter als Covariate) bei den BPS-Patienten mit $BDI>18$ im Vergleich zu den BPS-Patienten mit $BDI\leq 18$ nachweisen. Rechts war die Reduktion des RVH-Körper schwächer ausgeprägt (4,8 %) und nicht signifikant.

Die signifikante Reduktion des RVGSH-Gesamt (rechts - 11,7 %, links - 12,9 %, beidseits - 12,3%) und des RVGSH-Kopf (rechts - 15,7 %, links - 15,6 %, beidseits - 15,7%) war etwas stärker ausgeprägt im Vergleich zur Reduktion der entsprechenden Hippocampus-Volumina ohne das Extrahieren der weissen Substanz (s.o.).

Die Veränderungen des Hippocampus-Schwanz-Volumens waren in den o.g. Analysen nicht signifikant.

Tabelle 12. Gruppenvergleich für die individuell zum Ganzhirnvolumen relativen Hippocampus-Volumina. Patienten: BPS mit BDI>18; Kontrolle: BPS mit BDI≤18. ANCOVA, Covariate: Alter.

Seite		Rechts		Links		Beidseits		
Gewebe		Gesamt- volumen	graue Substanz	Gesamt- volumen	graue Substanz	Gesamt- volumen	graue Substanz	
Hippocampus gesamt	V _r , %	Patienten	0,2153 ±0,0236	0,3807 ±0,0468	0,2039 ±0,0222	0,3625 ±0,0455	0,4191 ±0,0444	0,7432 ±0,0905
		Kontrolle	0,2443 ±0,0359	0,4311 ±0,0773	0,2337 ±0,0311	0,4162 ±0,0684	0,4780 ±0,0655	0,8474 ±0,1435
	Δ V _r , %	-11,9	-11,7	-12,8	-12,9	-12,3	-12,3	
	P	0,002*	0,002*	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*	
Hippocampus-Kopf	V _r , %	Patienten	0,1102 ±0,0180	0,1964 ±0,0332	0,1013 ±0,0140	0,1814 ±0,0279	0,2116 ±0,0300	0,3777 ±0,0581
		Kontrolle	0,1304 ±0,0277	0,2330 ±0,0561	0,1193 ±0,0242	0,2149 ±0,0498	0,2498 ±0,0502	0,4479 ±0,1031
	Δ V _r , %	-15,5	-15,7	-15,1	-15,6	-15,3	-15,7	
	P	0,005*	0,004*	0,005*	0,005*	0,004*	0,003*	
Hippocampus-Körper	V _r , %	Patienten	0,0879 ±0,0094	0,1552 ±0,0187	0,0845 ±0,0122	0,1498 ±0,0220	0,1724 ±0,0202	0,3050 ±0,0382
		Kontrolle	0,0923 ±0,0113	0,1635 ±0,0270	0,0931 ±0,0122	0,1659 ±0,0258	0,1854 ±0,0225	0,3294 ±0,0512
	Δ V _r , %	-4,8	-5,1	-9,2	-9,7	-7,0	-7,4	
	P	0,113	0,096	0,019*	0,010*	0,034*	0,022*	
Hippocampus-Schwanz	V _r , %	Patienten	0,0171 ±0,0077	0,0291 ±0,0143	0,0180 ±0,0088	0,0313 ±0,0159	0,0351 ±0,0163	0,0604 ±0,0300
		Kontrolle	0,0215 ±0,0075	0,0346 ±0,0125	0,0213 ±0,0074	0,0358 ±0,0131	0,0428 ±0,0145	0,0704 ±0,0250
	Δ V _r , %	-20,5	-15,9	-15,5	-12,6	-18,0	-14,2	
	P	0,090	0,207	0,238	0,355	0,145	0,270	

V_r - individuell zum Ganzhirnvolumen bzw. zum Anteil der grauen Substanz relatives Volumen, ΔV_r-Volumenreduktion

4.2.5. Antidepressive Pharmakotherapie und Hippocampusvolumina

Tabelle 13. Gruppenvergleich für die individuell zum Ganzhirnvolumen relativen Hippocampus-Volumina für BPS Patienten mit und ohne Antidepressiva-Einnahme.

Seite			Rechts		Links		Beidseits	
Gewebe			Gesamt- volumen	graue Substanz	Gesamt- volumen	graue Substanz	Gesamt- volumen	Graue Substanz
Hippocampus gesamt	V _r , %	Patienten	0,2260 ±0,0335	0,3883 ±0,0644	0,2147 ±0,0368	0,3725 ±0,0719	0,4407 ±0,0695	0,7608 ±0,1355
		Kontrolle	0,2323 ±0,0335	0,4198 ±0,0684	0,2216 ±0,0245	0,4026 ±0,0525	0,4539 ±0,0569	0,8224 ±0,1190
	Δ V _r , %		-2,7	-7,5	-3,1	-7,5	-2,9	-7,5
	p		0,739	0,261	0,599	0,231	0,664	0,238
Hippocampus-Kopf	V _r , %	Patienten	0,1179 ±0,0234	0,2047 ±0,0424	0,1056 ±0,0243	0,1848 ±0,0457	0,2235 ±0,0464	0,3894 ±0,0864
		Kontrolle	0,1220 ±0,0269	0,2224 ±0,0534	0,1140 ±0,0183	0,2088 ±0,0382	0,2359 ±0,0439	0,4311 ±0,0893
	Δ V _r , %		-3,4	-8,0	-7,4	-11,5	-5,3	-9,7
	p		0,783	0,419	0,285	0,130	0,505	0,239
Hippocampus-Körper	V _r , %	Patienten	0,0903 ±0,0099	0,1551 ±0,0242	0,0904 ±0,0145	0,1573 ±0,0292	0,1807 ±0,0234	0,3124 ±0,0516
		Kontrolle	0,0898 ±0,0112	0,1628 ±0,0222	0,0872 ±0,0112	0,1579 ±0,0214	0,1771 ±0,0213	0,3208 ±0,0417
	Δ V _r , %		0,6	-4,7	3,7	-0,4	2,0	-2,6
	p		0,626	0,534	0,293	0,692	0,397	0,933
Hippocampus-Schwanz	V _r , %	Patienten	0,0178 ±0,0089	0,0285 ±0,0142	0,0187 ±0,0093	0,0308 ±0,0159	0,0365 ±0,0180	0,0593 ±0,0299
		Kontrolle	0,0205 ±0,0069	0,0346 ±0,0127	0,0204 ±0,0072	0,0359 ±0,0133	0,0409 ±0,0136	0,0704 ±0,0254
	Δ V _r , %		-13,2	-17,6	-8,3	-14,2	-10,8	-15,8
	p		0,264	0,184	0,450	0,276	0,342	0,221

V_r - individuell zum Ganzhirnvolumen bzw. zum Anteil der grauen Substanz relatives Volumen, ΔV_r-Volumenreduktion

Es wurden keine signifikanten Unterschiede in den RVH-Gesamt, -Kopf, -Körper und -Schwanz (ANCOVA, Alter als Covariate) zwischen den BPS-Patienten, die zum Untersuchungszeitpunkt antidepressive Pharmakotherapie erhalten haben, und den BPS-Patienten, die keine Antidepressiva bekommen haben, festgestellt (Tabelle 13). Ähnliche Ergebnisse wurden bei der Untersuchung der entsprechenden relativen Anteile der grauen Substanz erhalten.

Auch bei der Analyse der Subgruppe der BPS-Patienten, die nur SSRI als Antidepressivum einnahmen, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der HV und Volumina der Hippocampus-Teile im Vergleich zur den BPS-Patienten, die keine Antidepressiva erhalten haben.

