

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie III der Universität Ulm  
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Dr. phil. M. Spitzer

**Periphere repetitive Magnetstimulation als kontrollierte  
Schmerzreizinduktion zur Charakterisierung von  
Schmerzwahrnehmung in gesunden Kontrollprobanden,  
Patienten mit Borderline-Persönlichkeitsstörung und  
depressiven Patienten**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen Fakultät der  
Universität Ulm

Eingereicht von  
Maren Sophie Braun  
geboren in Herrenberg  
Vorgelegt 2016

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Amtierender Dekan: Professor Dr. T. Wirth

1. Berichterstatter: apl. Professor Dr. C. Schönfeldt Lecuona

2. Berichterstatter: Professor Dr. P. Plener

Tag der Promotion: 20.10.2017

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>III</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Schmerz und Schmerzwahrnehmung.....</b>	<b>1</b>
1.1.1 Methoden zur Schmerzinduktion und Schmerzmessung.....	2
1.1.2 Das Schmerzerlebnis beeinflussende Faktoren.....	6
<b>1.2 Depression und Schmerz.....</b>	<b>7</b>
<b>1.3 Borderline-Persönlichkeitsstörung und Schmerz.....</b>	<b>9</b>
<b>1.4 Transkranielle Magnetstimulation (TMS).....</b>	<b>10</b>
1.4.1 TMS bei Patienten mit depressiver Störung.....	11
1.4.2 TMS bei Patienten mit Borderline-Persönlichkeitsstörung.....	12
1.4.3 Repetitive periphere Magnetstimulation (rPMS).....	12
<b>1.5 Fragestellung.....</b>	<b>13</b>
<b>2 Material und Methodik.....</b>	<b>14</b>
<b>2.1 Patientenauswahl und Beschreibung der Stichprobe.....</b>	<b>14</b>
2.1.1 Patientinnen mit depressiver Störung.....	14
2.1.2 Patientinnen mit Borderline-Persönlichkeitsstörung.....	14
2.1.3 Kontrollen.....	15
<b>2.2 Studiendesign.....</b>	<b>15</b>
2.2.1 Verwendete Messinstrumente.....	16
2.2.2 Schmerzprovokation mit rPMS .....	18
<b>2.3 Statistik.....</b>	<b>19</b>
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>21</b>
<b>3.1 Schmerzschwelle.....</b>	<b>21</b>
<b>3.2 Depressionsskalen: BDI, HAMD, MADRS.....</b>	<b>24</b>

<b>3.3</b>	<b>SAM-Ratings (3 Skalen: Pain, Valenz, Arousal)</b> .....	<b>26</b>
<b>3.4</b>	<b>Korrelationsanalysen zwischen Skala1 (Pain) und Skala 2 (Valenz)</b> .....	<b>40</b>
<b>3.5</b>	<b>Innere Spannung</b> .....	<b>40</b>
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>42</b>
<b>4.1</b>	<b>Ergebnisdiskussion</b> .....	<b>42</b>
4.1.1	Schmerzschwelle.....	42
4.1.2	Depressionsskalen: BDI, HAMD, MADRS und Schmerzschwelle im Verlauf.....	45
4.1.3	SAM-Ratings (3 Skalen: Pain, Valenz, Arousal).....	47
4.1.4	Korrelationsanalysen zwischen den Skalen 1 (Pain) und 2 (Valenz).....	53
4.1.5	Innere Spannung.....	54
<b>4.2</b>	<b>Methodendiskussion</b> .....	<b>55</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>57</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>59</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ACC	Anteriorer cingulärer Cortex/Anteriorer Gyrus cinguli
BDI	Beck Depression Inventory
BPD	Borderline-Persönlichkeitsstörung
df	Freiheitsgrade
DLPFC	Dorsolateraler präfrontaler Kortex
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition
DSS-akut	Dissociative State Scale
EEG	Elektroenzephalographie
EKT	Elektrokrampftherapie
F	F-Wert (F-verteilte Testprüfgröße der Varianzanalyse)
fMRI	Funktionelle Magnetresonanztomographie
HAMD	Hamilton Depression Scale
ITI	Inter-train interval
LEP	Laser-evozierte Hirnpotenziale
M	Mittelwert
MADRS	Montgomery Asberg Depression Scale
MOUSI	Modifiziertes Ottawa/ Ulm Selbstverletzungs- Inventar
NSSI	Nonsuicidal self-injury
OSI	Ottawa Self-injury Inventory
rPMS	Repetitive periphere Magnetstimulation
rTMS	Repetitive transkranielle Magnetstimulation
p	Signifikanzniveau
PT	Pain Threshold/Schmerzschwelle
PTSD	Posttraumatische Belastungsstörung
SAM	Self-assessment manikins
t	t-Wert (Testprüfgröße des t-Tests)
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
T1	Messzeitpunkt 1
T2	Messzeitpunkt 2
T3	Messzeitpunkt 3
ZNS	Zentrales Nervensystem

# 1 Einleitung

## 1.1 Schmerz und Schmerzwahrnehmung

Fast alle Menschen kennen das Gefühl von Schmerzen. Es sind unangenehme Empfindungen, die für uns selbstverständlich zum Leben dazugehören. Obwohl unangenehm, beinhalten sie eine zentrale Warn- und Alarmfunktion und sind somit existentiell wichtig für uns. Gerade ein Akutschmerz signalisiert dem Körper Gefahren und Läsionen, wie beispielsweise Verbrennungen, Stiche oder Entzündungen, die es zu vermeiden bzw. zu schonen gilt. Nur sehr wenige Menschen können kaum bzw. keine Schmerzen spüren (kongenitale Analgesie). Diese Menschen haben eine schwere Störung, da ihnen eine der wichtigsten Gefahrensensoren des menschlichen Körpers fehlt [36].

Damit wir auf Schmerz reagieren können, werden die im zentralen Nervensystem (ZNS) aus der Peripherie ankommenden, nozizeptiven Afferenzen über das Hinterhorn des Rückenmarks weiter in den Thalamus geleitet. Von dort werden die Impulse an die sensible Großhirnrinde weitergegeben, die unter anderem für die bewusste Schmerzwahrnehmung zuständig ist. Die menschliche Schmerzverarbeitung und -beurteilung ist unterteilt in sechs Komponenten: Die (1) motorische Komponente, zu ihr gehören z.B. Reflexe, dient dazu das betroffene Körperteil aus der Gefahrenzone zu bringen. Die (2) vegetative Komponente führt zu einer Beschleunigung der Herzfrequenz, Mydriasis der Pupillen und Schweißausbruch. Für die Bewertung von Lokalisation, Reizstärke und -dauer ist die (3) sensorisch-diskriminative Komponente zuständig. Sie unterscheidet außerdem die Art des Schmerzreizes (z.B. Schlag, Stich, Hitze, Quetschung). Anatomisches Korrelat dafür, ist das spinothalamische System mit seinen Projektionen, die von den lateralen Thalamuskernen zum ersten und zweiten somatosensorischen Kortex ziehen [84]. Die (4) kognitive Komponente sorgt dafür, dass wir einen Schmerzreiz anhand bereits gemachter Erfahrungen bewerten sowie anhand der subjektiven Stimmung und Erwartung einordnen. Außerdem kommt es durch die (5) affektive Komponente zu einer emotionalen Bewertung der Schmerzinformation. Sie führt dazu, dass wir einen Schmerz als bedrohlich oder unangenehm wahrnehmen, aber auch als lustvoll oder angenehm beschreiben. Diese affektive Bewertung findet vor allem im limbischen System,

der Inselregion und im anterioren Gyrus cinguli, auch anteriorer cingulärer Cortex (ACC) genannt, statt, die ihre Reize von den medialen Thalamuskernen bekommen [14,84]. Als letztes führt die (6) psychomotorische Komponente zu einer entsprechenden schmerzassoziierten Mimik oder Lautäußerung. Ebenfalls wichtige Strukturen sind beispielsweise das periaquäduktale Grau und die von dort absteigenden schmerzhemmenden Bahnen, als deren wichtigste Neurotransmitter Adrenalin und Serotonin identifiziert werden konnten [6].

Bei psychischen Erkrankungen sind Schmerzwahrnehmung und -empfindung oftmals verändert. Patienten mit Depressionen leiden oft unter chronischen Schmerzen [26], während bei Patienten mit Borderline-Persönlichkeitsstörung (BPD) das Schmerzempfinden während der Selbstverletzung phasenweise vermindert oder sogar aufgehoben [56] ist. Die Mechanismen, die der veränderten Schmerzwahrnehmung bei manchen psychischen Erkrankungen zugrunde liegen, sind bisher nur wenig verstanden und geben Anlass zu meiner Arbeit.

#### 1.1.1 Methoden zur Schmerzinduktion und Schmerzmessung

Voraussetzung für die experimentelle Erforschung von Schmerzwahrnehmung ist die Erzeugung eines gut kontrollierbaren, akuten Schmerzes, anhand dessen man die individuelle, eventuell veränderte Schmerzreaktion zu beurteilen versucht. Dafür sind sowohl eine geeignete Methode der Schmerzinduktion, als auch geeignete Messinstrumente zur Erfassung der unterschiedlichen Schmerzkomponenten essentiell. Bei der Evaluierung der Schmerzreaktion helfen unterschiedliche Parameter, wie (1) Reizempfindungsschwelle (niedrigster Reizstimulus, den der Proband überhaupt wahrnimmt), (2) Schmerzempfindungsschwelle (oder auch Schmerzschwelle/ engl. pain threshold/ PT; niedrigster Reizstimulus, der als schmerzhaft empfunden wird) und (3) Schmerztoleranz (Dauer zwischen Schmerzempfindungsschwelle und Abbruch der Messung durch den Probanden). Über die Jahre haben sich unterschiedliche Methoden Schmerzen zu induzieren, etabliert. Die Wichtigsten werden im Folgenden kurz vorgestellt:

#### 1.1.1.1 Cold-Pressor-Test (Kälte-Schmerz)

Beim Cold-Pressor-Test wird die Hand (oder eine andere Gliedmaße) des Probanden bis zum Gelenk in Eiswasser getaucht. Es wird die Zeit gemessen, bis der Proband einen Schmerz angibt (Schmerzschwelle) oder es nicht mehr aushält und die Hand aus dem Eiswasser zieht (Schmerztoleranz). Vorteil dieser Testmethode ist die einfache Durchführbarkeit. Nachteile bestehen darin, dass bereits kleine Veränderungen der Temperatur große Ergebnisunterschiede verursachen. Die Ergebnisse sind nur dann reliabel und vergleichbar, wenn präzise auf eine konstante Temperatur geachtet wird sowie das Wasser nicht z.B. durch das Eintauchen der Hand erwärmt wird [64,92]. Es besteht daher Bedarf nach einheitlichen Richtlinien, die bisher nur für die Anwendung des Cold-Pressor-Tests bei Kindern bestehen [95]. Außerdem ist die Mehrfachmessung langwierig, da es einige Zeit braucht, bis die Blutzirkulation in der kalten Gliedmaße nach einer Messung wieder vollständig hergestellt ist und somit wieder Baseline-Bedingungen hergestellt sind [60].

#### 1.1.1.2 Submaximal-effort Tourniquet Technique (Ischämie-Schmerz)

Dies ist eine häufig verwendete Methode, wenn man tiefen somatischen Schmerz experimentell erzeugen möchte. Dabei wird beispielsweise mit einer Blutdruckmanschette der Blutfluss im Arm abgedrückt, während der Proband mit der Hand muskuläre Arbeit, z.B. einen Ball kneten, verrichtet. Durch die entstehende Unterversorgung des Armes führt dies nach einigen Minuten zu Schmerzen. Diese Methode hat eine gute Validität und Reliabilität [35] und ist außerdem einfach und günstig durchzuführen. Neben Schmerzen kann es allerdings auch zu blauen Verfärbungen kommen, die den Teilnehmer stark beunruhigen können, falls man den Arm nur unzureichend mit einem Tuch bedeckt. Ein weiterer Nachteil ist, dass es bei den Probanden zu großen interindividuellen Unterschieden in der Schmerzwahrnehmung kommen kann. Manche Teilnehmer verspüren nach 20 Minuten stärkste Schmerzen, während hingegen andere lediglich den Druck des Stauschlauches und ein Kältegefühl angeben [92].



#### 1.1.1.3 Elektrische Reize

Hierbei werden elektrische Stimuli über Hautelektroden appliziert. Die Rezeptoren werden dabei umgangen und die Nervenfasern direkt stimuliert. Als Vorteil dieser Methode ist aufzuführen, dass Intensität und Dauer der Stimuli gut kontrollierbar und dadurch sehr reliabel sind [60]. Nachteilig ist jedoch, dass es zur Erregung aller Afferenzen kommt und damit die Möglichkeit einer elektrischen Überlagerung des Stromflusses besteht [60]. Dazu kommt eine mögliche Angst der Probanden gegenüber Elektroschocks, die die Schmerzwahrnehmung verändern kann [92].

#### 1.1.1.4 Mechanische Reize

Diese Stimulierungsmethoden umfassen beispielsweise Druck, Nadelstiche, Quetschungen oder Druck mit stumpfen Borsten. Da es aufgrund von Gewebeeigenschaften schwierig ist die Reize ausreichend zu steuern, es dadurch leicht zu Sensibilisierungen kommen kann und auch Reizlokalisation und Dauer sich stark unterscheiden können, wird diese Methode nicht besonders häufig verwendet. Laut einer Untersuchung, die sich u.a. auf Handwerker von 1993 bezieht, werden häufig sowohl Mechano- als auch Nozizeptoren aktiviert, weshalb mechanische Reize sehr unspezifisch sein können [45]. Ein weiterer Versuchsaufbau beinhaltet einen mechanischen Schmerzsimulator basierend auf der Forgione- und Barber-Methode. Dabei wird die Schmerzwahrnehmung unter Hypnose untersucht. Der Methode, bei der auf das Nagelbett des fixierten Fingers Druck ausgeübt wird, kann eine gute interne Validität attestiert werden. Aufgrund der kleinen Gruppengröße ist jedoch keine Aussage zur Reliabilität möglich [92].

#### 1.1.1.5 Hitzeschmerz

Ähnlich wie Kältereize durch Eis können Hitzestimuli durch heißes Wasser appliziert werden. Zudem besteht die Möglichkeit durch Strahlungshitze (Radiant Heat), bei der z.B. Glühbirnenlicht auf ein definiertes Hautareal gebündelt wird, durch Laser oder mit Hilfe einer Kontaktthermode zu stimulieren. Bei der Lasermethode kann beispielsweise ein Infrarot Thulium-YAG-Laser verwendet werden, der bei einer Energieleistung von 510 mJ als relativ sicher gilt und keine Verbrennungswunden hervorrufen sollte [85]. Wird die Energiemenge allerdings

überschritten, oder der Laser zu lange auf ein und dasselbe Hautareal gerichtet, kann es zu Verbrennungen der Haut kommen [60].

#### 1.1.1.6 Chemische Schmerzstimulation

Bei der chemischen Schmerzstimulation wird z.B. Kantharidin über Nacht auf die Haut aufgetragen. Dies führt an dieser Stelle zu einer schmerzhaften Blasenbildung der Haut. Am nächsten Tag wird die Blase aufgeschnitten und die sensibilisierte Haut mit einer chemischen Substanz in Berührung gebracht [60]. Diese Methode ist ethisch äußerst fragwürdig, da der Proband gezielt verletzt wird, weshalb sie heutzutage kaum noch im Einsatz ist.

#### 1.1.1.7 Thermal Grill Illusion

Boettger et al. beschreiben 2011 die Methode der Thermal Grill Illusion als eine Apparatur mit abwechselnd warmen und kalten Stäben, die die Haut berühren. Das erste Mal wurde diese Methode 1896 eingeführt und hat sich seither in der Schmerzforschung etabliert. Die Kombination von warmen und kalten Stimuli führt zu brennenden Schmerzempfindungen obwohl die stimulierenden Temperaturen der einzelnen Stäbe weder die Schwelle des Hitze- bzw. Kälteschmerzes überschreiten. Es ist bis heute nicht vollständig geklärt, an welcher Stelle in der sensorischen Verarbeitung die schmerzhaft empfundene Empfindung generiert wird, jedoch hat diese Methode, wie andere Illusionen und Täuschungen auch, das Potenzial, zugrunde liegende Mechanismen aufzudecken und zu erklären [17].

Im Jahre 1994 stellten Janal und Glusman die Schwierigkeit fest, unterschiedliche Methoden der experimentellen Schmerzinduktion miteinander zu vergleichen. Sie postulierten, dass unterschiedliche Testverfahren häufig unterschiedliche Ergebnisse erbringen und es daher am sinnvollsten wäre, Schmerz immer mit mehreren Verfahren zu erfassen [41]. Dies ist in der Realität jedoch sehr aufwändig und eine Zumutung für die Probanden.

### 1.1.2 Das Schmerzerlebnis beeinflussende Faktoren

Das subjektive Schmerzerleben ist immer auch Ausdruck der momentanen Situation und Begebenheiten. Es wird sowohl durch unterschiedliche physiologische und psychologische Prozesse, als auch durch soziale Situationen und Emotionen hervorgerufen und beeinflusst.

So sorgen bereits unterschiedliche *Tageszeiten* für eine unterschiedliche Schmerzwahrnehmung. Wie Maurischat beschreibt, wurde schon 1974 von Procacci und Corte herausgefunden, dass es einen zirkadianen Rhythmus für Hitzeschmerz gibt [60].

Auch das *Geschlecht* spielt eine Rolle: Männer haben zwar bei elektrischen Reizen eine höhere Schmerzschwelle, dies konnte jedoch für Hitzeschmerz nicht nachgewiesen werden [50]. Laut Riley und Kollegen (in [9]) reagieren Frauen auf experimentellen Schmerz stärker als Männer. Ähnliches publizierte bereits Fillingim, der von vermehrten Schmerzäußerungen bei Frauen im Vergleich zu Männern berichtete [32]. *Schwangerschaft* kann die Schmerzschwelle und -toleranz ebenfalls verändern. So geben Frauen in den letzten beiden Schwangerschaftswochen, im Vergleich zu nicht-schwangeren Frauen, Reize eher als schmerzhaft an [23,37]. Außerdem schwankt beim weiblichen Geschlecht die Diskriminierungsfähigkeit abhängig von *Menstruationszyklus* und Einnahme von *Kontrazeptiva* [60,83]. Andere *Medikamente*, vor allem Antidepressiva, wie z.B. Trizyklika oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer sind ebenfalls dafür bekannt, die Schmerzwahrnehmung zu beeinflussen und werden aus diesem Grund in der Schmerztherapie eingesetzt [62].