4.3. Einflussstärke von festgestellten Determinanten der hippocampalen Volumina

Es ergaben sich aufgrund der o.g. statistischen Analyse drei signifikante Determinanten einer HV-Reduktion: Anzahl der vorhandenen BPS-Kriterien, BDI-Wert und Diagnose einer gegenwärtigen PTBS. Von 20 BPS-Patienten mit einem BDI-Wert >18 erfüllten 15 (75,0 %) 7 und mehr BPS-Kriterien. 9 BPS-Patienten mit BDI >18 (45 %) erfüllten die Kriterien einer gegenwärtigen PTBS.

Die Zahl von BPS-Patienten mit gegenwärtiger PTBS (insgesamt 15 Probanden), die einen BDI-Wert >18 hatten, lag bei 11 (73 %). 13 BPS-Patienten mit gegenwärtiger PTBS (86,7 %) erfüllten 7 und mehr BPS-Kriterien.

Zwischen der Anzahl der erfüllten BPS-Kriterien und dem BDI-Wert ergab sich eine signifikante Partialkorrelation ($r=0,496$, $p=0,001$). Es zeigte sich eine signifikante Erhöhung der Anzahl der vorhandenen BPS-Kriterien (um 16,3 %; ANCOVA, Alter als Covariate) bei den BPS-Patienten mit gegenwärtiger PTBS ($7,27\pm 0,88$) im Vergleich zu den BPS-Patienten ohne gegenwärtige PTBS ($6,25\pm 1,23$).

Da, wie oben geschildert, alle drei Faktoren bei mehreren Patienten gleichzeitig vorhanden waren, wurde in Rahmen der linearen Regressionsanalyse die Kollinearitätsdiagnostik durchgeführt. Der VIF lag für beidseitige RVH-Gesamt, -Kopf und -Körper als jeweils einzelne abhängige Variable zwischen 1,040 und 1,180 und der Konditionsindex bei 2,43-4,57. Da der VIF wesentlich kleiner als 10 und der

Konditionsindex kleiner als 20 sind, liessen sich die oben erwähnte Hinweise auf starke Multikollinearität nicht bestätigen (Belsley 1980).

Die Einflussstärke der einzelnen o.g. Determinanten auf das RHV-Gesamt, -Kopf und -Körper beidseits wurde mittels der multinominalen logistischen Regression nach der bereits erwähnten Transformation dieser Volumina analysiert. In der multinominalen logistischen Regression mit den o.g. drei Faktoren, dem beidseitigen RVH-Gesamt als abhängiger Variable und dem Alter als Covariate stellte sich lediglich ein unrestringiertes Modell als signifikant ($p=0,003$) dar (Tabelle 14-1). Für das RVH-Kopf beidseits war in ähnlichem Verfahren das Vorhandensein von 7 und mehr BPS-Kriterien die stärkste signifikante ($p=0,042$) Determinante. Für das RVH-Körper beidseits ergab sich das Vorliegen einer gegenwärtigen PTBS als die stärkste signifikante ($p=0,000$) Determinante. Alle Modelle mit dem RVH-Schwanz beidseits als abhängige Variable stellten sich bei gleichem Vorgehen als nicht signifikant dar (Tabelle 14-2).

Das Vorhandensein von 7 und mehr BPS-Kriterien präsentierte sich in der durchgeführten multinominalen logistischen Regression mit den o.g. drei Faktoren als die stärkste signifikante ($p=0,002$) Determinante der KKVR-Veränderung.

5. Diskussion

5.1. Methodologische Aspekte der Volumetrie hippocampaler Substrukturen

In den letzten Jahren wurden mehrere wissenschaftliche Arbeiten über Unterschiede hippocampaler Substrukturen bei einigen psychiatrischen Erkrankungen publiziert (Neumeister et al., 2005; Maller et al., 2007; MacQueen et al., 2008; Bonne et al., 2008; Willard et al., 2009; Boccardi et al. 2010; Malykhin et al., 2010). Es wurde angenommen, dass die ventralen Teile des Hippocampus überwiegend in die Verhaltenshemmung, in das emotionale Gedächtnis und in die Stressverarbeitung involviert sind und überwiegend subcortical vernetzt sind, während die caudalen Teile für die räumliche und kognitive Verarbeitung mit starken neocorticalen Verbindungen eine wichtige Rolle spielen (Fanselow et al., 2010; Segal et al., 2010).

In der vorliegenden Studie wurden erstmalig spezifische substrukturelle Veränderungen der hippocampalen Volumina bei BPS-Patienten untersucht. Dabei erwies sich die 2007 von Malykhin und Mitarbeitern vorgeschlagene Methode der Aufteilung von

Hippocampus in Kopf, Körper und Schwanz als unkompliziert und reproduzierbar. Dadurch ist eine sinnvolle Untersuchung der Relation zwischen dem Volumen dieser Hippocampus-Substrukturen und somit die Feststellung von individuellen und nicht nur Gruppenunterschieden möglich geworden.

Eine Gewebeklassifikation mittels des FSL-Pakets (Smith et al., 2004) und eine Berechnung des Anteils der grauen Substanz im eingeschlossenen Volumen durch MRICron (Rorden et al., 2000) sind technisch unproblematisch durchführbar.

Die theoretisch gut argumentierte Segmentierung des Hippocampus entlang seiner Längsachse (Hasboun et al., 1996) führte zu einer Veränderung des bereits etablierten Hippocampus-Volumetrie-Protokolls (Pruessner et al., 2000), was mit erheblichen Nachteilen in der Vergleichbarkeit der Volumetrie-Ergebnisse verbunden ist. Allerdings lassen sich kleinere oder größere Abweichungen von Basisprotokollen praktisch in fast allen bisherigen Studien feststellen (Konrad et al., 2009). Somit ist ein direkter Vergleich der Volumina zwischen den publizierten Studien kaum möglich. Schließlich lässt sich die Reliabilität der Studien nur durch eine gesicherte Verblindung des Untersuchers und Bestimmung der in dieser Studie ausreichenden Test-Retest- und Interrater-Reliabilität absichern. Eine Verblindung wurde in der aktuellen Studie durch eine unabhängige Stelle bei der Zuweisung der Datensätze an den Untersucher gesichert. Die Intraklassenkorrelationskoeffizienten der Validitätsprüfung waren ausreichend hoch ($ICC_{3k} = 0,90-0,98$).

In der Literatur wurden meistens absolute Volumina präsentiert und während der Analyse wurde das Gesamthirnvolumen als Covariate berücksichtigt. Mit diesem Vorgehen ergaben sich in der vorliegenden Studie keine bedeutenden Unterschiede zu den hier präsentierten relativen Volumina.

Die direkten prozentualen Vergleiche der absoluten Volumina sind kaum verwertbar, da dann die Auswirkung von Faktoren, die das gesamte Hirnvolumen und dementsprechend das Hippocampus-Volumen gleichzeitig beeinflussen, verdeckt werden (z. B. wenn einige Subgruppen vermehrt die älteren Patienten beinhalten, die altersbedingt geringere Hirnvolumina haben).

Allerdings ist auch die Angabe der zum Ganzhirnvolumen relativen hippocampalen Volumina nicht unumstritten, da das Volumen der limbischen Strukturen und insbesondere der Hippocampi stärker vom Alterungsprozess betroffen sind als das

Ganzhirnvolumen (Pruessner et al., 2001; Malykhin et al., 2008; Rajah und Pruessner 2010). Bei der BPS kann man davon ausgehen, dass das Alter der Patienten hoch mit der Erkrankungsdauer korreliert, da sich diese Störung bereits in der späten Kindheit entwickelt (Goodman et al., 2004; Gunderson et al. 2011).