Ein weiterer, sehr wichtiger Aspekt sind *Persönlichkeitseigenschaften* und *Emotionen*, wobei man z.B. Angst als akute Alarmreaktion von der Ängstlichkeit als Charaktereigenschaft unterscheiden muss: Wie in einer Studie differenziert wurde, führt Angst zu einer Reduktion des Schmerzempfindens, während Ängstlichkeit dahingegen zu einer Sensibilisierung und schnelleren Schmerzreaktion führt [79]. Zudem wird die Schmerzwahrnehmung durch bestimmte *Krankheiten* und *aktuelle Begebenheiten* wie Depressionen, Schizophrenie, Persönlichkeitsstörungen, Sucht- oder Essstörungen sowie Erregung oder Unsicherheit verändert [6,9,49].

## 1.2 Depression und Schmerz

Depressionen gehören zum großen Formenkreis der affektiven Störungen und nehmen unter diesen den größten Anteil ein. Mit einer Ein-Jahres-Prävalenz von etwa 1% in Deutschland bzw. – je nach Untersuchung – einer Lebenszeitprävalenz von bis zu 16 %, gehören Depressionen zu den häufigsten psychiatrischen Erkrankungen in Deutschland. Bei Patienten mit körperlichen Erkrankungen liegt die Lebenszeitprävalenz sogar bei bis zu 42% [53]. Kulturunabhängig sind Frauen etwa doppelt so häufig betroffen wie Männer. Die enorme Bedeutung dieser Erkrankung für unsere Gesellschaft ergibt sich aus den sozialen und wirtschaftlichen Folgen: Gemeinsam mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen führen Depressionen das Ranking der mit Beeinträchtigung gelebten Krankheitsjahre (disability adjusted life years, DALYs) an und sind zunehmend Grund für Krankschreibungen und Frühberentungen [59,68].

Bei Patienten mit Depressionen nehmen Schmerzen eine sehr zentrale Rolle ein: Einerseits berichten depressive Patienten häufiger über chronische Schmerzen, andererseits finden sich bei Patienten mit chronischen Schmerzbeschwerden öfters depressive Symptome [1,7,30,52]. Bezogen auf die kanadische Bevölkerung leidet in der schmerzfreien Bevölkerung nur ein Anteil von 5,9% an einer Major Depression, während der Anteil von Patienten mit chronischen Rückenschmerzen und einer Major Depression 19,8% beträgt [26]. In derselben Untersuchung konnte ein linearer Zusammenhang zwischen Major Depression und Schmerzschweregrad nachgewiesen werden. Aus diesem Grund werden chronische Rückenschmerzen heutzutage oft als Anzeichen einer Depression betrachtet [26].

Garvey und Kollegen (in [30]) beschreiben, dass depressive Patienten in Phasen der Depression stärkere Kopfschmerzen angeben als Kontrollprobanden, während dies in Phasen, in denen sie nicht akut depressiv sind nicht der Fall ist. Dieses Ergebnis passt auch zu einer großen Querschnittsstudie über weite Teile Europas mit 21.425 Teilnehmern, bei der die Autoren herausfanden, dass 29% der Rekruten ohne Depression von schmerzhaften Symptomen berichten, während es 50% der Teilnehmer mit einer depressiven Episode sind [27] – die Rekruten mit einer depressiven Episode leiden also deutlich häufiger zusätzlich unter

schmerzhaften Symptomen. Häufig beschreiben depressive Patienten neben den chronischen Rückenschmerzen auch unspezifische Abdominal- oder Muskelschmerzen [10]. Die Ursachen der veränderten Schmerzwahrnehmung sind noch nicht sicher geklärt, Studien lassen jedoch die Vermutung zu, dass die Gründe am ehesten in einer veränderten affektiven Komponente der Schmerzverarbeitung liegen, da es mehrere Hinweise auf eine intakte sensorisch-diskriminative Komponente gibt. Dazu gehören die unveränderte Reizwahrnehmung von Kälte, Wärme und Vibration [15]. Auch anhand des zerebralen Blutflusses kann gezeigt werden, dass vor einer Therapie mit Antidepressiva Schmerz bei depressiven Patienten vor allem mit der affektiven und kognitiven Komponente verknüpft ist, danach jedoch nur noch mit der kognitiven [38].

In den letzten Jahren hat die Forschung über die Schmerzwahrnehmung von depressiven Menschen deutlich zugenommen. Nachdem es in den ersten Jahren dieser Forschung sehr unterschiedliche Ergebnisse gab und einige Gruppen postulierten, dass die Patienten eine niedrigere oder unveränderte Schmerzschwelle haben [46,93], geht man mittlerweile von einer erhöhten Schmerzschwelle für experimentellen Schmerz bei Depressiven aus [1,10,15,16,49,51]. Dies konnte 2003 in einer Metaanalyse bestätigt werden [28]. In einer später veröffentlichten Untersuchung wurde jedoch gezeigt, dass die Schmerzschwelle bei Depressiven abhängig von der Art des Reizes ist. Bei elektrischen und thermischen Stimuli ist sie erhöht, während sie sich bei ischämischen Schmerzen erniedrigt zeigt [7]. Die erniedrigte Schmerzschwelle bei ischämischen Schmerzen bestätigte sich auch in einer nachfolgenden Studie [10] und bei anderen Formen der Depression [76]. Schwier und Kliem erwähnen, dass die Schmerzschwelle nicht nur abhängig von der Messmethode ist, sondern es auch innerhalb einer Messart zu Unterschieden kommen kann. So kommt es beispielsweise besonders beim Cold-Pressor-Test zu sehr inhomogenen Ergebnissen [89]. Um zu erfahren, ob die erhöhte Schmerzschwelle sich wieder normalisiert wenn die Patienten eine Therapie erfahren, maß eine Forschungsgruppe um Bär die Schmerzempfindung bei Depressiven vor, während und nach einer Duloxetine-Therapie über einen Zeitraum von sechs Wochen. Auch sie kommen zu dem Ergebnis, dass die Schmerzschwelle abhängig von den

Reizstimuli verändert ist und stützen damit ihre eigene Studie aus dem Jahr 2005 [10]. Außerdem stellen sie nach sechs Wochen Therapie tatsächlich eine Normalisierung der Schmerzschwelle bezüglich somatischer, jedoch keine Veränderung bei ischämischen Schmerzen fest.

### **1.3 Borderline-Persönlichkeitsstörung und Schmerz**

Die Borderline-Persönlichkeitsstörung (BPD) gehört zu den häufigsten Persönlichkeitsstörungen und wird mit einer Prävalenz von 1-2% in der Bevölkerung angegeben, wobei man in psychiatrischen Krankenhäusern von einer Häufigkeit von 15% ausgeht. Frauen sind deutlich häufiger betroffen und nehmen einen Anteil von etwa 70% ein. Nicht zuletzt wegen dieser Häufigkeit spielt die BPD eine wichtige Rolle in unserer Gesellschaft, was dazu führt, dass etwa 15% des Gesamtbudgets für psychiatrische Erkrankungen für die Therapie der BPD ausgegeben wird. Weiterhin auffallend bei der Erkrankung ist ein stark erhöhtes Lebenszeitrisiko für Suizid von 10%, was deutlich über dem der Normalbevölkerung liegt [87].

Ein sehr häufiges Symptom bei Patienten mit BPD ist die Selbstverletzung ohne suizidale Absicht (nonsuicidal self-injury, NSSI). Sie tritt bei etwa 70-80% der BPD-Patienten auf [18,31] und zeigt sich oft in Form von sich schneiden, schlagen, verbrennen, kratzen, Knochenbrechen oder Kopf an die Wand schlagen [5,63]. Laut einer Studie von Mühlkamp aus dem Jahre 2012, in der mehrere Studien aus den Jahren 2005 bis 2011 genauer betrachtet werden, gibt es nur wenige reliable Studien zur Prävalenz von NSSI. Eine davon ist von Klonsky und seinem Team, der 2011 zeigte, dass sich 5,9% der erwachsenen US-Bürger in ihrem Leben schon einmal absichtlich selbst verletzt haben. Diese Werte unterscheiden sich nur geringfügig von vorangegangenen epidemiologischen Erhebungen in den USA, die einen Wert von 4% angeben [66]. Häufig tritt NSSI erstmals im Jugendalter auf, wobei die Prävalenz bei etwa 13-23% liegt [5,77]. Mädchen verletzen sich prozentual häufiger als Jungen (64% vs. 36%) [80]. Eine Untersuchung in Schweden ergibt sogar, dass 35,6% der Jugendlichen zwischen 15-17 Jahren sich mindestens einmal im vorangegangenen Jahr selbst verletzt haben

[98]. Insgesamt ist aber zu beobachten, dass die durchschnittliche Häufigkeit von NSSI in den letzten fünf Jahren bei Jugendlichen verhältnismäßig konstant geblieben ist und die Prävalenzen auch in unterschiedlichen Ländern vergleichbar sind [66]. Zetterqvist postuliert 2013 außerdem, dass die Jugendlichen der Gruppe mit NSSI signifikant häufiger rauchen oder andere Drogen einnehmen. Ebenfalls signifikant häufiger treten bei diesen Jugendlichen Ängstlichkeit und depressive Symptome [80] sowie ein erhöhtes Suizidrisiko [63] auf. 2005 konnte gezeigt werden, dass der Großteil der BPD-Patienten zur Zeit der Selbstverletzung keinen Schmerz verspürt [71]. Dies wurde auch von Schmahl im Jahr zuvor unter Berufung auf vorangegangener Studien anderer Forscher veröffentlicht: Er beschreibt, dass etwa Zweidrittel der Patientinnen mit selbstverletzendem Verhalten analgetische Phänomene angeben [85]. Die Gründe für NSSI sind häufig ein inneres Leeregefühl, eine große innere Spannung, Frustration, Traurigkeit oder Angst, die nach der Selbstverletzung abnehmen [5,83]. Auch Selbstbestrafung oder das Gefühl sich selbst nicht zu spüren werden als Gründe angegeben. Innerhalb dieses Themenbereichs wird mittlerweile viel geforscht, um mehr über Schmerzempfindung und Schmerzverarbeitung bei BPD-Patienten herauszufinden. Patienten, die unter dieser Erkrankung leiden, haben laut mehreren unterschiedlichen Studien eine erhöhte Schmerzschwelle, die auch bei Anwendung unterschiedlicher Messmethoden feststellbar ist. So werden erhöhte Schmerzschwellen bei Schmerzinduktion durch Kältereiz [18], Hitzeschmerz durch Laserimpulse [84,85] und elektrische Reize [55] gefunden. Weiterhin ein unklares und daher stark diskutiertes Thema ist allerdings die Ursache der veränderten Schmerzwahrnehmung [75].

#### **1.4 Transkranielle Magnetstimulation (TMS)**

Die transkranielle Magnetstimulation wurde 1985 durch Barker, Jalinous und Freeston erstmals eingeführt. Seit diesem Zeitpunkt steht den Neurowissenschaften eine Methode zur Verfügung mit der man kortikale Hirnareale selektiv und zeitlich begrenzt stimulieren kann [12]. Das Magnetfeld wird erzeugt, in dem ein kurzer Stromstoß von 4000-8000 Ampere die

Magnetspule durchfließt. Je nach Dauer des Stromstoßes wird dadurch ein magnetisches Feld von unterschiedlicher Dauer und Feldstärke erzeugt. Die Eindringtiefe ist begrenzt auf etwa 1,5-2,5 cm, da die Stärke des magnetischen Feldes mit zunehmender Distanz zur Spule exponentiell absinkt. Durch Wahl unterschiedlicher Magnetspulen, z.B. der kreisförmigen Rundspule, oder der Schmetterlinks-, bzw. „figure-8“-Spule, können unterschiedlich große und intensive Magnetfelder erzeugt werden [24,81]. Die Auswirkungen und Möglichkeiten dieser Methode umfassen unter anderem die Aktivierung bestimmter Hirnareale mit Erhöhung des dortigen Metabolismus, Analysen von transsynaptischen Verbindungen sowie Beeinflussung der Neurotransmiterausschüttung, z.B. von Dopamin und Serotonin sowie ihrer Rezeptoren [73,78]. Aufgrund dieser Beeinflussung von Hirnprozessen kann nachweislich Einfluss auf neurologische und psychiatrische Erkrankungen genommen werden: So konnten kurzzeitig Zwänge unterdrückt [39] und Einfluss auf die Therapie der Posttraumatischen Belastungsstörung [61] sowie des Parkinson-Syndroms [72] genommen werden. Auch bei Dystonien [90], akustischen Halluzinationen sowie Negativsymptomen einer Schizophrenie [2,25] konnten positive Wirkungen erzielt werden.

Die Anwendung der TMS scheint relativ nebenwirkungsarm zu sein. Bei Beachtung der Sicherheitskriterien sind kaum Nebenwirkungen beschrieben, bei Missachtung kann es schlimmstenfalls zu Krampfanfällen kommen. Leichtere Nebeneffekte können lokale Muskelkontraktionen, passagere Kopfschmerzen, vorübergehende Ohrgeräusche oder lokale Spannungsgefühle sein [96].

#### 1.4.1 TMS bei Patienten mit depressiver Störung

Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) ist ein Verfahren, das gerade beginnt sich in der Behandlung therapierefraktärer Depressionen zu etablieren. Wurde anfangs an sehr kleinen Patientengruppen geforscht, gibt es zunehmend Studien mit größeren Patientenzahlen. Die meisten Studien zeigen, dass rTMS zur Verbesserung depressiver Symptome und Stimmung führt [33,88] und Schmerzratings bei Patienten mit therapieresistenter Major Depression und chronischen Schmerzen signifikant abnehmen [4]. In ersten Metaanalysen ist zu



sehen, dass rTMS bei Patienten mit therapierefraktärer Depression nicht nur die Schwere der Depression reduziert [34,42], sondern auch die Remissionswahrscheinlichkeit um das fünffache erhöht [34]. In einer Metaanalyse zeigt sich außerdem, dass der antidepressive Effekt von Kurzzeit-rTMS unabhängig von gleichzeitiger medikamentöser Therapie ist. Die Autoren werfen allerdings in ihrer Studie Fragen zu Geschlechtsunterschieden bei der Wirksamkeit sowie Unterschiede durch Variieren der Stimuluszahl pro Sitzung auf [42].

Die gleichwertige Wirksamkeit von bilateraler und rechts- oder linkslateraler rTMS in der Therapie von Depressionen zeigt die Forschungsgruppe um Chen auf, die postuliert, dass aufgrund mangelnder Vorteile auf eine bilaterale Applikation verzichtet werden könne [21].

Der Vorteil der rTMS ist, dass sie im Vergleich zu bereits etablierten Therapieformen bei refraktären Depressionen – wie der Elektrokrampftherapie (EKT) – sehr nebenwirkungsarm erscheint [33]. Es konnte sogar gezeigt werden, dass selektive kognitive Funktionen bei therapierefraktären Depressionen wieder zunehmen [43] und es außerdem durch rTMS im Rahmen der neuronalen Plastizität zu einer signifikanten Aktivierung des linken mittleren Frontalgyrus kommt [22].

Einen kritischen Einwurf bringt die Studie von Lepping und ihren Mitarbeitern, in der die Forscher zeigen, dass die Depressionsratings (z.B. HAMD) zwar durch die rTMS-Therapie sinken, die Relevanz für die klinische Wirksamkeit jedoch nur von untergeordneter Rolle ist [54].

Seit Herbst 2008 ist ein Gerät zur repetitiven TMS (rTMS) zugelassen zur Behandlung therapierefraktärer Depressionen bei Erwachsenen.

#### 1.4.2 TMS bei Patienten mit Borderline-Persönlichkeitsstörung

Im Gegensatz zur Depression hat die Magnetstimulation bisher keinen Einzug in die Therapie der Borderline-Persönlichkeitsstörung gefunden.

#### 1.4.3 Repetitive periphere Magnetstimulation (rPMS)

Bei der peripheren Magnetstimulation (rPMS) werden Magnetpulsen außerhalb des ZNS appliziert. Dies wird öfters in der neurologischen Routineuntersuchung zur

Messung der motorischen Latenzen verwendet. In der vorliegenden Studie wurde zur Schmerzprovokation eine repetitive (rPMS) an der Hand durchgeführt. RPMS ist geeignet, schmerzhafteste Magnetstimuli kontrolliert und zielsicher zu applizieren, ohne körperlichen Schaden anzurichten. Die Methode gilt als ungefährlich und gut verträglich [20,47]. Wir hoffen, mit dieser Methode eine weitere Möglichkeit gefunden zu haben, experimentell Schmerzen auslösen und charakterisieren zu können, bei nur minimalen Nebenwirkungen für den Probanden.