Die Anwendung von Indices, die lediglich die limbische Strukturen beinhalten, zum Beispiel Kopf-Körper-Volumen-Relation, sind vorteilhaft. Durch die KKVR können individuelle Unterschiede des Hippocampus-Kopf- und Hippocampus-Körper-Volumens einzelner Patienten miteinander in Beziehung gesetzt werden, ohne sich auf das Ganzhirnvolumen beziehen zu müssen. Naturgemäß ist der KKVR besonders für regionale (anteriore vs. posteriore) Volumenunterschiede innerhalb des Hippocampus empfindlich. Dieser Parameter bezieht sich nur auf die hippocampale Substrukturen (Hippocampus-Kopf und Hippocampus-Körper) und ist dementsprechend auch empfindlich für die Volumenveränderungen des limbischen Systems und nicht des Ganzhirns oder der anderen anatomisch und funktionell weit vom Hippocampus entfernten Areale. Wie bereits oben erwähnt wurde, ist ein Bezug auf lokale anatomische Hirnstrukturen vorteilhaft (Watson et al., 1992; Konrad et al., 2009).

5.2. Stichprobenmerkmale im Vergleich zu bereits veröffentlichten Studien

Anders als die meisten vorherigen Publikationen (Tebartz van Elst et al., 2003; Schmahl et al., 2003; Brambilla et al., 2004; Irle et al. 2005; Zetzsche et al. 2007; Weniger et al., 2008; Schmahl et al., 2009; Weniger et al., 2009; Nunes et al., 2009; Sala et al., 2011), bildet die aktuelle Studie ein breites Spektrum der ambulanten und stationären Patienten ohne Restriktionen bezüglich des Geschlechts, Alter, dominanter Hemisphäre ab.

Der BPS-Schweregrad wurde in der aktuellen Studie mittels der Anzahl der vorhandenen BPS-Kriterien eingeschätzt. Eine nachträgliche Anwendung von anderen in der Literaturübersicht erwähnten Beurteilungsinstrumenten (BSL, DIB-R, ZAN-BPD, BPDSI-IV) war nicht möglich.

Die mittlere Anzahl von vorhandenen BPS-Kriterien wurde lediglich in Rahmen der ersten MR-volumetrischen Studie von Driessen und Mitarbeitern (2000) veröffentlicht. Der entsprechende Mittelwert lag damals bei 8.1 ± 1.1 Kriterien. Der Mittelwert lag in der aktuellen Studie mit 6.6 ± 1.2 wesentlich niedriger.

Eine Anwendung der Anzahl der vorhandenen BPS-Kriterien als eine grobe, aber in Rahmen der DSM-IV gut formalisierte Abbildung des BPS-Schweregrades ist vertretbar, weil praktisch alle oben erwähnte Beurteilungsinstrumente als Basis für eine BPS-Schweregradeinschätzung die 9 BPS-Kriterien nach DSM-IV implementiert haben (Zanarini et al., 1989, 2003; Weaver et al., 1993; Arntz et al., 1993; Clarkin et al., 2001; Bohus et al., 2007, 2009; Vonau, 2009). Die für Forschungszwecke häufig verwendete Zanarini Rating Scale for Borderline Personality Disorder (ZAN-BPD) besteht ausschliesslich aus den 9 DSM-IV-Kriterien und wurde lediglich durch die Beurteilung der Ausprägung dieser Kriterien erweitert. In den bisher veröffentlichten Studien wurden, soweit anhand des DIB-R (Tebartz van Elst et al., 2003; Brambilla et al., 2004; Irle et al., 2005; Zetsche et al., 2007) oder BSL-Wertes (Schmahl et al., 2009) beurteilbar, überwiegend schwerkranke Patienten rekrutiert. Eine Analyse der eigenen Arbeitsgruppe an zwei Stichproben von BPS Patienten aus anderen Studien, dass die Anzahl der BPS-Kriterien mit einer Reihe von psychopathologischen Merkmalen assoziiert war (Driessen, persönliche Information).

In der untersuchten Patientenkohorte war die Kindheitstraumatisierung weniger ausgeprägt als in vorherigen Studien, die z.B. lediglich die Patienten mit BPS einschlossen, die physisch oder sexuell während der Kindheit traumatisiert wurden (Schmahl et al., 2009; Irle et al., 2005).

Im Gegensatz zu einigen anderen Studien gab es in der vorliegenden Arbeit keine Einschränkungen bezüglich der medikamentösen Therapie.

5.3. Vergleich der HC Volumina zwischen BPS-Patienten und gesunden Probanden

Chronischer Stress, der mit der individuellen Vulnerabilität verbunden ist, führt zu einer pathologischen Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren Achse (Rinne et al., 2002) und zu einer metabolischen Dysregulation mit Strukturschäden im limbischen System (Rodrigues et al., 2009). Die meisten Experten gehen zudem davon aus, dass missbrauchsrelevante Stressfaktoren eine beträchtliche Rolle bei der Entstehung und Persistenz der BPS spielen (Johnson et al., 1999; Goodman et al., 2004). Zu den morphologischen Korrelaten des Stresses wird eine Reduktion des HV diskutiert (McEwen et al., 2008; Pruessner et al., 2010). Somit war eine HV-Reduktion bei BPS-Patienten mindestens theoretisch plausibel.

In der aktuellen Studie wurden keine signifikanten Unterschiede der AVH-Gesamt, -Kopf, -Körper und -Schwanz zwischen den BPS-Patienten und den gesunden Probanden festgestellt. Diese Aussage betrifft auch den Vergleich der RVH-Gesamt, -Kopf, -Körper und -Schwanz. Das überraschende Ergebnis steht in Gegensatz zur bereits etablierter Meinung, dass bei den BPS-Patienten eine Reduktion des gesamten HV in Höhe von 7 bis 23% zu erwarten wäre (Driessen et al., 2000; Tebartz van Elst et al., 2003; Schmahl et al., 2003; Brambilla et al., 2004; Irle et al. 2005; Zetzsche et al. 2007; Weniger et al., 2008; Schmahl et al., 2009; Weniger et al., 2009; Nunes et al., 2009; Sala et al., 2011).

Wahrscheinlich ist der fehlende HV-Unterschied zwischen den BPS-Patienten und der Kontrollgruppe durch die geringere Ausprägung der Volumenreduktion bei den weniger stark betroffenen Patienten unserer Stichprobe zu erklären.

Zusätzlich wurde das Ergebnis durch die höhere Inhomogenität der Stichprobe im Vergleich zu den meisten anderen Studien beeinflusst.

An dieser Stelle sollte noch die Möglichkeit der Rückbildung der HV-Reduktion unter der dauerhaften Einnahme von Antidepressiva erwähnt werden (Sheline et al., 2003; MacQueen et al., 2008; Vermetten et al., 2003; Vythilingam et al., 2004; Frodl et al., 2008, Malykhin et al., 2010; Anacker et al., 2011).

5.4. Determinanten der Volumina-Reduktion der hippocampalen Strukturen

5.4.1. Einfluss des Schweregrades der Borderline-Persönlichkeitsstörung

Die relativ hohe Anzahl der untersuchten Patienten (39 Probanden) erlaubte die Bildung von ausreichend großen Subgruppen innerhalb der Gruppe von BPS-Patienten. Angesichts der oben geschilderten Überlegungen wurde vorerst der Einfluss des BPS-Schweregrades, abgebildet durch die Anzahl der vorhandenen BPS-Kriterien, auf das gesamte HV und das Volumen der einzelnen Hippocampus-Teile untersucht.

Es ließ sich eine signifikante Korrelation zwischen dem beidseitigem RVH-Gesamt und der Anzahl von vorhandenen BPS-Kriterien feststellen. Da die negative Korrelation zwischen dem Alter der Probanden und dem gesamten HV bereits mehrfach berichtet worden war (Pruessner et al., 2001; Malykhin et al., 2008; Rajah und Pruessner 2010),

wurde das Alter der Probanden als Kontrollvariable berücksichtigt. Dabei präsentierte sich eine noch stärkere Korrelation, die die Altersabhängigkeit des HV untermauerte.