## **1.5 Fragestellung**

Für diese Arbeit wurden folgende Hypothesen aufgestellt:

- *Die Schmerzschwelle der BPD-Patientinnen ist höher als bei den gesunden Kontrollen. Außerdem nehmen wir an, dass die Schmerzschwelle bei Besserung der BPD-Symptome sich wieder normalisiert.*
- *Depressive Patientinnen haben eine höhere Schmerzschwelle als gesunde Kontrollprobanden, die sich unter erfolgreicher Therapie wieder normalisiert.*
- *BPD und depressive Patientinnen haben eine reduzierte emotionale Valenz und ein reduziertes Arousal auf Schmerzreize im Vergleich zur Kontrollgruppe.*

## **2 Material und Methodik**

### **2.1 Patientenauswahl und Beschreibung der Stichprobe**

Für die Studie wurden 12 depressive Patientinnen, 10 Patientinnen mit Borderline-Persönlichkeitsstörung (BPD) und 10 gesunde, weibliche Kontrollen zwischen 18 und 55 Jahren ausgewählt. Um mögliche Unterschiede aufgrund des Geschlechts auszuschließen, rekrutierten wir ausschließlich weibliche Patientinnen und Probandinnen. Sowohl depressive, als auch BPD-Patientinnen stammten aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie III der Universität Ulm. Die Diagnosen wurden von zwei unabhängigen, erfahrenen Ärzten der Klinik anhand der diagnostischen Kriterien des internationalen ICD-10-Klassifikationssystems für psychische Störungen [29] bzw. der DSM-IV-Klassifikation (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV, [3])) gestellt. Bei den gesunden Kontrollen handelte es sich vornehmlich um Krankenhausmitarbeiterinnen und Studentinnen der Universität Ulm, welche aktuell und in der Vergangenheit niemals psychisch erkrankt waren. Der Ausschluss einer relevanten psychiatrischen Erkrankung erfolgte anhand eines semistrukturierten Interviews.

#### **2.1.1 Patientinnen mit depressiver Störung**

Es wurden 12 rechtshändige Patientinnen (mittleres Alter: 31 [ $\pm$ 10,04]) mit einer mittleren bis schweren depressiven Episode in die Studie eingeschlossen. Die Diagnose erfolgte durch erfahrene Stationsärzte anhand der ICD-10-Klassifikation [29] und wurde bei jeder Patientin fachärztlich bestätigt. Ausschlusskriterien waren komorbide psychiatrische Diagnosen, insbesondere Persönlichkeitsstörungen vom emotional-instabilen und impulsiven Typ und Alkohol- und Substanzmissbrauch während der Studie.

#### **2.1.2 Patientinnen mit Borderline-Persönlichkeitsstörung**

10 rechtshändige Frauen (mittleres Alter: 31,2 [ $\pm$ 8,1]) wurden für diese Studie ausgewählt. Die Diagnose der Borderline-Persönlichkeitsstörung wurde mithilfe des DSM-IV von erfahrenen Stationsärzten gestellt [3] und bei jeder Patientin fachärztlich bestätigt. Eine deutsche Version des Structured Clinical Interview für

DSM (SKID, [97]) wurde durchgeführt, um Achse I- und Achse II-Störungen gemäß des DSM-IV zu diagnostizieren. Die rekrutierten Patientinnen zeigten bei Studienbeginn selbstverletzendes Verhalten mindestens einmal die Woche innerhalb der letzten sechs Monate und berichteten von verringertem bis fehlendem Schmerzgefühl während der Selbstverletzung. Ausschlusskriterien waren Medikamentenmissbrauch und Missbrauch anderer Substanzen bei Aufnahme und während der Studie, außerdem psychotische Störungen. Eine komorbide depressive Störung war in dieser Patientengruppe kein Ausschlusskriterium, da die Komorbidität der BPD-Patientinnen mit Depression, insbesondere im stationären Setting nahezu 100% war.

### 2.1.3 Kontrollen

Es nahmen 12 gesunde altersentsprechende Kontrollen an der Studie teil. (mittleres Alter: 25,2 [ $\pm$ 3,11]) Dabei handelte es sich vor allem um Krankenhausangestellte und Studentinnen. Ausschlusskriterien waren neurologische und psychiatrische Erkrankungen, insbesondere Persönlichkeitsstörungen sowie Alkohol- und Substanzmissbrauch. Dies wurde im Rahmen eines pseudostrukturierten Interviews ausgeschlossen.

## 2.2 Studiendesign

Die Studie erstreckte sich insgesamt über drei Jahre und wurde in zwei Abschnitten durchgeführt. In einem ersten Durchlauf wurde bei BPD-Patientinnen die Schmerzschwelle und die Reaktionen auf Schmerzreize an zwei aufeinanderfolgenden Tagen untersucht (Messzeitpunkte T1 und T2). In der Annahme, dass es bei der Borderline-Persönlichkeitsstörung nach jahrelanger Therapie zu einer Besserung der Symptome und damit der Erkrankung kommen kann, versuchten wir dieselben BPD-Patientinnen nach zwei bis drei Jahren erneut zu untersuchen (Messzeitpunkt T3), außerdem wurde dabei eine erneute Beurteilung der Symptomatik durchgeführt.

Die depressiven Patientinnen wurden ebenfalls zu drei verschiedenen Zeitpunkten gemessen. Da der Verlauf einer Depression zu dem einer Persönlichkeitsstörung

sehr verschieden ist, wurden die zeitlichen Kriterien der Messungen anders gefasst: Erhält eine depressive Patientin eine wirksame Therapie, kann es ihr bereits nach einigen Wochen deutlich besser gehen. Daher wurden die Patientinnen dieser Gruppe bei Aufnahme in die Klinik an zwei aufeinanderfolgenden Tagen (T1 + T2), nach dem gleichen Procedere wie die BPD-Patientinnen gemessen, und ein drittes Mal (T3) bei Entlassung nach Hause. Ein Teil der Patientinnen war bereits prämediziert, wir gingen jedoch von einer nicht-suffizienten vorbestehenden Therapie aus. Die ersten beiden Messungen wurden innerhalb von drei Tagen nach Aufnahme durchgeführt, so dass die neuen Medikamente noch keine Wirkung entfalten konnten.

Die gesunden Kontrollprobandinnen wurden an zwei aufeinanderfolgenden Tagen gemessen (T1 + T2). Eine weitere Messreihe wurde hier unterlassen, da im Gegensatz zu den Patientinnen bei diesem Kollektiv keine Veränderungen erwartet und daher angenommen wurde, dass Schmerzschwelle und -empfinden konstant blieben.

Alle Studienteilnehmerinnen wurden vorher schriftlich über das wissenschaftliche Vorhaben aufgeklärt und unterschrieben eine Einverständniserklärung nach einer eintägigen Bedenkzeit. Die Studie wurde vor Beginn von der Ethikkommission der Universität Ulm überprüft und nach Bestätigung der ethischen Unbedenklichkeit freigegeben (Ethikantrag Nummer 52/09 – Li/se).

### 2.2.1 Verwendete Messinstrumente

Vor und nach jeder Messung wurden ergänzende studienrelevante Ratings erhoben. Allen Teilnehmerinnen gemeinsam waren am ersten (T1) und am dritten Termin (T3) ein *Beck Depression Inventory* (BDI, [13]), das die Teilnehmerinnen selbst ausfüllten. Beim BDI handelt es sich um ein in Klinik und Forschung anerkanntes und standardisiertes psychopathologisch-psychometrisches Instrument, das die Ausprägung eines depressiven Syndroms erfasst. Es ist eine Selbstbeurteilungsskala und enthält 21 Items, bei denen entsprechend der Beschwerdeausprägung 0 (überhaupt nicht) bis 3 (sehr schwer) Punkte vergeben werden. Insgesamt kann ein summatorischer Höchstwert von 63 Punkten erreicht werden. Ab einem Wert von 18 Punkten ist vom Vorliegen einer leicht- bis

mittelgradigen Depression auszugehen. Da es beim BDI um Verlaufsbeobachtungen geht, musste das Inventar nur am Anfang und am Ende der Studie nach Therapie durchgeführt werden. Ein weiteres Selbstrating für alle Studienteilnehmerinnen war die *Dissociative State Scale* (DSS-akut, [91]), die vor und nach jeder Messung an allen Messtagen erhoben wurde, um dissoziative Zustände feststellen zu können. Bezüglich unserer Frage nach der inneren Spannung verwendeten wir jedoch nur einen einzelnen Unterpunkt aus dieser Skala. Als drittes Inventar wurde den Teilnehmern eine *Liste mit zehn Fragen* vorgelegt, die das momentane Empfinden beschreiben sollten. Dabei ging es bei den Antwortmöglichkeiten von 0 (trifft gar nicht zu) bis 10 (trifft vollständig zu). Die Fragen erfassten unter anderem innere Spannung, motorische Unruhe, Gelassenheit, Wachheit, Wohlbefinden, Traurigkeit, Angst und Schmerzen. Auch diese Fragen mussten alle Teilnehmer vor und nach jeder Messung an allen Messtagen beantworten.

Mit den depressiven Patientinnen wurden am ersten und am letzten Termin zwei zusätzliche Fremdbeurteilungsskalen durchgeführt: (1) die *Hamilton Depressionsskala* (*Hamilton Depression Scale*, HAMD, [40]) und die (2) *Montgomery Asberg Depressionsskala* (*Montgomery Asberg Depression Rating*, MADRS, [65]). Die HAMD ist ein international in Klinik und Forschung anerkanntes und standardisiertes psychopathologisch-psychometrisches Instrument, welches ebenfalls eine Depression und deren Ausprägung erfasst. Sie ist eine Fremdbeurteilungsskala und enthält 21 Items, die jeweils durch mehrstufige Kategorienskalen, die sich auf die Intensität der Symptomatik beziehen, beurteilt werden. Bei neun Items steht dem Untersucher eine fünfstufige Skala zur Verfügung, während bei Item 20 eine vierstufige Urteilsskala vorgegeben ist. Die restlichen elf Items sind jeweils dreistufig. Ab einem Gesamtwert von 18 ist das Vorliegen einer mittelgradigen Depression wahrscheinlich. Die MADRS ist eine internationale Fremdbeurteilungsskala, die in Klinik und Forschung angewandt wird, um eine Depression und deren Ausprägung zu erfassen. Sie beinhaltet zehn Items, bei denen entsprechend der Schwere der Ausprägung zwischen 0 (überhaupt nicht) und 6 (sehr schwer) Punkte vergeben werden. Ab einem Wert von 20 Punkten ist das Vorliegen einer mittelgradigen Depression wahrscheinlich. Beide Skalen wurden von erfahrenen Ärzten des Krankenhauses bei einem

Interview mit den Patientinnen ausgefüllt. Da auch diese Inventare der Erhebung von Verlaufsbeobachtungen dienten, wurden sie nur am ersten und am dritten Messtag erhoben, um den Unterschied bzw. den Therapieerfolg zu dokumentieren. Speziell für die BPD-Patientinnen gab es ein zusätzliches Inventar, das MOUSI, deutsche Version [77] des *Ottawa Self-injury Inventory* (OSI, [70]) auszufüllen. Hierbei werden Gründe, Methoden und Schmerzempfinden des selbstverletzenden Verhaltens erfasst.

### 2.2.2 Schmerzprovokation mit rPMS

Die Messungen fanden in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie III des Universitätsklinikums Ulms statt. Die Teilnehmer saßen in einem bequemen Stuhl und trugen sowohl Ohrstöpsel, als auch Kopfhörer, um die akustischen Artefakte der Magnetimpulse zu reduzieren. Der nicht-dominante Arm lag nach vorne ausgestreckt auf einem Tisch vor den Teilnehmern. Die geöffnete Hand lag mit der Handfläche nach oben, entspannt auf einem Kissen. Eine runde Parabolspule (MMC-140 MacVenture, 140mm 33kT/s) wurde in der Mitte der Handfläche platziert, der Griff in die entgegengesetzte Richtung des ausgestreckten Armes zeigend. Der verwendete Stimulator war ein MagPro X100 (maximale Feldstärke = 2 Tesla). Die runde Parabolspule wurde aus unterschiedlichen Spulen-Typen (klassische flache Rundspule, achtförmige (figure-8) Spule) ausgewählt, da sie in einer vorgeschalteten Testphase die schmerzhaftesten Empfindungen in der Hand bei verschiedenen Probanden aus dem eigenen Labor auslösen konnte. Aus demselben Grund wurde ein repetitives, kurzes Stimulationsprotokoll (wie unten beschrieben) angewendet.

Die Studie bestand aus zwei Abschnitten:

- a) Untersuchung der Schmerzschwelle
- b) Untersuchung der Schmerzdiskrimination, der Reiz bezogenen emotionalen Valenz und des Reiz bezogenen Arousals

a) Der erste Teil beinhaltete die Festlegung der Schmerzschwelle (pain threshold, PT) in Ruhe für jede einzelne Studienteilnehmerin. Dafür wurden Serien von rPMS mit einer Frequenz von 25 Hz und jeweils 1 sec Dauer in unterschiedlichen Intensitäten an der Hand, wie oben beschrieben, appliziert. Begonnen wurde bei

10% der maximalen Leistung des Stimulators und für jede weitere Stimulation wurde diese um 10% erhöht. Zwischen jeder Reizserie gab es 15 sec Pause (inter-train interval, ITI). Nach jeder applizierten Reizserie wurde die Studienteilnehmerin gebeten, diesen Reiz hinsichtlich der Schmerzhaftigkeit zu evaluieren. Die erste Intensität, die die Teilnehmerin als subjektiv „schmerzhaft“ beschrieb, wurde als PT definiert. Erreichte eine Patientin 100% Geräteleistung ohne den Stimulus als schmerzhaft anzugeben, wurde diese Energiemenge als PT definiert. Die PT wurde an jedem Messtag zu Beginn neu ermittelt.

b) Im Rahmen des zweiten Teilabschnitts wurden zwei Stimulationsserien aus jeweils 50 Reizserien (25 Hz, 1 sec Dauer) an zwei aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt. Die ITI bestand ebenfalls aus 15 sec. Die rPMS-Serien wurden randomisiert in fünf unterschiedlichen Intensitäten appliziert. Die höchste Intensität war dabei die vorher ermittelte PT, die als Wert = 5 angegeben wurde. Die anderen Intensitäten (4, 3, 2 und 1) lagen unterhalb der PT und waren in 10%-Schritten abgestuft. Direkt nach jeder Reizserie evaluierten die Teilnehmerinnen diesen Reiz mithilfe der Self-assessment manikins (SAM, [19]): Sie beantworteten drei visuelle Analogskalen mit Werten zwischen 1 und 9. Diese umfassten die *Schmerzdiskrimination/Pain* während der Reizserie (von „überhaupt kein Schmerz“ = 1 bis „unerträglich“ = 9; Skala 1), *emotionale Valenz* (von „angenehm“ = 1 bis „sehr unangenehm“ = 9; Skala 2) und *Arousal-Level* direkt nach der Reizserie („sehr ruhig“ = 9 bis „unerträglich“ = 1; Skala 3). Zusätzlich wurde die innere Spannung vor und nach jeder rPMS-Sitzung anhand einer Skala von 1 bis 9 erhoben, bei der 1 = keine Spannung und 9 = unerträgliche Spannung bedeutete.

### **2.3 Statistik**

Die statistische Datenanalyse wurde mithilfe von SPSS Version 15 durchgeführt. Zum Vergleich der Schmerzschwellen sowie der SAM-Ratings über alle Gruppen hinweg (intergruppal) berechneten wir eine univariante Varianzanalyse (oneway ANOVA), während hingegen die intragruppalen Vergleiche von Schmerzschwellen und SAM-Ratings mithilfe des t-Tests für gepaarte Stichproben berechnet wurden.



Bei der Analyse der Schwellenwerte beim Vergleich der Schmerzschwellen wurden Werte, welche größer/kleiner waren als zwei Standardabweichungen des Mittelwertes per Protokoll ausgeschlossen.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Schmerzschwelle**

#### 3.1.1 Über alle Gruppen hinweg

Für die Studie wurden 12 depressive Patientinnen, 10 BPS-Patientinnen und 12 Kontrollprobandinnen eingeschlossen. Von den rekrutierten Patientinnen beendeten 12 depressive Patientinnen und sechs BPS-Patientinnen die Studie nach Protokoll, ebenso 10 gesunde Kontrollprobandinnen. Vier der BPS-Patientinnen nahmen zum Zeitpunkt T3 ihr Einverständnis zurück.

Bei der Ermittlung der Schmerzschwellen (absolute Mittelwerte aller Gruppen zu allen Messzeitpunkten dargestellt in Tabelle 1) sowie deren Vergleiche über alle drei Gruppen hinweg, ergaben sich für die beiden ersten Messzeitpunkte (T1 + T2) signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen: Genauer gesagt zeigte sich, wie in Tabelle 2 dargestellt, zum ersten Messzeitpunkt T1 ein signifikanter Unterschied zwischen allen drei Gruppen hinsichtlich der Schmerzschwelle, genauso wie zum zweiten Messzeitpunkt T2. Am Tag des dritten Messzeitpunkt T3 war kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen messbar. Gemäß des Studienprotokolls, wurde eine Patientin aus der Berechnung ausgeschlossen.

**Tabelle 1:** Deskriptiver Vergleich der absoluten Mittelwerte (M) inklusive ihrer Standardabweichungen (s) der Schmerzschwelle (pain threshold, PT) zwischen depressiven Patientinnen (Depr.), Borderline-Patientinnen (BPD) und der Kontrollgruppe (Kontr.) zum ersten (T1), zweiten (T2) und dritten (T3) Messzeitpunkt. Für die Kontrollgruppe liegen laut Protokoll keine Messdaten zum Zeitpunkt T3 vor. Universitätsklinikum Ulm, 2012

Messzeitpunkte	Mittelwert M der PT inkl. Standardabweichung s
T1	
Depr.	74,17 +/-27,78
BPD	91,00 +/-11.01
Kontr.	60,00 +/-4,92
T2	
Depr.	77,50 +/-26,33
BPD	91,00 +/-8,76
Kontr.	64,17 +/-16,21
T3	
Depr.	76.25 +/-27,23
BPD	71,67 +/-24,01
Kontr.	-

**Tabelle 2:** Vergleich der Schmerzschwellen über alle Gruppen hinweg zum ersten (T1), zweiten (T2) und dritten (T3) Messzeitpunkt nach Ausschluss einer Ausreißerpatientin. An T1 und T2 bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Universitätsklinikum Ulm, 2012

F = F-Wert, df = Freiheitsgrade, p = Signifikanzniveau

Messzeitpunkte	F	df	p
T1	8,494	2	0,001
T2	8,338	2	0,001
T3	0,609	1	0,447

Bei genauerer Betrachtung dieser Analyse, konnten wir einen signifikanten Unterschied zwischen BPD-Patientinnen und gesunden Kontrollen zu T1 und T2 nachweisen. Ebenso zeigten sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der depressiven Patientinnen und der Gruppe der gesunden Kontrollpersonen zu T2 sowie ein Trend zu T1. Es ergaben sich allerdings an keinem der Messzeitpunkte signifikante Unterschiede zwischen depressiven und BPD-Patientinnen.

### 3.1.2 Innerhalb der Depressionsgruppe

In der Analyse hinsichtlich möglicher Unterschiede der Schmerzschwellen innerhalb einer Gruppe im zeitlichen Verlauf (die absoluten Mittelwerte innerhalb der Depressionsgruppe zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten können Tabelle 1 entnommen werden), ergaben sich in der Depressionsgruppe keine signifikanten Unterschiede. Dargestellt ist dies in Tabelle 3.

**Tabelle 3:** Vergleich der Schmerzschwellen innerhalb der Gruppe der depressiven Patientinnen zwischen den drei Messzeitpunkten T1, T2 und T3. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im zeitlichen Verlauf der Studie. Universitätsklinikum Ulm, 2012

t = t-Wert, df = Freiheitsgrade, p = Signifikanzniveau

Verglichene Messzeitpunkte	t	df	p
T1 – T2	-0,842	11	0,417
T2 – T3	0,203	11	0,843
T1 – T3	0,203	11	0,718

### 3.1.3 Innerhalb der BPD-Gruppe

Innerhalb der BPD-Gruppe zeigten sich die Mittelwerte M der Schmerzschwellenbeurteilungen im Durchschnitt von T1 und T2 (T1: M=91,00 [+/-11,005]; T2: M=91,00 [+/- 8,756]) zu T3 deutlich sinkend (T3: M=71,67 [+/- 24,014]). Die genaue Analyse der Schmerzschwellen ergab im zeitlichen Verlauf innerhalb dieser Gruppe jedoch keinen signifikanten Unterschied. (siehe Tabelle 4).

**Tabelle 4:** Vergleich der Schmerzschwellen innerhalb der Gruppe der Patientinnen mit Borderline-Persönlichkeitsstörung (BPD) zwischen den drei Messzeitpunkten T1, T2 und T3. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im zeitlichen Verlauf der Studie. Universitätsklinikum Ulm, 2012

t = t-Wert, df = Freiheitsgrade, p = Signifikanzniveau

Verglichene Messzeitpunkte	t	df	p
T1 – T2	0,000	9	1,000
T2 – T3	1,356	5	0,233
T1 – T3	1,192	5	0,287

### 3.1.4 Innerhalb der Kontrollgruppe

Da die Kontrollgruppe nur zu den beiden ersten Messzeitpunkten (T1 + T2) untersucht worden war, erfolgte die intragruppale Analyse ausschließlich zu diesen beiden Messzeitpunkten. Die absoluten Zahlen der Mittelwerte dieser Gruppe können Tabelle 1 entnommen werden. Ähnlich der beiden Patientengruppen, zeigten sich bei den gesunden Kontrollpersonen keine signifikanten Unterschiede bzgl. der zu beurteilenden Schmerzschwellen ( $t=-0,923$ ;  $df=11$ ;  $p=0,376$ ).

## 3.2 Depressionsskalen: BDI, HAMD, MADRS

### 3.2.1 Über alle Gruppen hinweg

Zum ersten (T1) und dritten (T3) Messzeitpunkt bestimmten wir die Depressivität der depressiven und BPD-Patientinnen anhand der Selbstbeurteilungsskala für Quantifizierung depressiver Symptomatik, BDI, die die Patientinnen jeweils vor der Messung ausfüllten. Die absoluten Mittelwerte inklusive ihrer Standardabweichungen für beide Patientinnengruppen sind für beide Messzeitpunkte T1 und T3 in Tabelle 5 dargestellt. Dabei zeigte sich, in Tabelle 6 dargestellt, zu T1 ein signifikanter Unterschied der Summenscoremittelwerte zwischen den beiden Patientinnengruppen, während sich zu T3 kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Depressivität zwischen den depressiven und BPD-Patientinnen nachweisen ließ.

**Tabelle 5:** Deskriptiver Vergleich der absoluten Mittelwerte (M) inklusive ihrer Standardabweichungen (s) der Inventare zur Beurteilung der Depressivität, Beck Depression Inventory (BDI), Hamilton Depression Scale (HAMD) und Montgomery Asperg Depression Rating (MADRS) zum ersten (T1) und dritten (T3) Messzeitpunkt. Die BDI wurde innerhalb der depressiven Gruppe (Depr.) und Borderline-Gruppe (BPD) an T1 und T3 erhoben sowie innerhalb der Kontrollgruppe (Kontr.) an T1. HAMD und MADRS wurden zu T1 und T3 nur innerhalb der depressiven Gruppe erhoben. Universitätsklinikum Ulm, 2012

Messzeitpunkte und Inventar	Mittelwert M inkl. Standardabweichung s der BPD	Mittelwert M inkl. Standardabweichung s der Depr.	Mittelwert M inkl. Standardabweichung s der Kontr.
T1			
BDI	39,56 +/-12,2	28,67 +/-10,23	0,25 +/-0,5
HAMD	-	26,00 +/-7,1	-
MADRS	-	30,67 +/-7,90	-
T3			
BDI	15,56 +/-8,43	13,92 +/-8,79	-
HAMD	-	7,42 +/-4,72	-
MADRS	-	10,42 +/-7,31	-

**Tabelle 6:** Vergleich der Summenscoremittelwerte des Beck Depression Inventory (BDI) zwischen depressiven und BPD-Patientinnen sowie gesunden Kontrollpersonen im zeitlichen Verlauf der Studie. Zum Messzeitpunkt T1 bestand ein signifikanter Unterschied in der Depressivität zwischen den Gruppen. Universitätsklinikum Ulm, 2012

F = F-Wert, df = Freiheitsgrade, p = Signifikanzniveau

Messzeitpunkte	F	df	p
T1	20,140	2	0,000
T3	0,163	1	0,692

Der signifikante Unterschied ließ sich an T1 sowohl zwischen BPD-Patientinnen und gesunden Kontrollen, als auch zwischen depressiven Patientinnen und Kontrollen nachweisen. Damit unterschieden sich beide Patientengruppen signifikant von den Kontrollen, während sich hingegen im direkten Vergleich beider Patientengruppen kein signifikanter Unterschied nachweisen ließ.

### 3.2.2 Innerhalb der Depressionsgruppe

Um einen Eindruck des Therapieerfolgs zu bekommen, wurden die BDIs innerhalb der einzelnen Patientengruppen ausgewertet und das Maß der Depressivität vom ersten (T1) und dem dritten (T3) Messzeitpunkt verglichen. Die absoluten Mittelwerte mit ihren Standardabweichungen sind Tabelle 5 zu entnehmen. Dabei war innerhalb der depressiven Patientengruppe ein Absinken der Mittelwerte, und damit der Depressivität, mit einer hohen statistische Signifikanz nachweisbar ( $t=6,162$ ;  $df=11$ ;  $p=0,000$ ). Innerhalb dieser Patientengruppe wurden außerdem neben dem BDI die Fremdbeurteilungsskalen HAMD und MADRS ausgewertet. Zwischen den Messzeitpunkten T1 und T3 zeigten sich sowohl für HAMD ( $t=9,656$ ;  $df=11$ ;  $p=0,000$ ), als auch für die MADRS ( $t=9,709$ ;  $df=11$ ;  $p=0,000$ ) die Werte und somit indirekt auch die Depressivität, statistisch signifikant unterschiedlich.

### 3.2.3 Innerhalb der BPD-Gruppe

In der Gruppe der Borderline-Patientinnen (für die absoluten Mittelwerte siehe Tabelle 5) ließ sich ebenfalls anhand des BDIs eine höchstsignifikante Abnahme der Depressivität vom ersten (T1) zum dritten (T3) Messzeitpunkt nachweisen ( $t=4,454$ ;  $df=5$ ;  $p=0,007$ ).

## 3.3 SAM-Ratings (3 Skalen: Pain, Valenz, Arousal)

### 3.3.1 Über alle Gruppen hinweg

#### 3.3.1.1 Skala 1 (Pain = Schmerzdiskrimination)

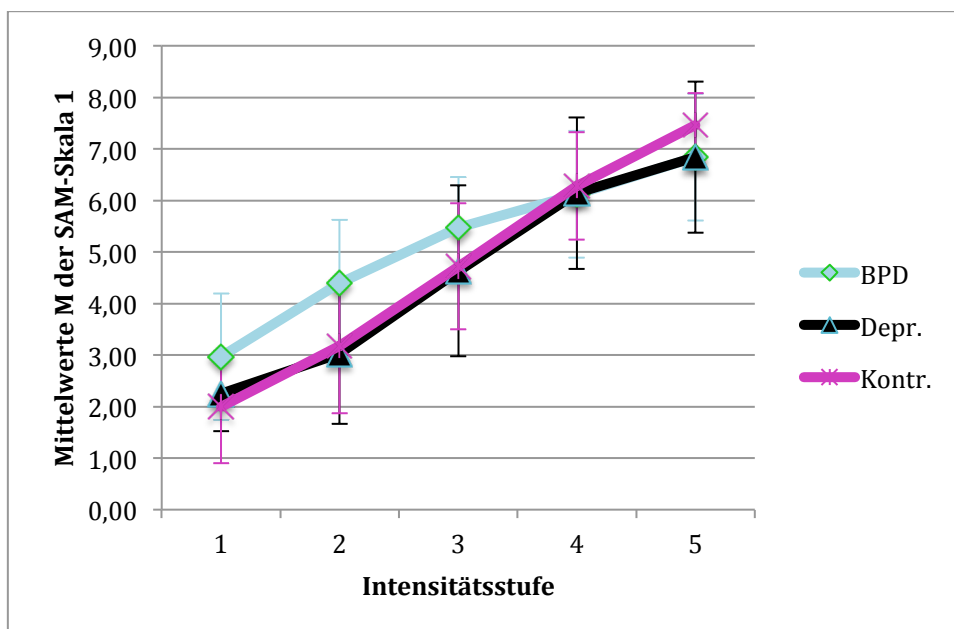
Mit der Skala 1 (Pain) evaluierten wir die Schmerzdiskriminationsfähigkeit aller Studienteilnehmerinnen. Bei dieser Untersuchung gaben sie, nach jeder einzelnen Reizserie an, wie intensiv sich der applizierte Reiz anfühlte. Anschließend wurden, wie in der Methodik beschrieben, von den fünf getesteten Intensitätsstufen Mittelwerte gebildet. Für den ersten Messzeitpunkt T1 (siehe Abbildung 1) ergaben sich für die erste Intensitätsstufe bezüglich der Mittelwerte keine signifikanten Unterschiede zwischen allen drei Gruppen, während wir für die

zweite Intensität eine Tendenz zwischen den drei Gruppen feststellen konnten, die jedoch ebenfalls unterhalb des Signifikanzniveaus blieb. Auch für die dritte, vierte und fünfte Intensitätsstufe zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Schmerzdiskrimination zwischen der Kontroll- und beiden Patientengruppen. Dies ist in Tabelle 7 dargestellt.

**Tabelle 7:** Intergruppaler Vergleich der Summenscoremittelwerte M der Skala1 zum ersten Messzeitpunkt T1 über alle Intensitätsstufen zwischen depressiven Patientinnen, Patientinnen mit Borderline-Persönlichkeitsstörung sowie gesunden Kontrollprobanden. Es zeigte sich zwischen den Gruppen ein Trend bei der 2. Intensitätsstufe. Universitätsklinikum Ulm, 2012

F = F-Wert, df = Freiheitsgrade, p = Signifikanzniveau

Intensität	F	df	p
1	2,589	2	0,091
2	3,072	2	0,061
3	1,085	2	0,351
4	0,191	2	0,827
5	1,201	2	0,315



**Abbildung 1:** Intergruppaler Vergleich der Mittelwerte M und Standardabweichungen zwischen depressiven Patientinnen (Depr.), Patientinnen mit Borderline-Persönlichkeitsstörung (BPD) sowie gesunden Kontrollpersonen (Kontr.) bzgl. der fünfstufigen Skala 1 (Pain = Schmerzdiskrimination) zum ersten Messzeitpunkt T1. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Mittelwerte zwischen den Gruppen, lediglich ein Trend für Intensitätsstufe 2. Universitätsklinikum Ulm, 2012, SAM = Self-assessment Manikins

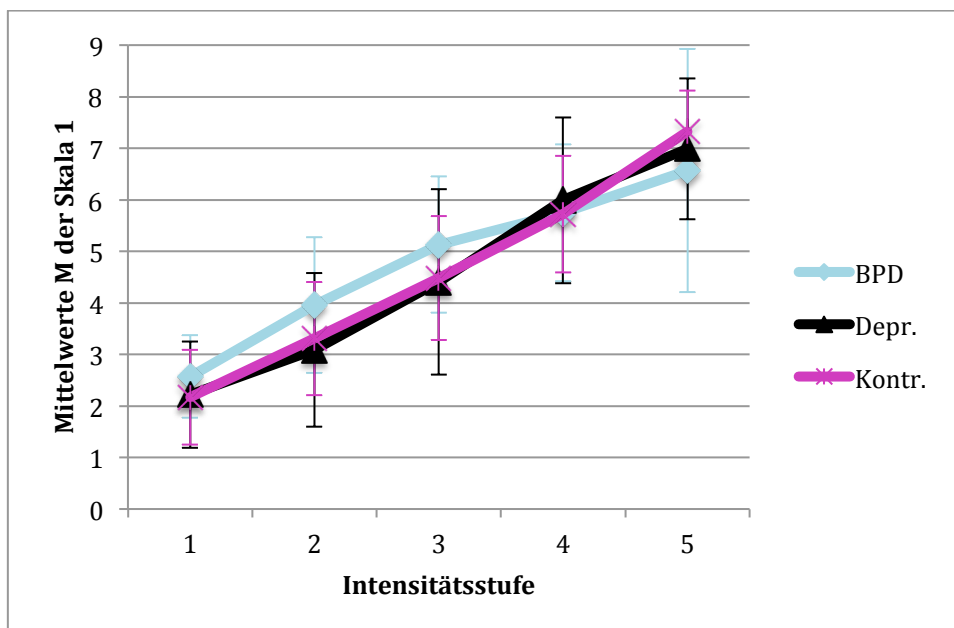


Für den zweiten Messzeitpunkt T2, in Abbildung 2 dargestellt, ergab sich anhand unserer Analyse ein ähnliches Bild: Es waren keine signifikanten Unterschiede im Schmerzempfinden zwischen den drei Gruppen für die fünf Intensitätsstufen nachweisbar (siehe Tabelle 8).

**Tabelle 8:** Intergruppaler Vergleich der Summenscoremittelwerte M der Skala 1 (Pain) zum zweiten Messzeitpunkt T2 über alle Intensitätsstufen zwischen depressiven Patientinnen, Patientinnen mit Borderline-Persönlichkeitsstörung sowie gesunden Kontrollprobanden. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Universitätsklinikum Ulm, 2012

F = F-Wert, df = Freiheitsgrade, p = Signifikanzniveau

Intensität	F	df	p
1	0,543	2	0,586
2	1,172	2	0,323
3	0,633	2	0,538
4	0,137	2	0,873
5	0,975	2	0,389



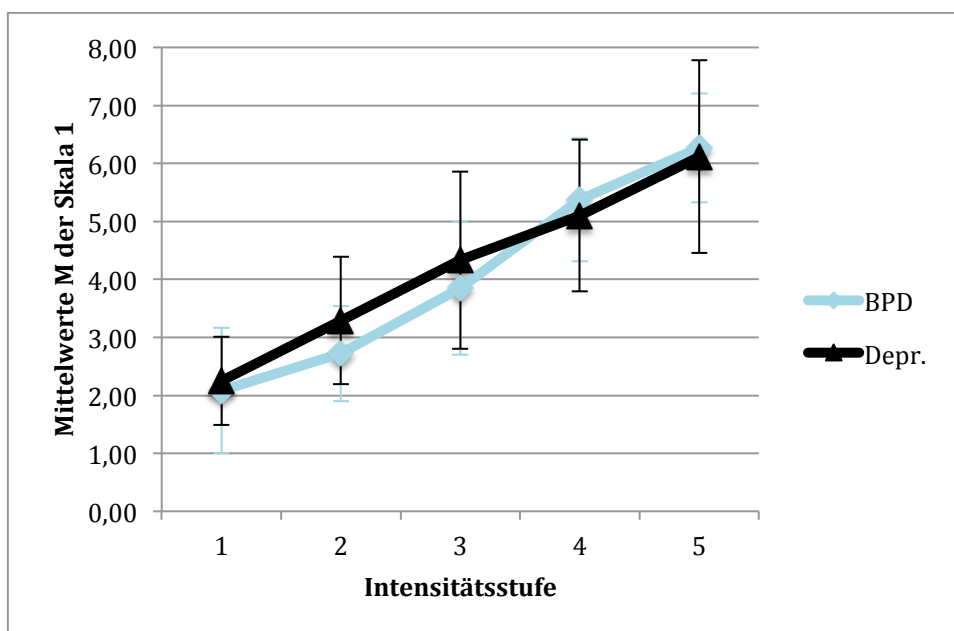
**Abbildung 2:** Intergruppaler Vergleich der Mittelwerte M und Standardabweichungen zwischen depressiven Patientinnen (Depr.), Patientinnen mit Borderline-Persönlichkeitsstörung (BPD) sowie gesunden Kontrollpersonen (Kontr.) bzgl. der fünfstufigen Skala 1 (Pain = Schmerzdiskrimination) zum zweiten Messzeitpunkt T2. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Mittelwerte der drei Gruppen. Universitätsklinikum Ulm, 2012, SAM = Self-assessment Manikins

Zum dritten Messzeitpunkt T3 wurden nur Daten der Patientengruppen (siehe Tabelle 9) erhoben, doch auch in dieser Messung ließen sich keine signifikanten Unterschiede für die alle Intensitätsstufen ermitteln. Dies ist in Abbildung 3 graphisch veranschaulicht.