Das beidseitige RVH-Gesamt war bei den Patienten mit mindestens 7 vorhandenen DSV-IV Kriterien um 10,4 % kleiner als bei denjenigen, die 5 bis 6 BPS-Kriterien erfüllten, was durchaus vergleichbar mit der Ausprägung der HV-Reduktion ist, die in den letzten Studien bei den schwer betroffenen BPS-Kranken festgestellt wurde (Schmahl et al., 2009; Weniger et al., 2009).

Dabei scheint bei den BPS-Patienten ausschließlich der Hippocampus-Kopf betroffen zu sein (Reduktion des beidseitigen RVH-Kopf um 16,5% ohne erhebliche Seitendifferenz). Dies ist möglicherweise durch die besonders starke funktionelle Verbindung des Hippocampus-Kopfes mit der Amygdala und somit die starke Beteiligung des anterioren Hippocampus an der emotionalen Dysregulation bei BPS zu erklären (Pruessner et al. 2010; Fanselow et al., 2010; Segal et al., 2010). Die Untersuchung der Volumina der grauen Substanz erbrachte ähnliche, aber etwas geringer ausgeprägte Unterschiede (Reduktion des beidseitigen RVGSH-Gesamt um 16,2% ebenfalls ohne erhebliche Seitendifferenz).

5.4.2. Einfluss der Ausprägung der komorbiden Erkrankungen

Es zeigte sich ein Zusammenhang des Schweregrades der depressiven Symptomatik, abgebildet durch BDI-Werte, und dem Hippocampus-Kopf-Volumen (Reduktion des beidseitigen RVH-Kopf um 15,3% ohne erhebliche Seitendifferenz) und in geringerem Ausmaß auf das Hippocampus-Körper-Volumen (Reduktion des beidseitigen RVH-Körper um 7,0%, linksbetont). Wahrscheinlich hängt die Auswirkung von der aktuellen Ausprägung der Depressivität ab, die in der Studie durch die BDI-Werte abgebildet wurde. Allerdings ist der Befund kaum sinnvoll zu interpretieren, da die komorbide aktuelle Major Depression (bei kleiner Fallzahl von n=9) keinen signifikanten Zusammenhang mit den HV zeigte.

Als eine wesentliche Determinante der HV-Reduktion bei BPS-Patienten ließ sich das Vorhandensein einer aktuellen komorbiden PTBS zeigen. Hier sind die Veränderungen der hippocampalen Volumina bei den BPS-Probanden mit gegenwärtiger PTBS stärker ausgeprägt als bei den BPS-Patienten mit lifetime PTBS, was ebenfalls der Schweregrad der Erkrankung als einen wichtigen Einflussfaktor unterstreicht und auf

eine Möglichkeit der Rückbildung der HV-Reduktion nach der klinischen Befundverbesserung hindeutet.

Es zeigte sich eine signifikante Reduktion des beidseitigen RVH-Gesamt bei den BPS-Patienten mit aktueller PTBS im Vergleich zu den BPS-Patienten ohne gegenwärtige PTBS (10,6 % ohne erhebliche Seitendifferenz). Es wurde etwas grössere signifikante Beteiligung der Reduktion des beidseitigen RVH-Körper (10,7 %, linksbetont) erkennbar, die möglicherweise auf gestörte kognitive Verarbeitung bei PTBS hindeutet (Fanselow et al., 2010; Segal et al., 2010).

5.5. Selektive Reduktion des Hippocampus-Kopf-Volumens

Die Kollinearitätsanalyse der BPS-Kohorte mit relativ häufigem gleichzeitigem Auftreten von allen drei Determinanten der hippocampalen Volumenreduktion (Schweregrad der BPS, abgebildet durch die Anzahl der vorhandenen BPS-Kriterien; Schweregrad der Depression, abgebildet durch BDI-Wert; Vorhandensein einer gegenwärtigen PTBS) bei den einzelnen Patienten erbrachte keine Hinweise auf starke Multikollinearität. Die multinominale logistische Regression präsentierte im entsprechenden Modell den BPS-Schweregrad als die stärkste signifikante Determinante der Hippocampus-Kopf-Volumenreduktion.

Auch bei der Untersuchung der Einflussstärke einiger in der Literatur häufig diskutierten Determinanten (lifetime Depression, lifetime PTBS und dauerhafte Medikation mit Antidepressiva) und des BPS-Schweregrades auf die hippocampalen Volumina zeigte sich in der multinominalen logistischen Regression der BPS-Schweregrad als die stärkste signifikante Determinante der Hippocampus-Kopf-Volumenreduktion.

Somit geht eine Hippocampus-Kopf-Volumenreduktion am ehesten mit dem gegenwärtigen Schweregrad der komplexen Psychopathologie bei BPS einher und könnte ggfls. sogar als entsprechender Marker bei Gruppenvergleichen verwendet werden, wenn weitere Studien die Ergebnisse bestätigen. Als die stärkste Determinante der Hippocampus-Körper-Volumenreduktion zeigte sich das Vorhandensein der gegenwärtigen komorbiden PTBS.

Es wurde erstmalig eine partielle HV-Reduktion durch die Verkleinerung des Hippocampus-Kopfes bei den BPS-Patienten festgestellt und mittels der KKVR

untermauert. Die KKVR korreliert signifikant mit der Anzahl der vorhandenen BPS-Kriterien. Die Reduktion der KKVR ist bei den schwer betroffenen BPS-Patienten signifikant und deutlich (beidseits bei den BPS-Patienten mit vorhandenen 7 und mehr BPS-Kriterien mit $1,214 \pm 0,156$ um 12,5 % niedriger als bei den BPS-Patienten mit 5-6 BPS-Kriterien).

Das Vorhandensein von 7 und mehr BPS-Kriterien war in der multinominalen logistischen Regression im Vergleich zur Schwere der depressiven Symptomatik (BDI) und zum Vorhandensein einer gegenwärtigen PTBS die stärkste signifikante Determinante der KKVR-Veränderung. Auch bei der Untersuchung der Einflussstärke des Vorhandenseins von 7 und mehr BPS-Kriterien, der lifetime Depression, lifetime PTBS und dauerhaften Medikation mit Antidepressiva war das Vorhandensein von 7 und mehr BPS-Kriterien die stärkste signifikante Determinante der KKVR-Veränderung. Somit bildet die KKVR-Reduktion den gegenwärtigen BPS-Schweregrad ab und könnte als individueller Marker verwendet werden. Die KKVR ist relativ leicht für einzelne Patienten untersuchbar.

Da bisher keine Studien publiziert wurden, die die entsprechende Relation bei den Patienten mit „reinem“ depressivem Syndrom und „reiner“ PTBS untersucht haben, ist die differentialdiagnostische Rolle der KKVR-Reduktion bei den BPS-Patienten schwierig einzuschätzen. Möglicherweise handelt es sich dabei um BPS-typische Veränderung. Bereits aktuell ist dieser Parameter als ein individueller struktureller Hinweis auf die Erkrankungsschwere im Verlauf gut vorstellbar. Eine Etablierung der KKVR in der Erforschung von HV-Veränderung wäre ratsam.

5.6. Limitationen

Obwohl in Rahmen dieser Studie die Hippocampus-Volumetrie an der bisher größten veröffentlichten Stichprobe von BPS-Patienten durchgeführt wurde, stellte sich die relativ geringe Anzahl der Probanden in den untersuchten Subgruppen als eine entscheidende Limitation dar.