**Tabelle 9:** Intergruppaler Vergleich der Summenscoremittelwerte M der Skala 1 (Pain) zum dritten Messzeitpunkt T3 über alle Intensitätsstufen zwischen depressiven Patientinnen und Patientinnen mit Borderline-Persönlichkeitsstörung. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patientinnengruppen. Universitätsklinikum Ulm, 2012

F = F-Wert, df = Freiheitsgrade, p = Signifikanzniveau

Intensität	F	df	p
1	1,874	1	0,190
2	2,903	1	0,108
3	1,619	1	0,221
4	0,001	1	0,980
5	0,047	1	0,832



**Abbildung 3:** Intergruppaler Vergleich der Mittelwerte M und Standardabweichungen zwischen depressiven Patientinnen (Depr.) und Patientinnen mit Borderline-Persönlichkeitsstörung (BPD) bzgl. der fünfstufigen Skala 1 (Pain = Schmerzdiskrimination) zum dritten Messzeitpunkt T3. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Mittelwerte zwischen den Gruppen. Universitätsklinikum Ulm, 2012, SAM = Self-assessment Manikins

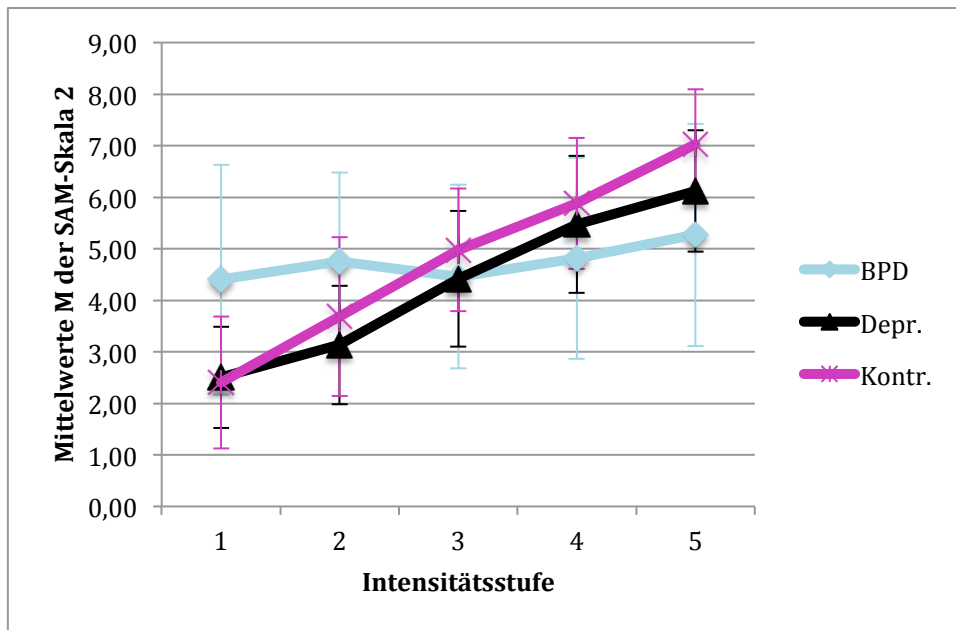
### 3.3.1.2 Skala 2 (emotionale Valenz)

Ebenfalls nach jedem einzelnen Reizstimulus wurde die emotionale Valenz ermittelt, ein Maß für die emotionale Bewertung der Reize. Hierbei konnten wir zum ersten Messzeitpunkt T1 (siehe Abbildung 4) signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen bei der ersten sowie der fünften Intensitätsstufe feststellen (siehe Tabelle 10). Im Detail, zeigten sich für die erste Intensitätsstufe signifikante Unterschiede hinsichtlich der Valenz zwischen BPD- und depressiven Patientinnen sowie zwischen BPD-Patientinnen und Kontrollen. Zwischen der Depressions- und der Kontrollgruppe zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Eine genauere Betrachtungsweise der fünften Intensitätsstufe erbrachte einen signifikanten Unterschied zwischen BPD-Patientinnen und gesunden Kontrollen, jedoch keinen signifikanten zwischen beiden Patientengruppen oder zwischen Depressiven und Kontrollen. Bzgl. der weiteren Intensitäten zu T1, also der zweiten, dritten und vierten Stufe, ergaben sich keine weiteren signifikanten Unterschiede.

**Tabelle 10:** Intergruppaler Vergleich der Summenschwermittelwerte M der Skala 2 (emotionale Valenz) zum ersten Messzeitpunkt T1 über alle Intensitätsstufen zwischen depressiven Patientinnen, Patientinnen mit Borderline-Persönlichkeitsstörung sowie gesunden Kontrollprobanden. Es zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen für die Intensitätsstufen 1 und 5. Universitätsklinikum Ulm, 2012

F = F-Wert, df = Freiheitsgrade, p = Signifikanzniveau

Intensität	F	df	p
1	4,558	2	0,018
2	2,391	2	0,108
3	0,562	2	0,576
4	2,623	2	0,089
5	3,858	2	0,032



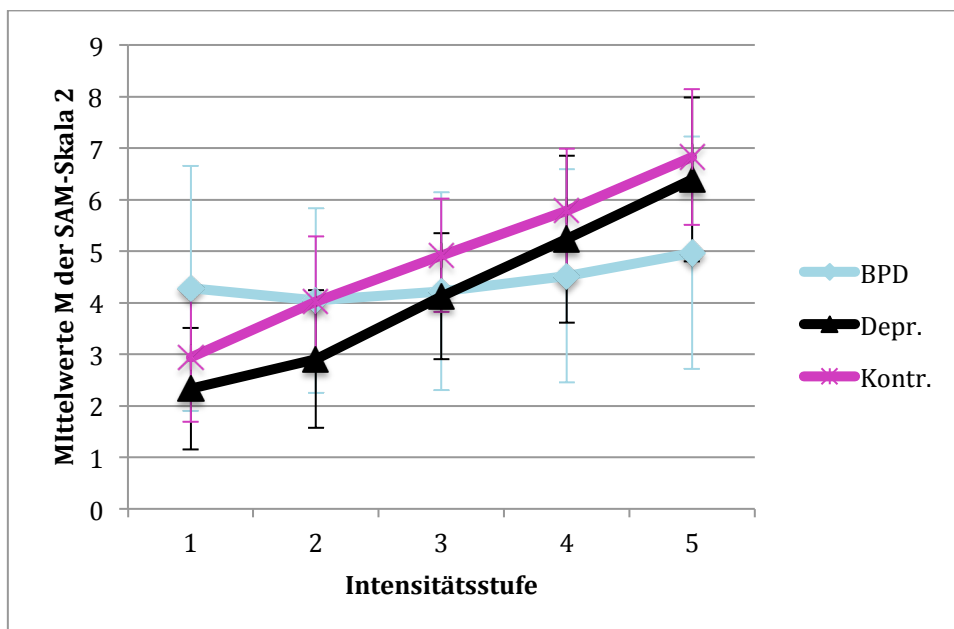
**Abbildung 4:** Intergruppaler Vergleich der Mittelwerte M und Standardabweichungen zwischen depressiven Patientinnen (Depr.), Patientinnen mit Borderline-Persönlichkeitsstörung (BPD) sowie gesunden Kontrollpersonen (Kontr.) bzgl. der fünfstufigen Skala 2 (emotionale Valenz) zum ersten Messzeitpunkt T1. Es zeigten sich signifikanten Unterschiede der Mittelwerte zwischen den Gruppen für Intensitätsstufe 1 und 5. Universitätsklinikum Ulm, 2012, SAM = Self-assessment Manikins

Zum zweiten Messzeitpunkt T2, in Abbildung 5 dargestellt, ergab sich in der Analyse ein ähnliches Ergebnismuster wie zu T1: Es konnte hinsichtlich der Valenzunterschiede zwischen der Kontroll- und den beiden Patientengruppen für die erste Intensitätsstufe ein signifikantes Ergebnis festgehalten werden (siehe Tabelle 11). Für die fünfte Intensität zeigten die Werte in die gleiche Richtung, waren jedoch nicht signifikant. Bei näherer Betrachtung der ersten Intensitätsstufe war ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen nachweisbar, jedoch nicht zwischen BPD-Patientinnen und Kontrollpersonen und Depressiven und Kontrollpersonen. Keine weiteren signifikanten Unterschiede zu T2 wurden für die zweite, dritte und vierte Intensitätsstufe festgestellt.

**Tabelle 11:** Intergruppaler Vergleich der Summenscoremittelwerte M der Skala 2 (emotionale Valenz) zum zweiten Messzeitpunkt T2 über alle Intensitätsstufen zwischen depressiven Patientinnen, Patientinnen mit Borderline-Persönlichkeitsstörung sowie gesunden Kontrollprobanden. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen für die Intensitätsstufe 1. Universitätsklinikum Ulm, 2012

F = F-Wert, df = Freiheitsgrade, p = Signifikanzniveau

Intensität	F	df	p
1	3,581	2	0,04
2	2,068	2	0,143
3	0,986	2	0,384
4	1,441	2	0,252
5	2,594	2	0,091



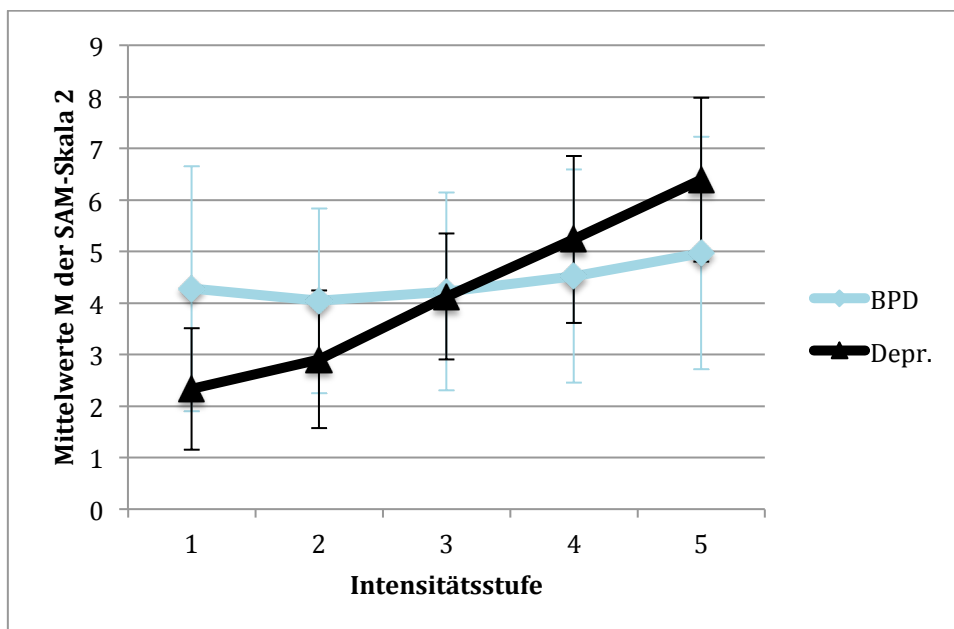
**Abbildung 5:** Intergruppaler Vergleich der Mittelwerte M und Standardabweichungen zwischen depressiven Patientinnen (Depr.), Patientinnen mit Borderline-Persönlichkeitsstörung (BPD) sowie gesunden Kontrollpersonen (Kontr.) bzgl. der fünfstufigen Skala 2 (emotionale Valenz) zum zweiten Messzeitpunkt T2. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte zwischen den Gruppen für Intensitätsstufe 1. Universitätsklinikum Ulm, 2012, SAM = Self-assessment Manikins

Zum Messzeitpunkt T3, dargestellt in Abbildung 6, konnten bezüglich der emotionalen Valenz zwischen den zwei Patientinnengruppen bei keiner der fünf Intensitätsstufen signifikante Unterschiede nachgewiesen werden (siehe Tabelle 12).

**Tabelle 12:** Intergruppaler Vergleich der Summenscoremittelwerte M der Skala 2 (emotionale Valenz) zum dritten Messzeitpunkt T3 über alle Intensitätsstufen zwischen depressiven Patientinnen und Patientinnen mit Borderline-Persönlichkeitsstörung. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Universitätsklinikum Ulm, 2012

F = F-Wert, df = Freiheitsgrade, p = Signifikanzniveau

Intensität	F	df	p
1	0,013	1	0,909
2	1,034	1	0,324
3	0,,26	1	0,875
4	0,364	1	0,555
5	0,002	1	0,968



**Abbildung 6:** Intergruppaler Vergleich der Mittelwerte M und Standardabweichungen zwischen depressiven Patientinnen (Depr.) und Patientinnen mit Borderline-Persönlichkeitsstörung (BPD) bzgl. der fünfstufigen Skala 2 (emotionale Valenz) zum dritten Messzeitpunkt T3. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Mittelwerte zwischen den Gruppen. Universitätsklinikum Ulm, 2012, SAM = Self-assessment Manikins

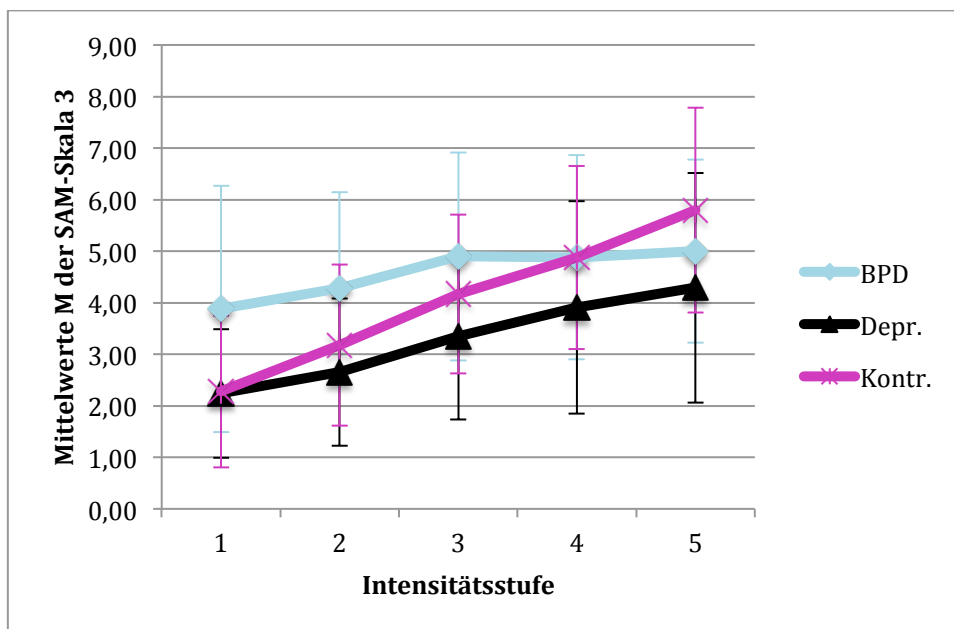
### 3.3.1.3 Skala 3 (Arousal, unspezifische Erregung durch den Reizstimulus)

Als letzten Parameter wurde anhand der SAM-Skalen das sogenannte Arousal, also die innere Erregung bzw. Aufregung erhoben. Hierbei zeigten sich, in Abbildung 7 dargestellt, zum ersten Messzeitpunkt T1 bei keiner Intensitätsstufe signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen (siehe Tabelle 13).

**Tabelle 13:** Intergruppaler Vergleich der Summenscoremittelwerte M der Skala 3 (Arousal) zum ersten Messzeitpunkt T1 über alle Intensitätsstufen zwischen depressiven Patientinnen, Patientinnen mit Borderline-Persönlichkeitsstörung sowie gesunden Kontrollprobanden. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Universitätsklinikum Ulm, 2012

F = F-Wert, df = Freiheitsgrade, p = Signifikanzniveau

Intensität	F	df	p
1	2,575	2	0,092
2	2,354	2	0,112
3	1,633	2	0,212
4	1,213	2	0,311
5	1,812	2	0,180



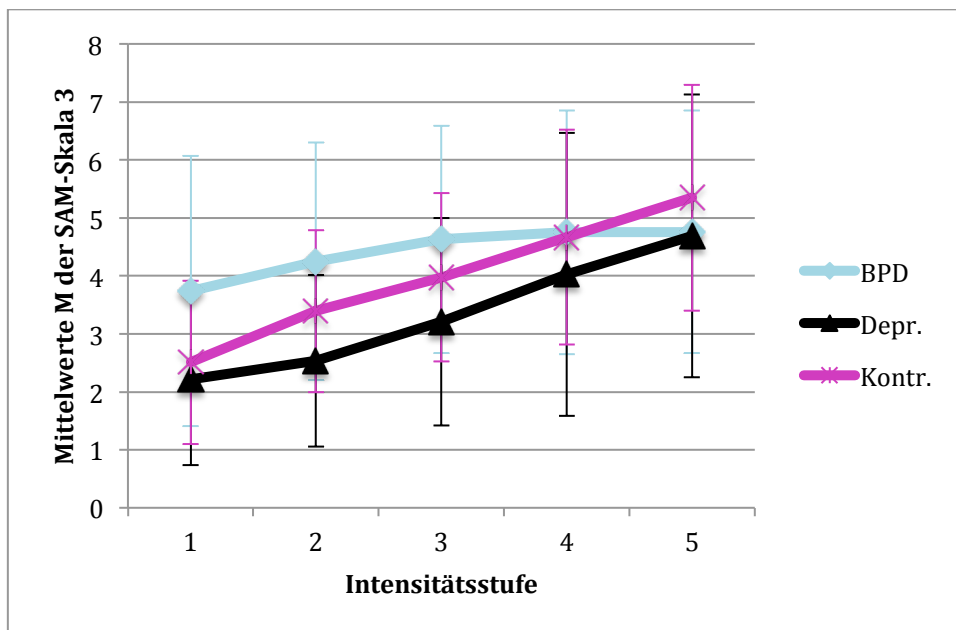
**Abbildung 7:** Intergruppaler Vergleich der Mittelwerte M und Standardabweichungen zwischen depressiven Patientinnen (Depr.), Patientinnen mit Borderline-Persönlichkeitsstörung (BPD) sowie gesunden Kontrollpersonen (Kontr.) bzgl. der fünfstufigen Skala 3 (Arousal) zum ersten Messzeitpunkt T1. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Mittelwerte zwischen den Gruppen. Universitätsklinikum Ulm, 2012, SAM = Self-assessment Manikins

Auch am zweiten Messtag T2 (siehe Abbildung 8) zeigten sich hinsichtlich des Arousals keine signifikanten Unterschiede über alle Intensitätsstufen zwischen den drei Gruppen (siehe Tabelle 14).

**Tabelle 14:** Intergruppaler Vergleich der Summenscoremittelwerte M der Skala 3 (Arousal) zum zweiten Messzeitpunkt T2 über alle Intensitätsstufen zwischen depressiven Patientinnen, Patientinnen mit Borderline-Persönlichkeitsstörung sowie gesunden Kontrollprobanden. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Universitätsklinikum Ulm, 2012

F = F-Wert, df = Freiheitsgrade, p = Signifikanzniveau

Intensität	F	df	p
1	2,071	2	0,143
2	2,723	2	0,081
3	1,692	2	0,201
4	0,363	2	0,698
5	0,252	2	0,779



**Abbildung 8:** Intergruppaler Vergleich der Mittelwerte M und Standardabweichungen zwischen depressiven Patientinnen (Depr.), Patientinnen mit Borderline-Persönlichkeitsstörung (BPD) sowie gesunden Kontrollpersonen (Kontr.) bzgl. der fünfstufigen Skala 3 (Arousal) zum zweiten Messzeitpunkt T2. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Mittelwerte zwischen den Gruppen. Universitätsklinikum Ulm, 2012, SAM = Self-assessment Manikins

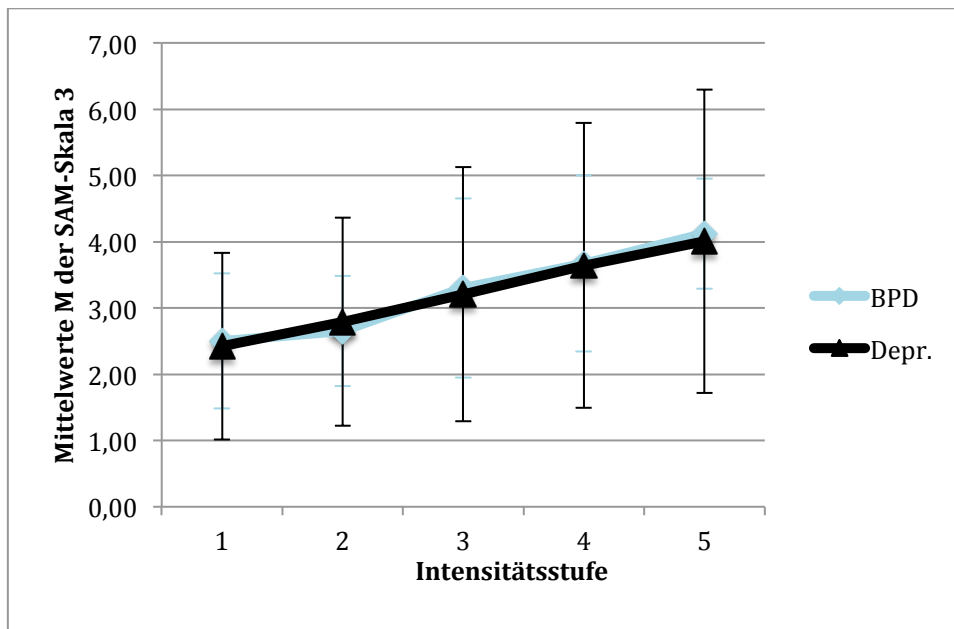
Zum dritten Messzeitpunkt T3, an dem erneut nur die Patienten untereinander verglichen worden waren und der graphisch in Abbildung 9 dargestellt ist, zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede für alle Intensitäten (siehe Tabelle 15).



**Tabelle 15:** Intergruppaler Vergleich der Summscoremittelwerte M der Skala 3 (Arousal) zum dritten Messzeitpunkt T3 über alle Intensitätsstufen zwischen depressiven Patientinnen und Patientinnen mit Borderline-Persönlichkeitsstörung. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Universitätsklinikum Ulm, 2012

F = F-Wert, df = Freiheitsgrade, p = Signifikanzniveau

Intensität	F	df	p
1	0,044	1	0,873
2	0,182	1	0,675
3	0,069	1	0,796
4	0,093	1	0,764
5	0,042	1	0,851



**Abbildung 9:** Intergruppaler Vergleich der Mittelwerte M und Standardabweichungen zwischen depressiven Patientinnen (Depr.) und Patientinnen mit Borderline-Persönlichkeitsstörung (BPD) bzgl. der fünfstufigen Skala 3 (Arousal) zum dritten Messzeitpunkt T3. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Mittelwerte zwischen den Gruppen. Universitätsklinikum Ulm, 2012, SAM = Self-assessment Manikins

### 3.3.2 Vergleich innerhalb der Depressions-Gruppe zwischen T1 und T3

#### 3.3.2.1 Skala 1 (Pain = Schmerzdiskrimination)

Um eventuelle Unterschiede bzw. Veränderungen bzgl. der Schmerzdiskrimination innerhalb der einzelnen Gruppen im Verlauf der Studie zu detektieren, verglichen wir die Mittelwerte der einzelnen Skalen (Pain, Valenz, Arousal) über alle fünf

Intensitätsstufen hinweg zwischen erstem (T1) und drittem Messzeitpunkt (T3). Wie man Tabelle 16 entnehmen kann, fanden sich bei den depressiven Patientinnen, außer bei Intensität 4 der Skala 1 (Pain), keine signifikanten Unterschiede in der Schmerzdiskrimination.

**Tabelle 16:** Vergleich von Skala 1 (Pain), Skala 2 (Valenz) und Skala 3 (Arousal) zwischen erstem (T1) und drittem (T3) Messzeitpunkt innerhalb der Depressionsgruppe. Bei Skala 1 (Pain) mit der Intensitätsstufe 4 zeigte sich der einzige signifikante Unterschied zwischen den Messzeitpunkten. Universitätsklinikum Ulm, 2012  
t = t-Wert, df = Freiheitsgrade, p = Signifikanzniveau

Verglichene Messzeitpunkte	Skala und	t	df	p
Skala 1 (Pain): T1 - T3				
Intensität 1		0,000	11	1,000
Intensität 2		-0,608	11	0,556
Intensität 3		0,772	11	0,456
Intensität 4		2,249	11	0,046
Intensität 5		1,385	11	0,193
Skala 2 (Valenz): T1 – T3				
Intensität 1		-1,446	11	0,176
Intensität 2		-0,050	11	0,961
Intensität 3		1,217	11	0,249
Intensität 4		1,769	11	0,104
Intensität 5		1,452	11	0,175
Skala 3 (Arousal): T1 – T3				
Intensität 1		-0,563	11	0,584
Intensität 2		-0,504	11	0,624
Intensität 3		0,391	11	0,703
Intensität 4		0,438	11	0,670
Intensität 5		0,430	11	0,675

### 3.3.2.2 Skala 2 (emotionale Valenz)

Wie in Tabelle 16 dargestellt, zeigten sich bezüglich der Skala 2 (Valenz) durchweg keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Depressionsgruppe.

### 3.3.2.3 Skala 3 (Arousal, unspezifische Erregung durch den Reizstimulus)

Wie in Tabelle 16 dargestellt, zeigten sich im zeitlichen Verlauf bzgl. der Skala 3 (Arousal) keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Depressionsgruppe.

### 3.3.3 Vergleich innerhalb der BPD-Gruppe zwischen T1 und T3

#### 3.3.3.1 Skala 1 (Pain = Schmerzdiskrimination)

Auch in der Gruppe der Borderline-Patientinnen verglichen wir anhand des t-Tests für gepaarte Stichproben die Mittelwerte der drei Skalen (Pain, Valenz, Arousal) zwischen dem ersten (T1) und dritten (T3) Messzeitpunkt über alle Intensitäten hinweg. Wie man Tabelle 17 entnehmen kann, konnte bei der dritten Intensitätsstufe der Skala 1 (Pain) ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Messzeitpunkten nachgewiesen werden. Bei allen weiteren Intensitäten waren keine signifikanten Unterschiede im zeitlichen Verlauf ermittelbar.

**Tabelle 17:** Vergleich von Skala 1 (Pain), Skala 2 (Valenz) und Skala 3 (Arousal) zwischen erstem (T1) und drittem Messzeitpunkt (T3) innerhalb der Gruppe von Patientinnen mit Borderline-Persönlichkeitsstörung. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei der 3. Intensitätsstufe der Skala 1. Universitätsklinikum Ulm, 2012  
t = t-Wert, df = Freiheitsgrade, p = Signifikanzniveau

Verglichene Messzeitpunkte	Skala und	T	df	p
Skala 1 (Pain): T1 - T3				
Intensität 1		0,920	5	0,400
Intensität 2		1,850	5	0,124
Intensität 3		3,105	5	0,027
Intensität 4		1,309	5	0,247
Intensität 5		0,683	5	0,525
Skala 2 (Valenz): T1 – T3				
Intensität 1		1,894	5	0,117
Intensität 2		1,410	5	0,218
Intensität 3		-0,390	5	0,713
Intensität 4		-0,638	5	0,551
Intensität 5		0,102	5	0,922
Skala 3 (Arousal): T1 – T3				
Intensität 1		1,654	5	0,159
Intensität 2		1,849	5	0,124
Intensität 3		1,285	5	0,255
Intensität 4		1,128	5	0,311
Intensität 5		1,234	5	0,272

### 3.3.3.2 Skala 2 (emotionale Valenz)

Wie in Tabelle 17 dargestellt, zeigten sich im zeitlichen Verlauf bezüglich der Skala 2 (Valenz) keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Borderline-Gruppe.

### 3.3.3.3 Skala 3 (Arousal, unspezifische Erregung durch den Reizstimulus)

Wie in Tabelle 17 dargestellt, zeigten sich bezüglich der Skala 3 (Arousal) durchweg keine signifikanten Unterschiede innerhalb der BPD-Gruppe.

### **3.4 Korrelationsanalysen zwischen den Skalen 1 (Pain) und 2 (Valenz)**

#### 3.4.1 Innerhalb der Depressionsgruppe

In der Gruppe der depressiv Erkrankten konnten positive Zusammenhänge zwischen Skala 1 (Pain) und Skala 2 (Valenz) an T1 ( $r=0,892$ ) sowie T3 ( $r=0,660$ ) nachgewiesen werden.

#### 3.4.2 Innerhalb der BPD-Gruppe

In der Gruppe der Borderline-Patientinnen war zum Zeitpunkt T1 zwischen den Skalen 1 (Pain) und 2 (Valenz) eine negative Korrelation ( $r=-0,145$ ), zum Messzeitpunkt T3 ein positiver Zusammenhang ( $r=0,316$ ) feststellbar.

#### 3.4.3 Innerhalb der Kontrollgruppe

Bei den gesunden Kontrollprobanden zeigte sich zum Messzeitpunkt T1 zwischen den Skalen 1 (Pain) und 2 (Valenz) eine stark positive Korrelation ( $r=0,919$ ).

### **3.5 Innere Spannung**

#### 3.5.1 Innerhalb der Depressionsgruppe

Jeweils vor und nach jeder Messung wurde an allen drei Messtagen die innere Spannung der Patientinnen anhand eines einzelnen Unterpunktes der Dissociative State Scale (DSS-akut) ermittelt. In der Depressionsgruppe, dargestellt in Tabelle 18, ergab sich zu keinem der drei Messzeitpunkte ein signifikanter Unterschied bzgl. der inneren Spannung zwischen Prä- und Postmessung. Mündlich befragt beschrieben einige der Patientinnen eine innere Unruhe bzw. Erregtheit. Häufig genannt wurden zudem Müdigkeit und Erschöpfung.

**Tabelle 18:** Vergleich der inneren Spannung vor und nach jeder Messung an allen drei Messzeitpunkten T1, T2 und T3 innerhalb der Gruppe der depressiven Patientinnen anhand eines einzelnen Unterpunktes der Dissociative State Scale (DSS-akut). Es zeigte sich zu keinem der Messzeitpunkte ein signifikanter Unterschied der inneren Spannung zwischen Prä- und Postmessung. Universitätsklinikum Ulm, 2012

t = t-Wert, df = Freiheitsgrade, p = Signifikanzniveau

Messzeitpunkte	t	df	p
T1	0,109	11	0,915
T2	0,269	11	0,793
T3	0,788	11	0,447

### 3.5.2 Innerhalb der BPD-Gruppe

Zu allen drei Messzeitpunkten ließ sich kein signifikanter Unterschied bzgl. der inneren Spannung zwischen Prä- und Postmessung anhand der DSS-akut nachweisen. Dargestellt ist dies in Tabelle 19. In der mündlichen Befragung gaben die meisten Patientinnen jedoch ein Gefühl der Entspannung und angenehmen Erschöpfung an.

**Tabelle 19:** Vergleich der inneren Spannung vor und nach jeder Messung an allen drei Messzeitpunkten T1, T2 und T3 innerhalb der Gruppe der Patientinnen mit Borderline-Persönlichkeitsstörung (BPD) anhand eines einzelnen Unterpunktes der Dissociative State Scale (DSS-akut). Es zeigte sich zu keinem der Messzeitpunkte ein signifikanter Unterschied der inneren Spannung zwischen Prä- und Postmessung. Universitätsklinikum Ulm, 2012

t = t-Wert, df = Freiheitsgrade, p = Signifikanzniveau

Messzeitpunkte	t	df	p
T1	2,023	9	0,074
T2	0,664	8	0,525
T3	0,491	5	0,644

## **4 Diskussion**

### **4.1 Ergebnisdiskussion**

#### 4.1.1 Schmerzschwelle

##### 4.1.1.1 Patientinnen mit depressiver Störung

Die mittels rPMS gemessenen Schmerzschwellen zeigten für die ersten beiden Messzeitpunkte im Mittelwert erhöhte Werte für die depressiven Patientinnen im Vergleich zu den Kontrollen. In der Tat erhielten wir am ersten Tag einen ausgeprägten Trend hinsichtlich der erhöhten Schmerzschwelle und am zweiten Tag eine deutlich signifikant erhöhte Schmerzschwelle gegenüber den Kontrollen. Für den dritten Messzeitpunkt lagen per Protokoll keine Daten der Kontrollgruppe vor, so dass hierzu keine Aussage gemacht werden konnte.

Mit diesen Ergebnissen liegen wir also im Konsens mit anderen Forschungsgruppen, die depressiven Patientinnen mit den meisten der üblichen Arten der Schmerzmessung eine erhöhte Schmerzschwelle nachweisen konnten [9-11,15,16,28,38,48,51,89,94]. Eine genauere Differenzierung der Schmerzwahrnehmung durch unterschiedliche Schmerzreize zeigte bei depressiven Patienten eine Hypoalgesie bezüglich Hitze- und elektrischen Schmerz, jedoch eine Hyperalgesie für ischämische Muskelschmerzen [7]. Interessanterweise deckte sich das Ergebnis dieser Studie mit anderen Studien, die ebenfalls verminderte Schmerzschwellen bei ischämischen Muskelschmerzen aufzeigten [10,76]. Mit seiner Studie aus dem Jahr 2005 untermauerte Bär außerdem eine bereits Jahre zuvor aufgestellte Theorie, die eine durch verminderte Signalübermittlung im Rückenmark und Hirnstamm verursachten (1) Hypoalgesie auf experimentelle, externe oberflächliche Schmerzreize, gegenüber einer (2) Hyperalgesie auf schmerzhafte endogene, tiefe Reize wie Kopf- oder Bauchschmerzen aufgrund insuffizienter inhibitorischer Systeme beschrieb [7,49].

Bisher weiter ungeklärt ist die genaue Ursache der veränderten Schmerzwahrnehmung. Eine Beeinflussung durch ein verändertes endogenes Opioidsystem wurde bereits in frühen Forschungsphasen als unwahrscheinlich erachtet, als gezeigt werden konnte, dass die Gabe von Naloxon keine Auswirkung auf die Schmerzschwelle hatte [51]. Laut einer Studie von Kundermann aus dem

Jahr 2009, fanden Frew und Drummond 2008 wiederum Hinweise auf ein überaktives Opioidsystem. Kundermann selbst hingegen untersuchte in derselben Studie einen möglichen Zusammenhang von Kortisol, dem trizyklischen Antidepressivum Clomipramin und der Schmerzschwelle, da serotonerge Neurotransmitter sowohl bei der Nozizeption, als auch bei Depressionen eine zentrale Rolle spielen. Dabei konnten sie zeigen, dass Patienten mit einer niedrigen Kortisolantwort auf Clomipramin tatsächlich eine signifikant erhöhte Schmerzschwelle für Hitzeschmerz hatten, während dies bei Patienten mit einer hohen Kortisolantwort nicht der Fall war. Daraus schlossen die Autoren, dass eine verminderte Antwortfähigkeit des Kortisolsystems auf einen serotonergen Wirkstoff, also eine serotonerge Dysfunktion, assoziiert sei mit der verminderten Schmerzempfindung bei depressiven Patienten [48]. Passend dazu fand eine weitere Forschungsgruppe neben einer bei depressiven Patienten wie gesunden Kontrollen ähnlichen kortikalen Aktivierung durch Schmerzreize zusätzlich eine gesteigerte Aktivität in präfrontalen Gebieten von depressiven Patienten – ein Gebiet mit besonders hoher Dichte an serotonergen Rezeptoren [11,48]. Eine spätere Studie zur erhöhten präfrontalen Aktivität, die sich mit genaueren Untersuchungen der mit Schmerz assoziierten A $\delta$ - und C-Fasern beschäftigte und eine erhöhte C-Faser-Aktivität in den frontalen Hirnregionen aufzeigte, bestätigte diese Ergebnisse. Die funktionelle Überaktivität der C-Fasern interpretierten die Autoren im Zusammenhang mit der verstärkten Schmerzwahrnehmung somatischer, tiefer Schmerzen und sahen eine mögliche Verbindung zwischen Depression und Schmerzbeschwerden. Außerdem vermuteten die Autoren einen Zusammenhang mit verminderten aktiven Copingstrategien depressiver Patienten [11,94].