Während dieser Studie wurden keine Instrumente eingesetzt, die Angst-, Zwangs- und andere neurotische Störungen systematisch exploriert und deren Einfluss auf HV dargestellt hätten, da entsprechende Subgruppen nach klinischer Beurteilung viel zu klein ausgefallen wären.

Methodische Einschränkungen, die generell die Hippocampus-Volumetrie mittels MRT in vivo betreffen (limitierte Auflösungs- und Kontrastverhältnisse, Partialvolumeneffekte und Anfälligkeit für Bewegungsartefakte) sind gut bekannt (Tittgemeyer und Cramon 2004). Die manuelle Hippocampus-Volumetrie ist generell für subjektive Fehler des durchführenden Experten empfindlich, diese sind aber bei hoher Test-Retest-Reliabilität systematisch und beeinflussen die Ergebnisse nur geringfügig.

Eine wichtige Limitation liegt in der eingeschränkten Vergleichbarkeit der Studienergebnisse mit den anderen Arbeiten aufgrund der durch die Ausrichtung von paracoronalen Schichten entlang der Hippocampus-Längsachse verursachten Veränderungen in den Hippocampus-Volumetrie-Protokollen.

6. Zusammenfassung

Ziele und Hypothesen

Ziel der vorliegenden Arbeit war, Unterschiede der Volumina des gesamten Hippocampus und seiner Substrukturen (Kopf, Körper und Schwanz) mittels MR-Volumetrie einer angemessen großen Patientengruppe von Patienten mit Borderline-Persönlichkeitsstörungen (BPS) im Vergleich zu gesunden zu untersuchen und Zusammenhänge mit klinischen Merkmalen zu analysieren. Es wurden folgende Hypothesen aufgestellt:

1. Die bereits früher beschriebene Volumenminderung des Hippocampus bei BPS betrifft überwiegend den Kopf, da anteriore Hippocampus stärker an der emotionalen (Dys)Regulation beteiligt ist als andere Substrukturen.
2. Die Reduktion des Volumens des Kopfes ist bei schwerer kranken BPS-Patienten stärker ausgeprägt als bei geringer betroffenen.
3. Die Volumenminderung des Hippocampus bei BPS ist mit komorbiden Erkrankungen (Posttraumatische Belastungsstörung, Depression) assoziiert.

Methodik

Für die Hippocampus-Segmentierung im Rahmen der MR-Volumetrie wurden leicht modifizierte Protokolle von Pruessner und Coautoren (2000) und für die Aufteilung von Hippocampus die Empfehlungen von Malykhin und Mitarbeiter (2007) angewendet. In der Studie wurden gesamtes Hippocampus-Volumen und, erstmalig bei BPS-Patienten, Volumina seines Kopfes, Körpers und Schwanzes bei 39 Patienten mit BPS und 39 gesunden Probanden mittels MR-Volumetrie analysiert.

Ergebnisse und Diskussion

- In der Studie wurden entgegen der Erwartung keine signifikanten Unterschiede der absoluten und relativen Volumina des gesamten Hippocampus und Hippocampus-Teile zwischen den BPS-Patienten und den gesunden Probanden festgestellt. Möglicherweise spielt der vergleichsweise geringe Schweregrad der BPS eine Rolle.
- Es fanden sich signifikante Korrelationen zwischen der Anzahl der vorhandenen BPS-Kriterien nach DSV-IV und dem relativen Volumen des gesamten Hippocampus (beidseits $r=-0,364$, $p=0,025$) und des Kopfes (beidseits $r=-0,453$, $p=0,004$). Das beidseitige Gesamtvolumen war bei den Patienten mit mindestens 7 vorhandenen BPS-

Kriterien um 10,4 % kleiner als bei denjenigen, die 5 bis 6 BPS-Kriterien erfüllten, das des Hippocampus-Kopfes um 16,5%. Für die übrigen Substrukturen zeigten sich keine Unterschiede.

- Eine aktuelle komorbide PTBS war mit einer signifikanten Reduktion des Hippocampusvolumens um 10,6 % assoziiert. Hierbei spielte die Volumenreduktion des Hippocampus-Körpers eine wesentliche Rolle (um 10,7 %). Bei einer komorbiden Depression war der Hippocampus-Körper dagegen nur um 7,0 % reduziert.
- Es zeigte sich ein erheblicher Einfluss der Schwere der aktuellen komorbiden depressiven Symptomatik, abgebildet durch die BDI-Werte, überwiegend auf das Hippocampus-Kopf-Volumen bei BPS-Patienten (Reduktion des Kopfes um 15,3% bei den BPS-Patienten mit BDI-Wert>18) und in geringerem Ausmaß auf das Hippocampus-Körper-Volumen (Reduktion um 7,0%). Eine frühere komorbide Erkrankung wies einen geringeren (PTBS) oder keinen Zusammenhang (Depression) mit dem Volumen des Hippocampus oder seiner Substrukturen auf.
- Mittels der multinominalen logistischen Regression wurde die Einflusstärke der drei festgestellten Determinanten der hippocampalen Volumenreduktion bei den BPS-Patienten (Schweregrad der BPS; Schweregrad der Depression; gegenwärtige PTBS) untersucht. Der BPS-Schweregrad präsentierte sich als die stärkste signifikante Determinante der Hippocampus-Kopf-Volumenreduktion. Somit könnte das Vorhandensein einer Hippocampus-Kopf-Volumenreduktion einen aktuellen Schweregrad der komplexen Psychopathologie bei BPS abbilden. Die gegenwärtige komorbide PTBS zeigte sich als die stärkste signifikante Determinante der Hippocampus-Körper-Volumenreduktion.
- Es wurde erstmalig die Kopf-Körper-Volumen-Relation (KKVR) als individueller Marker untersucht. Es zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen diesem Marker und der Anzahl der vorhandenen BPS-Kriterien. Eine Etablierung der KKVR in der Erforschung der Hippocampus-Volumenänderungen bei anderen psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen erscheint vielversprechend.
- Trotz der größten bisher veröffentlichten Anzahl von BPS-Patienten (39 Personen), bei denen eine Volumetrie der Hippocampusteile durchgeführt wurde, stellte sich die relativ geringe Anzahl der Probanden in den einzelnen Subgruppen als eine wesentliche Limitation dar.

7. Literatur

1. American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. American Psychiatric Press, Washington, DC.
2. Anacker C, Zunszain PA, Cattaneo A, et al. (2011) Antidepressants increase human hippocampal neurogenesis by activating the glucocorticoid receptor. *Mol Psychiatry* 16(7):738-50.
3. Andreasen NC, Cizadlo T, Harris G, et al. (1993) Voxel processing techniques for the antemortem study of neuroanatomy and neuropathology using magnetic resonance imaging. *J Neuropsychol Clin Neurosci* 5:121-130.
4. Andreasen NC, Cohen G, Harris G, et al. (1992) Image processing for the study of brain structure and function: problems and programs. *J Neuropsychol Clin Neurosci* 4:125-133.
5. Andreasen NC, Flashman L, Flaum M, et al. (1994) Regional brain abnormalities in schizophrenia measured with magnetic resonance imaging. *JAMA* 272:1763-1769.
6. Arntz A, van den Hoorn M, Cornelis J, et al. (2003) Reliability and validity of the Borderline Personality Disorder Severity Index. *J Pers Disord* 17(1):45-59.
7. Beck A, Steer RA: Beck Depression Inventory - Manual (1987) The Psychological Corp., San Antonio.
8. Belsley DA, Kuh E, Welsch RE (1980) Regression Diagnostics: Identifying influential data and sources of collinearity. John Wiley, New York.
9. Bernstein DP, Fink L, Handelsman L, et al. (1994) Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect. *Am J Psychiatry* 151(8):1132-6.
10. Boccardi M, Ganzola R, Rossi R, et al. (2010) Abnormal hippocampal shape in offenders with psychopathy. *Hum Brain Mapp* 31(3):438-47.
11. Bohus M, Kleindienst N, Limberger MF, et al. (2009) The short version of the Borderline Symptom List (BSL-23): Development and initial data on psychometric properties. *Psychopathology* 42: 32-39.
12. Bohus M, Limberger MF, Frank U, et al. (2007) Psychometric properties of the Borderline Symptom List (BSL). *Psychopathology* 40:126-32.

13. Bohus M, Schmahl C. (2007) Psychopathologie und Therapie der Borderline-Persönlichkeitsstörung, *Nervenarzt* 78:1069-1081.
14. Bonne O, Vythilingam M, Inagaki M, Wood S, et al. (2008) Reduced posterior hippocampal volume in posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 69(7):1087-91.
15. Brambilla P, Soloff PH, Sala M, et al. (2004) Anatomical MRI study of borderline personality disorder patients. *Psychiatry Res* 131:125-33.
16. Bronen, R.A., Fulbright, R.K., Kim JH, et al. (1995) Regional distribution of MR findings in hippocampal sclerosis. *Am J Neuroradiol* 16: 1193-1200.
17. Chanen AM, Velakoulis D, Carison K, et al. (2008) Orbitofrontal, amygdala and hippocampal volumes in teenagers with first-presentation borderline personality disorder. *Psychiatry Res* 163(2):116-25.
18. Clarkin JF, Dammann G. (2001) Psychometrische Verfahren zur Diagnostik und Therapie der Borderline-Störungen. In: O. Kernberg, B. Dulz, U. Sachsse (Hrsg.) *Handbuch der Borderline-Störung*. Schattauer, Stuttgart. S 125-148.
19. Derogatis LR, Lipman RS, Covi L (1973) SCL-90: an outpatient psychiatric rating scale--preliminary report. *Psychopharmacol Bull* 9(1):13-28.
20. Driessen M, Herrmann J, Stahl K, et al. (2000) Magnetic resonance imaging volumes of the hippocampus and the amygdala in women with borderline personality disorder and early traumatization. *Arch Gen Psychiatry* 57:1115-22.
21. Duvernoy HM, Bourgouin P. (1998) *The human hippocampus: functional anatomy, vascularization and serial sections with MRI*. Springer, Berlin, New York, 2nd completely rev. and expanded ed.
22. Fanselow MS, Dong HW. (2010) Are the caudal and ventral hippocampus functionally distinct structures? *Neuron*. 65(1):7-19.
23. Felmingham K, Williams LM, Whitford TJ, et al. (2009) Duration of posttraumatic stress disorder predicts hippocampal grey matter loss. *Neuroreport* 20(16):1402-6.
24. First MB (1997) *User's guide for the structured clinical interview for DSM-IV axis II personality disorders: SCID-II*. American Psychiatric Press, Washington, DC.
25. Free SL, Bergin PS, Fish DR, et al. (1995) Methods for normalization of

- hippocampal volumes measured with MR. *Am J Neuroradiol* 16(4):637-43.
26. Frodl T, Jäger M, Smajstrlova I, et al. (2008) Effect of hippocampal and amygdala volumes on clinical outcomes in major depression: a 3-year prospective magnetic resonance imaging study. *J Psychiatry Neurosci* 33(5):423-30.
 27. Geuze E, Vermetten E, Bremner JD (2005) MR-based in vivo hippocampal volumetrics: 1. Review of methodologies currently employed. *Mol Psychiatry* 10(2):147-59.
 28. Goodman M, New A, Siever L (2004) Trauma, genes, and the neurobiology of personality disorders. *Ann N Y Acad Sci.* 1032:104-116.
 29. Grant BF, Chou SP, Goldstein RB, et al. (2008) Prevalence, correlates, disability, and komorbidity of DSM-IV borderline personality disorder: results from the Wave 2 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry* 69(4):533-45.
 30. Gunderson JG, Stout RL, McGlashan TH, et al. (2011) Ten-Year Course of Borderline Personality Disorder: Psychopathology and Function From the Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study. *Arch Gen Psychiatry* 68(8):827-37.
 31. Hasboun D, Chantôme M, Zouaoui A, et al. (1996) MR determination of hippocampal volume: comparison of three methods. *Am J Neuroradiol* 17(6):1091-8.
 32. Hautzinger M, Bailer M, Worall H, et al. (1994) Beck-Depressions-Inventar (BDI). *Testhandbuch*, Huber, Bern.
 33. Irle E, Lange C, Sachsse U (2005) Reduced size and abnormal asymmetry of parietal cortex in women with borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 57:173-82.
 34. Johnson JG, Cohen P, Brown J et al. (1999) Childhood maltreatment increases risk for personality disorders during early adulthood. *Arch Gen Psychiatry.* 56(7):600-606.
 35. Konrad C, Ukas T, Nebel C, Arolt V, et al. (2009) Defining the human hippocampus in cerebral magnetic resonance images--an overview of current segmentation protocols. *Neuroimage* 47(4):1185-95.

36. Kronmüller KT, Schröder J, Köhler S, et al. (2009) Hippocampal volume in first episode and recurrent depression. *Psychiatry Res* 174(1):62-6.
37. Kuzniecky RI, Burgard S, Bilir E, et al. (1996) Qualitative MRI segmentation in mesial temporal sclerosis: clinical correlations. *Epilepsia* 37: 433-439.
38. MacQueen GM, Campbell S, McEwen BS, et al. (2003) Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proc Natl Acad Sci USA* 100(3):1387-92.
39. MacQueen GM, Yucel K, Taylor VH, et al. (2008) Posterior hippocampal volumes are associated with remission rates in patients with major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 64(10):880-3.
40. Maller JJ, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB (2007) Hippocampal volumetrics in depression: the importance of the posterior tail. *Hippocampus* 17(11):1023-7.
41. Maller JJ, Réglade-Meslin C, Anstey KJ, et al. (2006) Sex and symmetry differences in hippocampal volumetrics: before and beyond the opening of the crus of the fornix. *Hippocampus* 16(1):80-90.
42. Malykhin NV, Bouchard TP, Camicioli R, Coupland NJ (2008) Aging hippocampus and amygdala. *Neuroreport*. 19(5):543-7.
43. Malykhin NV, Bouchard TP, Ogilvie CJ, et al. (2007) Three-dimensional volumetric analysis and reconstruction of amygdala and hippocampal head, body and tail. *Psychiatry Res*. 155(2):155-65.
44. Malykhin NV, Carter R, Seres P, et al. (2010) Structural changes in the hippocampus in major depressive disorder: contributions of disease and treatment. *J Psychiatry Neurosci* 35(5):337-43.
45. McEwen BS (2008) Central effects of stress hormones in health and disease: Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. *Eur J Pharmacol*. 583(2-3):174-185.
46. Mombour W, Zaudig M, Berger P, et al. (1996) International Personality Disorder Examination (IPDE). ICD-10-Modul, Hogrefe, Göttingen, Deutschsprachige Ausgabe.
47. Moran NF, Lemieux L, Kitchen ND, et al. (2001) Extrahippocampal temporal lobe atrophy in temporal lobe epilepsy and mesial temporal sclerosis. *Brain* 124:167-75.