Allerdings gibt es auch Studien, die dieser Theorie widersprechen. So konnte kein Unterschied bezüglich der Speichelkortisolsekretion durch experimentelle Hitzeschmerzen bei depressiven Patienten und gesunden Probanden gezeigt werden [67]. Um auch andere Regelkreise nicht ununtersucht zu lassen, befassten sich Boettger und sein Team anhand der sympathischen Hautantwort auf schmerzhaft elektrische Reize auch mit der autonomen Komponente. Dabei gaben die verkürzten sympathischen Antwortlatenzen bei depressiven Patienten, entgegen der Erwartungen, Hinweise auf eine verstärkte sympathische Antwort



auf nozizeptive Reize. Allerdings konnte keine Korrelation zwischen autonomer Hautantwort und empfundener Schmerzintensität ermittelt werden. Daraus schlossen die Autoren auf einen intakten autonomen Reflexbogen bei depressiven Patienten, der nicht im Zusammenhang mit der veränderten Schmerzwahrnehmung stand [15]. Dies ist im Konsens mit einer früheren Studie, die eine autonome Dysfunktion ebenfalls für unwahrscheinlich hielt [8], allerdings konnte eine Dysfunktion anderer höherer zentralnervöser Kerne durch die Studie nicht ausgeschlossen werden [15]. In einer daraufhin durchgeführten Studie wurde das Schmerzerleben depressiver Patienten vor, während und nach einer Therapie mit dem Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Duloxetin durchgeführt: Dort fanden die Forscher etwas, was sie als „Pseudohypoalgesie“ bezeichneten – Die depressiven Patienten zeigten zwar erwartungsgemäß eine erhöhte Schmerzschwelle für Hitzeschmerz an der Haut, gaben allerdings in Schmerzratings den Schwellenschmerz als deutlich schmerzhafter an als die gesunden Kontrollen [10]. Die Pseudohypoalgesie konnte in der Tendenz auch in einer Folgestudie bestätigt werden. Sowohl bei Hitze-, als auch Kälteschmerz ließ sich bei depressiven Patienten eine erhöhte Schmerzschwelle bei tendenziell stärkerer Schmerzintensität nachweisen [16].

#### 4.1.1.2 Patientinnen mit Borderline-Persönlichkeitsstörung

In der präsentierten Studie zeigte sich für die BPD-Patientinnen sowohl am ersten als auch am zweiten Messtag eine signifikant erhöhte Schmerzschwelle im Vergleich zu den Kontrollen, welche relativ stabile Werte aufwiesen. Mit diesen Ergebnissen liegen wir im Konsens mit den führenden Forschungsgruppen, die den BPD-Patienten eine erhöhte Schmerzschwelle nachgewiesen haben [18,44,56,58,69,74,82-85]. Im Jahr 2000 konnte gezeigt werden, dass BPD-Patienten eine erhöhte Schmerzschwelle unabhängig vom subjektiven Spannungszustand haben: Die BPD-Patienten wiesen sowohl im Zustand der selbstberichteten Ruhe, als auch in Stresssituationen, eine erhöhte Schmerzschwelle auf, wobei diese bei Stress noch weiter anstieg. Dies konnten die Autoren sowohl anhand des Cold-Pressor-, als auch dem Tourniquet-Pain-Test nachweisen [18].

Aufgrund einer Studie, die einerseits die Ergebnisse der erhöhten Schmerzschwelle bei BPD-Patienten in Ruhe und unter Stress bestätigte, dies bei Patienten mit Posttraumatischer Belastungsstörung (PTSD) und Bulimia nervosa jedoch nicht nachweisen konnte [86], hegten wir anfänglich die Hoffnung, dass wir zwischen depressiven und BPD-Patienten signifikante Unterschiede finden und die deutlich erhöhte Schmerzschwelle der BPD-Patientinnen eventuell als diagnostischen Parameter nutzen könnten. Dies bestätigte sich jedoch nicht, da zwischen diesen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede bestanden, die eine genaue Differenzierung zugelassen hätten.

#### 4.1.2 Depressionsskalen: BDI, HAMD, MADRS und Schmerzschwelle im Verlauf

Ein Vergleich der Ergebnisse des BDI zeigte, dass an den beiden ersten Messtagen ein signifikanter Unterschied in der Depressivität zwischen Borderline-Patientinnen und Kontrollen sowie Depressiven und Kontrollen vorlag. Zwischen Depressiven und BPD-Patientinnen gab es keine signifikanten Unterschiede. Das bestätigte uns, dass alle Patienten depressiver als die Kontrollen waren. Allerdings muss man dieses Ergebnis insofern einschränken, dass für den ersten Messzeitpunkt nur vier Werte aus der Kontrollgruppe vorlagen.

Betrachtet man die Ergebnisse innerhalb der einzelnen Gruppen, so zeigte sich sowohl bei BDI, als auch bei MADRS und HAMD für die depressiven Patientinnen eine signifikante Abnahme der Depressivität über den Zeitraum von der ersten bis zur dritten Messung. Dies spricht für ein gutes Anschlagen der stationären Therapie und zeigt, dass das Zeitfenster von Aufnahme und Entlassung für die Studie ausreichend war. Da sich die Schmerzschwelle jedoch über die drei Messtage nicht signifikant veränderte, können wir unsere Annahme der Normalisierung der Schmerzschwelle durch Therapie nicht bestätigen. Mit diesem Ergebnis widersprechen wir einer Studie aus dem Jahr 1994, die einen Zusammenhang zwischen Dauer einer depressiven Erkrankung und Schmerzschwelle gezeigt hatte [49] sowie Otto et al. von 1989, der eine Veränderung der Schmerzschwelle in Abhängigkeit des Schweregrades der Depression gefunden hatte (aus [7]). Bär konnte in einer Studie das Absinken der

Schmerzschwelle im Rahmen der Remission bei Depressiven feststellen. Hierbei fand er jedoch ausgeprägte Seitenunterschiede besonders nach Remission [9]. Diese Ergebnisse einer funktionellen Lateralisation konnte er später erneut reproduzieren [7]. Weiterhin wies er eine erhöhte Sensibilität für Hitzeschmerz nach einer sechswöchigen Duloxetintherapie bei depressiven Patienten nach, konnte dies jedoch nicht für ischämische Schmerzen nachweisen [10]. Auf der anderen Seite veröffentlichte er selbst Studien, in denen er genau wie auch wir keinen Zusammenhang zwischen der Schmerzschwelle und den Depressionsskalen fand und postulierte, dass diese Korrelation eventuell schwächer ausgeprägt sei als angenommen [7]. Dies wurde von Schwier und Kliem untermauert, die ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen Schweregrad der Erkrankung und Schmerzschwelle finden konnten [89]. Interessant wäre bei dieser Theorie, ob die depressiven Patientinnen, im Gegensatz zu den BPD-Patientinnen eine stabile Schmerzschwelle bei deutlich verbesserter Klinik aufwiesen.

Auch bei den Borderline-Patientinnen war eine signifikante Abnahme der Depressivität anhand des BDI messbar, was wir auch bei dieser Gruppe als gutes therapeutisches Ergebnis werteten. Jedoch konnten wir auch bei diesem Patientenkollektiv keine signifikante Normalisierung der Schmerzschwelle nachweisen, sondern nur eine Tendenz, die mehrere Interpretationen zuließ: Ein Grund könnte tatsächlich die Normalisierung der Schmerzschwelle nach drei Jahren unter Therapie sein. Hierfür sprechen vor allem die Hinweise auf die Verbesserung der Symptome, die durch die Depressionsskalen aufgezeigt wurden. Ein weiterer Grund für das starke Absinken des Wertes könnte auch in der verringerten Anzahl gemessener Patientinnen liegen. Waren es für die erste Messung zehn Patientinnen, konnten wir für den dritten Messzeitpunkt nur noch sechs erneut rekrutieren. Durch die Art des angewendeten Berechnungsverfahrens wurden allerdings nur die sechs Patientinnen miteinander verglichen, für die es zu allen Messzeitpunkten Werte gab. Dadurch ist es möglich, dass die Schmerzschwelle nur scheinbar absank. Für die Theorie der Normalisierung der Schmerzschwelle spricht eine Studie, die sich unter anderem auf Lieb et al. 2004 und Zanarini et al. 2006 bezieht und laut der mehrere Studien bereits gezeigt hatten, dass es bei BPD-Patientinnen nach jahrelanger Psychotherapie zu einer Remission des selbstverletzenden Verhaltens komme [56]. Dies zu Grunde gelegt,

untersuchten die Autoren um Ludäscher in einer Querschnittsstudie, ob sich auch die Schmerzschwelle und -wahrnehmung nach Jahren der Therapie verändert. Tatsächlich konnten sie nachweisen, dass BPD-Patientinnen, die sich aktuell selbst verletzten, eine geringere Schmerzwahrnehmung hatten als BPD-Patientinnen, die bereits damit aufgehört hatten. Diese wiederum hatten noch immer eine höhere Schmerzschwelle als gesunde Kontrollprobanden. Da sie außerdem eine negative Korrelation zwischen der Schmerzempfindlichkeit und dem Schweregrad der Borderline-Symptome fanden, schlossen sie daraus einen Zusammenhang zwischen der Krankheitsausprägung und der Schmerzwahrnehmung [56]. Bestätigen konnte diese Theorie eine weitere Studie, in der festgestellt wurde, dass eine Abstumpfung gegenüber Schmerzen in deutlichem Zusammenhang mit der Häufigkeit des selbstverletzenden Verhaltens stand, woraus die Autoren eine Abkopplung der emotional-affektiven von der sensorisch-diskriminativen Komponente vermuteten [58]. Da Ludäscher und ihr Team aufgrund ihres Versuchsaufbaus nicht beweisend unterscheiden konnten, ob die veränderte Schmerzschwelle bei BPD-Patientinnen mit unterschiedlichem selbstverletzendem Verhalten abhängig vom Ausprägungsgrad der Symptome war bzw. abhängig von der Durchführung der Selbstverletzung, oder, ob doch auch genetische und entwicklungsgeschichtliche Faktoren eine Rolle spielten, empfahlen die Autoren die Durchführung einer Longitudinalstudie [56]. Diese haben wir nun durchgeführt und können die Vermutung der Autoren zwar nicht bestätigen, aber doch untermauern.

#### 4.1.3 SAM-Ratings (3 Skalen: Pain, Valenz, Arousal)

##### 4.1.3.1 Skala 1 (Pain = Schmerzdiskrimination)

Wir verglichen auch die SAM-Ratings sowohl über alle Gruppen hinweg als auch innerhalb der einzelnen Gruppen. Dabei zeigten sich für Skala 1 (Pain = Schmerzdiskrimination) über alle Gruppen und über alle Intensitäten folgende Ergebnisse: Am ersten Messtag werteten die Patientinnen und Probandinnen aller Gruppen mit ansteigender Intensität ein zunehmendes Schmerzempfinden, d. h. Schmerz wurde von allen Studienteilnehmern und ohne Gruppenunterschiede bei ansteigender Intensität stärker wahrgenommen. Werteten die BPD-Patientinnen

bei den Intensitäten 1 bis 4 immer am höchsten, scorten sie bei Intensität 5 wiederum am niedrigsten. Da alle Werte jedoch in einem ähnlichen Rahmen waren, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Auch zum zweiten Messzeitpunkt war die Reizempfindung in allen drei Gruppen ähnlich. Dies erhärtete die Annahme, dass die Empfindung eines Reizes bzw. Schmerzes sowohl bei Patientinnen, als auch bei gesunden Kontrollen ähnlich war und unterschiedliche Schmerzschwellen eher nicht auf eine veränderte Somatosensorik zurückzuführen waren, sondern auf eine veränderte emotionale oder kognitive Bewertung. Diese Vermutung ist kohärent mit anderen Forschungsergebnissen, so wurde bereits in frühen Phasen der Forschung herausgefunden, dass Patienten mit Depressionen zwar eine schlechtere sensorische Diskriminierungsfähigkeit für schmerzhafte Hitzestimuli hatten, dies aber für Wärmereize niedriger Intensität nicht zutraf [30]. In den darauffolgenden Jahren wurden in unterschiedlichen Studien nicht nur spezifisch die Nozizeption untersucht sondern auch die allgemeine Somatosensorik durch Messung und Vergleich, beispielsweise des Wärme- und Vibrationsempfindens bei depressiven Patienten und gesunden Kontrollen, wobei den Depressiven durchweg eine normale Somatosensorik attestiert wurde [9,48,93]. Strigo und sein Team schlussfolgerten 2008 am Ende ihrer Studie eine enge Verknüpfung von Depressionen mit affektiv-motivationalen Verarbeitungsprozessen und auch Dworkin vermutete affektive Veränderungen der Schmerzreaktion [30]. Diese Hypothese konnte noch im selben Jahr mit bildgebenden Untersuchungen von Graff-Guerrero untermauert werden, indem der intrazerebrale Blutfluss während experimenteller Schmerzauslösung bei depressiven Patienten und gesunden Kontrollen im Längsschnitt gemessen wurde: Während in Phasen der akuten Depression sowohl Regionen der affektiven (limbisches System, Amygdala und präfrontale Areale wie der ACC) als auch der kognitiven (Frontalkortex) Schmerzkomponente besonders aktiviert waren, veränderte sich dies nach einer zweiwöchigen antidepressiven Therapie zu einer Aktivierung ausschließlich kognitiv-verarbeitender Gebiete. Daraus folgerten die Autoren, dass es bei akut depressiven Patienten zu einer affektiven Überinterpretation auf schmerzhafte Stimuli komme [38]. Nachdem außerdem eine Veränderung der sensorisch-diskriminativen Schmerzkomponente als Ursache der verminderten Schmerzempfindung bei Depressiven als eher unwahrscheinlich

abgetan wurde [46], blieben als alternative Hintergründe noch die Veränderungen in höheren zentralnervösen Strukturen, die für die affektive, kognitive, oder autonome Schmerzkomponente zuständig sind [15,93]. Wobei der autonome Reflexbogen, wie weiter oben bereits beschrieben, als Ursache ebenfalls eher unwahrscheinlich ist.

Auch bei Patienten mit Borderline-Persönlichkeitsstörung gibt es eine Vielzahl von Studien, die sich mit der Ätiologie der hier ebenfalls festgestellten veränderten Schmerzwahrnehmung beschäftigten, doch ist auch bei diesem Krankheitsbild die eigentliche Ursache noch immer Spekulation: Eine frühe Annahme ging von einer Aktivierung von Mechanismen aus, die sowohl für Schmerz als auch für Stimmung (z.B. endogenes Opioidsystem, Serotoninsystem) zuständig sind [83]. Die Forscher um Kemperman schlossen allerdings aus der Tatsache, dass BPD-Patienten eine verminderte Diskriminierungsfähigkeit zwischen schmerzhaften Reizen ähnlicher Intensität im Vergleich zu gesunden Kontrollen besaßen, dass die Hauptursache in einer Veränderung des neurosensorischen Aspekts der Schmerzwahrnehmung liege [44]. Dies konnte wiederum in Folgestudien nicht bestätigt werden, die den BPD-Patienten eine normale räumliche Diskriminierungsfähigkeit attestierten [56,85]. Aufgrund von durch Schmerzstimuli ausgelösten erhöhten Laser-evozierten Hirnpotenzialen (LEP) über bestimmten Hirnregionen konnte die Schlussfolgerung gezogen werden, dass es weder zu einer generellen Schädigung der sensorisch-diskriminativen Komponente noch zu einer Hyperaktivität der absteigenden Schmerzhemmung oder Aufmerksamkeitsdefizite gekommen war, sondern die Veränderung entweder in der kognitiv-evaluativen oder affektiv-motivationalen Schmerzkomponente liegen müsse [85]. Dieselben Überlegungen hatte auch Pavony, der das allgemeine somatosensorische System anhand seiner Submodalitäten Exterozeption und Propriozeption betrachtete und untersuchte. Die Ergebnisse zeigten, dass weder BPD-Patienten noch Patienten, die NSSI betrieben ohne nach DSM-IV mit BPD diagnostiziert zu sein, bei Extero-, oder Propriozeption Unterschiede zu gesunden Kontrollprobanden zeigten. Daraus schlossen die Autoren, dass es bei den Patienten zu Veränderungen der schmerzspezifischen Empfindung (Nozizeption) und Wahrnehmung komme, es also keine generalisierte Dysfunktion der Somatosensorik gebe [74,75]. Schmahl konnte bereits zwei Jahre nach seiner LEP-Studie anhand einer Studie mit

funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRI) eine Bestätigung und genauere Differenzierung seiner vorherigen Ergebnisse erbringen. Die BPD-Patientinnen zeigten bei Hitzestimuli mit konstanten 43°C eine verminderte Wahrnehmung des Schmerzes, wobei sich im fMRI ein im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden vermindertes Aktivitätsvolumen des gesamten Gehirns nachweisen ließ. Bei individuell ermittelten Hitzereizen wiederum zeigten sich bei den BPD-Patienten im Vergleich zu Kontrollprobanden eine signifikant verminderte Aktivität im parietalen Kortex sowie erhöhte Aktivität im linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC). Außerdem ließ sich eine neurale Deaktivierung in Teilen des ACCs und der Amygdala während der Schmerzwahrnehmung nachweisen. Hieraus schlossen die Forscher, dass sich das neuroanatomische Korrelat dieser antinozizeptiven Mechanismen in der erhöhten Schmerzantwort des DLPFC und in einer verminderten Reizantwort in ACC und Amygdala widerspiegelt und primär als Zeichen der Herabregulation der emotionalen Komponenten zu werten sei [84].