48. Neumeister A, Wood S, Bonne O, et al. (2005) Reduced hippocampal volume in unmedicated, remitted patients with major depression versus control subjects. *Biol Psychiatry* 57: 935-937.
49. Niemann K, Hammers A, Coenen VA, et al. (2000) Evidence of a smaller left hippocampus and left temporal horn in both patients with first episode schizophrenia and normal control subjects. *Psychiatry Res* 99(2):93-110.
50. Nunes PM, Wenzel A, Borges KT, et al. (2009) Volumes of the hippocampus and amygdala in patients with borderline personality disorder: a meta-analysis. *J Pers Disord* 23(4):333-45.
51. Pantel J, O'Leary DS, Cretsingher K, et al. (2000) A new method for the in vivo volumetric measurement of the human hippocampus with high neuroanatomical accuracy. *Hippocampus* 10(6):752-8.
52. Pruessner JC, Collins DL, Pruessner M, Evans AC (2001) Age and gender predict volume decline in the anterior and posterior hippocampus in early adulthood. *J Neurosci*. 21(1):194-200.
53. Pruessner JC, Dedovic K, Pruessner M, et al. (2010) Stress regulation in the central nervous system: evidence from structural and functional neuroimaging studies in human populations - 2008 Curt Richter Award Winner. *Psychoneuroendocrinology*. 35(1):179-91.
54. Pruessner JC, Li LM, Serles W, et al. (2000) Volumetry of hippocampus and amygdala with high-resolution MRI and three-dimensional analysis software: minimizing the discrepancies between laboratories. *Cereb Cortex* 10(4):433-42.
55. Rajah MN, Kromas M, Han JE, Pruessner JC (2010) Group differences in anterior hippocampal volume and in the retrieval of spatial and temporal context memory in healthy young versus older adults. *Neuropsychologia*. 48(14):4020-30.
56. Rinne T, de Kloet ER, Wouters L et al. (2002) Hyperresponsiveness of hypothalamic-pituitary-adrenal axis to combined dexamethasone/corticotropin-releasing hormone challenge in female borderline personality disorder subjects with a history of sustained childhood abuse. *Biol Psychiatry*. 52(11):1102-1112.
57. Rodrigues E, Wenzel A, Ribeiro MP, et al. (2011) Hippocampal volume in borderline personality disorder with and without komorbid posttraumatic stress

- disorder: A meta-analysis. *Eur Psychiatry* 26(7):452-6.
58. Rodrigues SM, LeDoux JE, Sapolsky RM (2009) The influence of stress hormones on fear circuitry. *Annu Rev Neurosci.* 32:289-313.
59. Rorden C, Brett M (2000) Stereotaxic display of brain lesions. *Behav Neurol* 12(4):191-200.
60. Ruocco AC, Amirthavasagam S, Zakzanis KK (2012) Amygdala and hippocampal volume reductions as candidate endophenotypes for borderline personality disorder: A meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Psychiatry Res.* 201(3):245-52.
61. Sala M, Caverzasi E, Lazzaretti M, et al. (2011) Dorsolateral prefrontal cortex and hippocampus sustain impulsivity and aggressiveness in borderline personality disorder. *J Affect Disord* 131(1-3):417-21.
62. Schmahl CG, Berne K, Krause A, et al. (2009) Hippocampus and amygdala volumes in patients with borderline personality disorder with or without posttraumatic stress disorder. *J Psychiatry Neurosci* 34(4):289-95.
63. Schmahl CG, Vermetten E, Elzinga BM, et al. (2003) Magnetic resonance imaging of hippocampal and amygdala volume in women with childhood abuse and borderline personality disorder. *Psychiatry Res* 122:193-8.
64. Schmahl CG, Vermetten E, Elzinga BM, et al. (2003) Magnetic resonance imaging of hippocampal and amygdala volume in women with childhood abuse and borderline personality disorder. *Psychiatry Res* 122(3):193-8.
65. Segal M, Richter-Levin G, Maggio N. (2010) Stress-induced dynamic routing of hippocampal connectivity: a hypothesis. *Hippocampus.* 20(12):1332-1338.
66. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, et al. (2004) Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage* 23 Suppl 1: 208-19.
67. Smith SM, Zhang Y, Jenkinson M, et al. (2002) Accurate, robust, and automated longitudinal and cross-sectional brain change analysis. *Neuroimage* 17:479-489.
68. Tebartz van Elst L, Hesslinger B, Thiel T, et al. (2003) Frontolimbic brain abnormalities in patients with borderline personality disorder: a volumetric magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 54:163-71.

69. Tittgemeyer M, von Cramon DY (2004) MRT-based morphometry. A current assessment. *Nervenarzt* 75(12):1172-8.
70. Vermetten E, Vythilingam M, Southwick SM, et al. (2003) Long-term treatment with paroxetine increases verbal declarative memory and hippocampal volume in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 54(7):693-702.
71. Vonau MK (2009) Validierung des störungsspezifischen Interviews Borderline Personality Disorder Severity Index - Version IV (BPDSI-IV). Dissertation von der Fakultät für Lebenswissenschaften der Technischen Universität Braunschweig.
72. Vythilingam M, Vermetten E, Anderson GM, et al. (2004) Hippocampal volume, memory, and cortisol status in major depressive disorder: effects of treatment. *Biol Psychiatry* 56(2):101-12.
73. Watson C, Andermann F, Gloor P, et al. (1992) Anatomic basis of amygdaloid and hippocampal volume measurement by magnetic resonance imaging. *Neurology* 42(9):1743-50.
74. Weaver TL, Clum GA. (1993) Early family environments and traumatic experiences associated with borderline personality disorder. *J Consult Clin Psychol* 61(6):1068-75.
75. Weltgesundheitsorganisation (2006) Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10, Kapitel V (F); diagnostische Kriterien für Forschung und Praxis. In: Dilling, H. (Hrsg.). Huber, Bern.
76. Weniger G, Lange C, Sachsse U, et al. (2008) Amygdala and hippocampal volumes and cognition in adult survivors of childhood abuse with dissociative disorders. *Acta Psychiatr Scand* 118:281-90.
77. Weniger G, Lange C, Sachsse U, et al. (2009) Reduced amygdala and hippocampus size in trauma-exposed women with borderline personality disorder and without posttraumatic stress disorder. *J Psychiatry Neurosci* 34(5):383-8.
78. Willard SL, Friedman DP, Henkel CK, et al. (2009) Anterior hippocampal volume is reduced in behaviorally depressed female cynomolgus macaques. *Psychoneuroendocrinology* 34(10):1469-75.
79. Wingefeld K, Rullkoetter N, Mensebach C, et al. (2009) Neural correlates of

- the individual emotional Stroop in borderline personality disorder. *Psychoneuroendocrinology* 34(4):571-586.
80. Wingenfeld K, Spitzer C, Mensebach C, et al. (2010) The German Version of the Childhood Trauma Questionnaire (CTQ): Preliminary Psychometric Properties. *Psychother Psychosom Med Psychol* 60(11):442-450.
 81. Wittchen HU, Zaudig M, Fydrich T. (1997) SKID: Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV; Achse I und II. Hogrefe, Göttingen.
 82. Woermann FG, Barker GJ, Birnie KD, et al. (1998) Regional changes in hippocampal T2 relaxation and volume: a quantitative magnetic resonance imaging study of hippocampal sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65(5):656-64.
 83. Zanarini MC, Vujanovic AA, Parachini EA, et al. (2003) Zanarini Rating Scale for Borderline Personality Disorder (ZAN-BPD): A continuous measure of DSM-IV Borderline psychopathology. *J Pers Disord* 17(3):233-42.
 84. Zanarini MC., Gunderson JG., Frankenburg FR, et al. (1989) The revised Diagnostic Interview for Borderline: Discriminating BPD from other Axis II disorders. *J Pers Disord* 3: 10-18.
 85. Zetsche T, Preuss UW, Frodl T, et al. (2007) Hippocampal volume reduction and history of aggressive behaviour in patients with borderline personality disorder. *Psychiatry Res* 154:157-70.

8. Abkürzungsverzeichnis

AC-PC-Linie	Verbindungsline zwischen der Commissura anterior und der Commissura posterior
AVH	absolutes Volumen des Hippocampus
AVSGH	absolutes Volumen der grauen Substanz des Hippocampus
BDI	Beck Depression Inventar
BPDSI	Borderline Personality Disorder Severity Index
BPS	Borderline-Persönlichkeitsstörung
BSL	Borderline-Symptom-Liste
CA	Cornu ammonis
CTQ	Childhood Trauma Questionnaire
DIB-R	Diagnostic Interview for Borderline Patients - Revised
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
HV	Hippocampus-Volumen (oder kontextuell Hippocampus-Volumina)
ICC	Intraklassenkorrelationskoeffizient
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IPDE	International Personality Disorder Examination
KKVR	Kopf-Körper-Volumen-Relation
MD	Major Depression
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanz-Tomographie
PTBS	posttraumatischer Belastungsstörung
RVH	relatives Volumen des Hippocampus
RVSGH	relatives Volumen der grauen Substanz des Hippocampus
SKID	Strukturierte Klinische Interview für DSM-IV
VIF	Variance Inflation Factor
ZAN-BPD	Zanarini Rating Scale for Borderline Personality Disorder

9. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Martin Driessen für die Vergabe des Themas, die exzellente wissenschaftliche und fachliche Unterstützung und das langjährige vertrauensvolle Arbeitsverhältnis.

Ich bedanke mich herzlich bei Herrn Dr. med. Friedrich Woermann und Herrn Dr. med. Stefan Kreisel für ihre methodologische Expertise und die Bereitschaft, ihre langjährige Erfahrung in der Bildgebung zur Verfügung zu stellen. Ebenfalls großer Dank gebührt den Mitarbeitern der Abteilung für Magnetresonanztomographie der Gesellschaft für Epilepsieforschung e.V., Bielefeld, die mich sehr freundlich und positiv aufgenommen haben.

Ich bedanke mich herzlich bei Herrn PD Dr. rer. nat. Thomas Beblo für seine konstruktive Kritik und Hilfestellung bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse. Diese Dissertation ist nur durch die Unterstützung aller Mitarbeiter der Abteilung für Forschung, Qualitätssicherung und Dokumentation der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie in Bethel, Bielefeld, möglich geworden. Sie haben das höchste Lob für ihre Hilfsbereitschaft und Freundlichkeit verdient.

Mein herzlicher Dank gebührt Frau Dr. med. Juliane Franz für die sorgfältige freundschaftliche Korrektur der vorliegenden Arbeit.

Des Weiteren bedanke ich mich herzlich bei Herrn Professor Dr. med. Volker Arolt für seine höchstkompetente Begutachtung meiner Arbeit und seine Unterstützung meiner Promotion in der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster.

Ohne die Hilfe meiner Familie wäre die Realisierung dieses Projektes nicht möglich gewesen. An dieser Stelle danke ich nochmals von Herzen meiner Mutter, weil sie mich dabei wie immer in allen meinen Initiativen bedingungslos mit voller Energie unterstützt hat und nie auch nur den geringsten Zweifel hatte, dass ich es schaffen werde.

Anhang A. Tabellen.

Tabelle 14-1. Vergleich der Einflussstärke des Vorhandenseins von 7 und mehr BPS-Kriterien, BDI>18 und PTBS derzeit auf die Veränderung der relativen Hippocampus-Volumina-Gesamt, -Kopf und -Körper bei BPS-Patienten

Multinomiale logistische Regression mit Alter als Kovariate.

Relatives Volumen des gesamten Hippocampus beidseits

Informationen zur Modellanpassung					Pseudo-R-Quadrat	
Modell	-2 Log-Likelihood	Likelihood-Quotienten-Tests			Cox und Snell	Nagelkerke
		Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Signifikanz		
Nur konstanter Term	101,496				,536	,572
Endgültig	71,556	29,941	12	,003*	,278	

Likelihood-Quotienten-Tests					
Effekt	-2 Log-Likelihood für reduziertes Modell	Likelihood-Quotienten-Tests			
		Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Signifikanz	
Konstanter Term		71,556	,000	0	.
Alter		84,750	13,194	3	,004
≥7 BPS-Kriterien		74,262	2,707	3	,439
BDI>18		77,189	5,634	3	,131
PTBS derzeit		75,422	3,867	3	,276

Relatives Volumen des hippocampalen Kopfes beidseits

Informationen zur Modellanpassung					Pseudo-R-Quadrat	
Modell	-2 Log-Likelihood	Likelihood-Quotienten-Tests			Cox und Snell	Nagelkerke
		Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Signifikanz		
Nur konstanter Term	101,114				,556	,594
Endgültig	69,419	31,695	12	,002	,295	

Likelihood-Quotienten-Tests					
Effekt	-2 Log-Likelihood für reduziertes Modell	Likelihood-Quotienten-Tests			
		Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Signifikanz	
Konstanter Term		69,419	,000	0	.
Alter		78,856	9,437	3	,024
≥7 BPS-Kriterien		77,643*	8,224	3	,042*
BDI>18		75,973	6,555	3	,088
PTBS derzeit		70,936	1,517	3	,678

Relatives Volumen des hippocampalen Körpers beidseits

Informationen zur Modellanpassung					Pseudo-R-Quadrat	
Modell	-2 Log-Likelihood	Likelihood-Quotienten-Tests			Cox und Snell	Nagelkerke
		Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Signifikanz		
Nur konstanter Term	98,071				,655	,702
Endgültig	56,568	41,503	12	,000	,392	

Likelihood-Quotienten-Tests					
Effekt	-2 Log-Likelihood für reduziertes Modell	Likelihood-Quotienten-Tests			
		Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Signifikanz	
Konstanter Term		56,568	,000	0	.
Alter		81,084	24,516	3	,000
≥7 BPS-Kriterien		65,352*	8,784	3	,032*
BDI>18		64,018	7,450	3	,059
PTBS derzeit		78,968*	22,400	3	,000*

Tabelle 14-2. Vergleich der Einflussstärke des Vorhandenseins von 7 und mehr BPS-Kriterien, BDI>18 und PTBS derzeit auf die Veränderung der relativen Hippocampus-Volumina-Schwanz und Kopf-Körper-Volumen-Relation bei den BPS-Patienten. Multinominale logistische Regression mit Alter als Covariate.

Relatives Volumen des hippocampalen Schwanzes beidseits

Informationen zur Modellanpassung					Pseudo-R-Quadrat	
Modell	-2 Log-Likelihood	Likelihood-Quotienten-Tests			Cox und Snell	Nagelkerke
		Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Signifikanz		
Nur konstanter Term	101,274				,222	,238
Endgültig	91,460	9,814	12	,632	,091	

Likelihood-Quotienten-Tests					
Effekt	-2 Log-Likelihood für reduziertes Modell	Likelihood-Quotienten-Tests			
		Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Signifikanz	
Konstanter Term		91,460	,000	0	.
Alter		93,931	2,471	3	,481
≥7 BPS-Kriterien		94,755	3,295	3	,348
BDI>18		95,535	4,075	3	,253
PTSB derzeit		92,153	,693	3	,875

Kopf-Körper-Volumen-Relation

Informationen zur Modellanpassung					Pseudo-R-Quadrat	
Modell	-2 Log-Likelihood	Likelihood-Quotienten-Tests			Cox und Snell	Nagelkerke
		Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Signifikanz		
Nur konstanter Term	101,496				,427	,456
Endgültig	79,775	21,722	12	,041	,201	

Likelihood-Quotienten-Tests					
Effekt	-2 Log-Likelihood für reduziertes Modell	Likelihood-Quotienten-Tests			
		Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Signifikanz	
Konstanter Term		79,775	,000	0	.
Alter		85,821	6,047	3	,109
≥7 BPS-Kriterien		94,277*	14,503	3	,002*
BDI>18		82,040	2,265	3	,519
PTSB derzeit		85,540	5,766	3	,124