Noch im selben Jahr zeigte eine andere fMRI-Untersuchung, die mit Hitzereizen stimulierte, bezüglich der beteiligten Hirnareale ähnliche Ergebnisse und wies eine erhöhte Aktivierung von Amygdala, Inselkortex und ACC durch neutrale und negative Bilder in BPD-Patienten nach. Die Amygdalaaktivierung korrelierte dabei mit selbstberichteten Defiziten der Emotionsregulation [69]. Auch Pavony und ihre Mitarbeiter konzipierten eine weitere Untersuchung, in der sie die Vermutung einer veränderten motivational-kognitiven Schmerzkomponente aufstellten, da sie bei BPD-Patienten sowohl höhere Werte für Schmerztoleranz, als auch Schmerzausdauer fanden [74]. Diese Theorie war von Russ und Mitarbeitern bereits früh in die Diskussion eingebracht worden, als sie beispielsweise anhand von EEG-Messungen überlegten, dass auch „psychologische Aspekte“, also dissoziative Zustände der BPD-Patienten, eine Rolle spielen könnten [82]. Bei ihnen zeigte sich nämlich in EEG-Messungen eine signifikant höhere Theta-Aktivität bei den BPD-Patienten, welche wiederum bekannt dafür ist, mit meditativen und dissoziativen Zuständen assoziiert zu sein. Als Quelle der höchsten Theta-Aktivität fanden sie den medialen Frontalkortex, speziell vom anterioren cingulären Cortex (ACC). Dieser wiederum ist involviert in die kognitive Verarbeitung von Schmerzen [82]. Auch andere Forschungsgruppen untermauerten die Theorie einer veränderten kognitiven bzw. affektiven

Komponente als Ursache, als sie feststellten, dass die per se verminderte Schmerzwahrnehmung bei BPD-Patienten unter Stress noch weiter absank [18]. Aus diesem Grund vermuteten die Autoren, dass generelle stress-induzierte dissoziative Prozesse eine Rolle spielten. Ausschließen konnten sie die neurobiologischen Veränderungen jedoch ebenfalls nicht, da sie nicht erklären konnten, warum BPD-Patienten bereits in Ruhe-Situationen eine erhöhte Schmerzschwelle besaßen [18].

#### 4.1.3.2 Skala 2 (emotionale Valenz)

Verglich man nun Skala 2 (Valenz) über alle Gruppen und Intensitäten miteinander zeigte sich ein anderes Muster: Die depressiven Patientinnen werteten am ersten Messtag, ähnlich wie die gesunden Probanden und daher ohne signifikanten Unterschied, mit zunehmender Intensität eine höhere Valenz. Das heißt, sie fanden den Reiz mit steigender Intensität immer unangenehmer. Im Gegensatz dazu scorten die BPD-Patientinnen über alle fünf Intensitäten etwa gleich hoch, als sei ihnen die zunehmende Intensität weniger unangenehm bzw. als stünden sie der zunehmenden Intensität indifferent gegenüber. Dies führte zu einem signifikanten Unterschied bei der 1. Intensitätsstufe: Die Patientinnen mit BPD werteten signifikant höher, den Reiz also unangenehmer als Depressive und Kontrollen, während sie hingegen bei Intensität 5 signifikant niedriger als die Kontrollen scorten. Dies lässt die Interpretation zu, dass sich die Werte der BPD-Patientinnen bei Intensität 2 bis 4 denen der anderen Gruppen annähern, um bei Intensität 1 und 5 in entgegengesetzten Richtungen signifikant zu sein. Damit wird deutlich auf eine veränderte emotionale oder kognitive Bewertung der Schmerzimpulse hingewiesen. Am zweiten Messtag lässt sich dieses Ergebnis in der Tendenz reproduzieren: Die Borderline-Patientinnen werteten, wie am Tag zuvor, mit ungefähr gleichbleibenden Werten, während die Werte von Depressiven und Kontrollen mit zunehmender Intensität anstiegen. Hierbei ergab sich ein signifikanter Unterschied bei Intensität 1 zwischen BPD und Depressiven und zu einem als Trend beschreibbaren Unterschied bei Intensität 5, der sich wie die Werte am ersten Tag interpretieren lässt. Für den dritten Messzeitpunkt gab es zwar keine Werte für die Kontrollen, doch zeigten sich auch keine signifikanten



Unterschiede mehr zwischen BPD-Patientinnen und Depressiven. Man könnte daher interpretieren, dass durch die Therapie eventuell eine Normalisierung der kognitiven bzw. emotionalen Bewertung stattgefunden habe. Mit diesem Ergebnis bestätigen wir, wie oben bereits diskutiert, dass die Borderline-Patientinnen eine normale Schmerzdiskrimination bei veränderter emotionaler Beteiligung hatten, die sich jedoch im Verlauf der Studie nicht statistisch signifikant veränderte, also normalisierte.

#### 4.1.3.3 Skala 3 (Arousal, unspezifische Erregung durch den Reizstimulus)

Beim Vergleich der SAM-Skala 3 (Arousal) über alle Gruppen und Intensitäten hinweg, zeigten sich zum ersten Messzeitpunkt keine signifikanten Unterschiede zwischen depressiven Patientinnen, die immer am niedrigsten scorten, BPD-Patientinnen, die immer vergleichbar niedrige Werte angaben, und Kontrollen, deren Werte über die zunehmenden Intensitäten am stärksten stiegen. Trotz deutlicher numerischer Unterschiede, war jedoch keiner dieser Unterschiede signifikant und die Werte legten die Vermutung nahe, dass alle Gruppen eine ähnliche innere Angespanntheit empfanden. Auch bei der zweiten und dritten Messung werteten alle Gruppen ähnlich und es kam zu keinen signifikanten Unterschieden. Allerdings stehen unsere Ergebnisse bezüglich der BPD-Patientinnen im Widerspruch zu einer Studie, deren Autoren bereits 1992 feststellten, dass BPD-Patienten mit analgetischen Phänomenen während der Selbstverletzung höhere Level negativer Emotionen empfanden und signifikant erhöhte Level von negativen Emotionsqualitäten wie Ärger, Spannung, Depression, Ängstlichkeit und Bedrohungsgefühl bei den Patienten fanden [83]. Eine weitere Studie wies auf eine signifikante Korrelation zwischen erhöhter Schmerzschwelle und aversivem Arousal hin und bestätigte eine Studie von Bohus und Kollegen aus dem Jahr 2000, der herausfand, dass die Schmerzschwelle bei BPD-Patienten in Phasen subjektiven Stresses ansteige [18,55]. Daraus schlossen Ludäscher und ihre Mitarbeiter, dass subjektiver Stress die Schmerzwahrnehmung beeinflusst und hatten damit, nach eigenen Angaben, die erste Studie eingeführt, die die starke Korrelation zwischen Stresssymptomen (Aversives Arousal und Dissoziation) und Schmerzschwelle bei BPD-Patienten direkt nachweisen konnte

[55]. 2010 veröffentlichte Ludäscher mit ihren Kollegen eine weitere Studie, bei der sie sich den Zusammenhang von verminderter Schmerzwahrnehmung und Dissoziation nochmals genauer anschauten. Hierbei bestätigten sie frühere Ergebnisse von bereits berichteten Zusammenhängen von Schmerzwahrnehmung und intensiver negativer Anspannung sowie Schmerzempfindung und Dissoziation. Daraufhin stellten sie die Hypothese auf, dass die verminderte Schmerzwahrnehmung ein somatischer Marker dissoziativer Zustände bei Patienten mit BPD sei [57].

#### 4.1.3.4 Intragruppaler Vergleich

Betrachtete man die SAM-Ratings nun innerhalb der einzelnen Gruppen über den gesamten Zeitraum der Studie, verglich also die Werte vom ersten und vom dritten Messtag, ergaben sich nur wenige signifikante Ergebnisse: In der Gruppe der depressiven Patientinnen zeigten sich trotz nachweislich abnehmender Depressivität über den Zeitraum nur eine signifikante Veränderung bei Skala 1 (Pain) mit Intensitätsstufe 4 zwischen dem ersten und dritten Tag. Alle anderen Werte ließen keine signifikanten Unterschiede im Studienverlauf in Abhängigkeit von der Depressivität erkennen. In der Depressionsgruppe schienen sich also weder die Schmerzschwelle noch das Schmerzempfinden oder die Schmerzwahrnehmung, über den Zeitverlauf von stationärer Aufnahme bis zur Entlassung, bei nachweislich signifikant gesunkener Depressivität zu verändern. In der Gruppe der BPD-Patientinnen zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Auch hier kam es im Verlauf der Studie zu einem signifikanten Absinken der Depressivität. Doch zeigten sich abhängig von der Depressivität keine signifikanten Veränderungen in den SAM-Skalen Pain, Valenz und Arousal. Die einzige Ausnahme war bei Skala 1 (Pain) die dritte Intensitätsstufe.

#### 4.1.4 Korrelationsanalysen zwischen Skala 1 (Pain) und Skala 2 (Valenz)

Der Hintergedanke dieser Korrelation beruhte auf der Vermutung, dass es in den unterschiedlichen Gruppen Zusammenhänge zwischen dem reinen Schmerzempfinden (SAM-Skala 1, Pain) und der emotionalen Bewertung (SAM-Skala 2, Valenz) gebe. Unsere Vermutung war, dass es bei Kontrollen und

Depressiven eine eher positive, bei den BPD-Patientinnen eine eher negative Korrelation gäbe. Weiterhin vermuteten wir eine Abhängigkeit von der Depressivität.

In der Depressionsgruppe konnte tatsächlich, wie bei den Kontrollen, sowohl am ersten, als auch am dritten Messtag, eine signifikante positive Korrelation zwischen Skala 1 (Pain) und Skala 2 (Valenz) nachgewiesen werden. Ausformuliert bedeutete dies, dass in beiden Gruppen, unabhängig von der Depressivität, ein stärker wahrgenommener Reiz auch als unangenehmer empfunden wurde.

Bei den Borderline-Patientinnen zeigte sich zum ersten Messzeitpunkt eine negative Korrelation. Daraus könnte man ableiten, dass die BPD-Patientinnen einen stärker empfundenen Reiz als angenehmer als einen schwächer empfundenen beschreiben würden. Dies würde zu unserer ursprünglichen Vermutung passen und in einer Studie mit größerer Teilnehmerzahl könnte man diese Vermutungen eventuell verifizieren. Am dritten Messtag, also drei Jahre später, zeigte sich nun eine leichte positive Korrelation. Auch hier könnte man die Vermutung ableiten, dass, nun ähnlich den Depressiven und gesunden Kontrollen, ein stärker wahrgenommener Stimulus, auch als unangenehmer empfunden werde. Dieses Ergebnis wiederum wäre ebenfalls eine Bestätigung unserer Vermutung, dass im Laufe einer mehrjährigen Therapie, es bei BPD-Patientinnen zu einer Normalisierung der Schmerzwahrnehmung komme. Außerdem scheint es ebenfalls ein Hinweis auf eine veränderte emotionale Bewertung des Schmerzerlebens zu sein.

#### 4.1.5 Innere Spannung

Wir stellten zu Beginn der Studie die Hypothese auf, dass es durch die rPMS-Untersuchung bei den Patientinnen eventuell zu einer Abnahme der inneren Spannung kommen könnte. Dies hypothetisierten wir vor allem für die BPD-Patientinnen, die sich im Rahmen ihrer Erkrankung häufig selbst verletzen. Dies konnten wir statistisch allerdings weder für die depressiven, noch für die BPD-Patientinnen bestätigen. Besonders die BPD-Patientinnen gaben zwar nach der Messung an, sich etwas entspannter und wohler zu fühlen, anhand der objektiven Tests konnte dieses Gefühl jedoch nicht verifiziert werden. Diese von uns

beobachtete Stimmungsänderung der Patientinnen, konnte jedoch von Russ et al. bereits im Jahr 1992 objektiviert werden, als sie ein signifikantes Absinken von Traurigkeit, Angst, Ärger und Verwirrung bei gleichzeitigem Anstieg von Energie nach dem Cold-Pressure-Test bei BPD-Patienten festhielten [83]. Die depressiven Patientinnen gaben seltener ein Erleichterungsgefühl an, manche beschrieben sogar eine innere Aufwühlung und Erregtheit nach der Untersuchung. Beiden Patientengruppen gemeinsam war ein Gefühl der Müdigkeit und Erschöpfung nach der Messung.

## **4.2 Methodendiskussion**

Als eine der ersten Forschungsgruppen haben wir uns die Schmerzwahrnehmung von BPD- und depressiven Patientinnen sowohl im Quer- als auch im Längsschnitt angeschaut und dabei einen ersten Schritt zur Etablierung einer neuen Art von experimenteller Schmerzauslösung durchgeführt. Die repetitive periphere Magnetstimulation schien dabei ebenso geeignet zu sein, experimentelle Schmerzen zu erzeugen und zu evaluieren, wie bereits herkömmlich bekannte Methoden. Die Methode ließ sich zuverlässig anwenden und wir konnten außer anschließender Müdigkeit und gelegentlichem Handkribbeln, keine nennenswerten Nebenwirkungen bei den Studienteilnehmerinnen feststellen. Erwähnenswert ist jedoch die limitierte Steigerungsfähigkeit der Stimulationsenergie dieser Methode bei dem vorhandenen Gerät. Zum ersten Messzeitpunkt mussten fünf der Borderline-Patientinnen mit 100% der Geräteleistung stimuliert werden ohne dass sie diesen Reiz als tatsächlich „schmerzhaft“ angegeben hatten. Bei der dritten Messung waren es allerdings nur noch zwei der BPD-Patientinnen. Auch in der Gruppe der Depressiven gaben sowohl für den ersten, als auch für den dritten Messzeitpunkt fünf der Patientinnen die voll ausgereizte Stimulationsenergie als nicht schmerzhaft an. Bei den gesunden Kontrollen wurde diese Grenze nie erreicht. Daraus schlossen wir, dass Geräte mit einer höheren Stimulationsleistung wünschenswert wären, damit man mehr Intensitätenauswahl hätte und die 100%-Grenze nicht ausschöpfen müsse.

Als weitere Einschränkung unserer Studie ist die Gruppengröße zu erwähnen. Mit mehr Studienteilnehmern wären manche Ergebnisse wahrscheinlich eher signifikant gewesen, bei denen wir nun nur Tendenzen und Trends feststellen konnten. In dieser Hinsicht, als post-hoc Observation, könnte man behaupten, dass die Studie unterpowered war, obwohl, zu Beginn der Messungen die Effektstärken der Intervention nicht einzuschätzen waren. Ein weiterer Verbesserungsvorschlag für eine Folgestudie wäre der konsequente Ausschluss von Patienten unter analgetisch oder beruhigend wirkenden Psychopharmaka. Wir versuchten jedoch, Patienten mit solchen Medikamenten entweder komplett auszuschließen, oder sie innerhalb von drei Tagen nach Ansetzen des Medikaments zu messen, damit die Medikamente ihre volle Wirkung noch nicht entfalten konnten. Da wir jedoch hauptsächlich auf stationäre Patientinnen zurückgriffen, konnte eine Beeinflussung durch Medikamente nicht ausgeschlossen werden. Weitere Komorbiditäten wie beispielsweise Essstörungen wurden nicht berücksichtigt. Ebenso wenig Faktoren wie Menstruationszyklus [55] oder Schwangerschaft und Rauchen [83]. Als problematisch zu betrachten ist außerdem die Untersuchung unserer Kontrollprobandinnen: Diese wurden nur zu den ersten beiden Messzeitpunkten untersucht und nicht, wie die Patientinnen, ein drittes Mal im Verlauf.

## 5 Zusammenfassung

Da auf dem Gebiet der Schmerzwahrnehmung und Schmerzcharakterisierung sowohl bei depressiven als auch bei Borderline-Patienten (BPD) bis heute viele Fragen offen sind, beschäftigten auch wir uns mit diesem Thema. Besonderes Augenmerk legten wir dabei auf die Schmerzschwelle von Patientinnen und gesunden Kontrollprobandinnen und deren Veränderung über den Zeitraum der Studie, d.h. durch Therapie und im Verlauf. Dabei erwarteten wir eine höhere Schmerzschwelle in beiden Patientengruppen sowie eine Normalisierung über die Zeit. Außerdem stellten wir die Hypothese einer veränderten emotionalen Bewertung von Schmerzreizen beider Patientengruppen, bei unverändertem allgemeinen Reizempfinden, auf. Dies untersuchten wir anhand der repetitiven peripheren Magnetstimulation (rPMS), die wir als neue Methode experimentelle Schmerzimpulse auszulösen testeten und in die Forschung einführten. Zwölf depressive Patientinnen und zehn Borderline-Patientinnen wurden insgesamt drei Mal vor und nach einer festgelegten Zeitspanne unter Therapie mit der rPMS untersucht. Die zwölf gesunden Kontrollen wurden mit derselben Methode zwei Mal untersucht. Bei allen drei Kollektiven wurde die Schmerzschwelle bestimmt. Außerdem wurde bei allen die Fähigkeit der Schmerzdiskrimination, der emotionalen Valenz im Zusammenhang mit schmerzhaften und unangenehmen Reizstimuli sowie das durch die Stimulation ausgelöste Arousal untersucht.

Bei den depressiven Patientinnen wurde im Vergleich zu Kontrollprobandinnen eine signifikante Erhöhung der Schmerzschwelle vor Therapie gefunden, die sich jedoch im festgelegten Zeitraum bei nachweislich signifikant gesunkener Depressivität nicht wieder normalisierte. Die allgemeine Reizdiskrimination war erwartungsgemäß vergleichbar zum Kontrollkollektiv. Hinsichtlich der emotionalen Bewertung (Valenz) unterschieden sich die depressiven Patienten nur signifikant von den Borderline-Patientinnen, nicht jedoch von den gesunden Kontrollen. So gaben depressive Patientinnen wie auch gesunde Kontrollprobandinnen an, einen stärkeren Reiz als unangenehmer zu empfinden als einen schwächeren Reiz.

In der Gruppe der BPD-Patientinnen konnten wir ebenfalls, unseren Erwartungen gemäß, im Vergleich um Kontrollkollektiv eine signifikant erhöhte Schmerzschwelle vor Therapie nachweisen. Diese sank jedoch nach der festgelegten Zeit der

Therapie, trotz nachweislich verminderter Symptomatik und numerisch großem Unterschied, nicht wieder statistisch signifikant ab. Allerdings konnten wir bei intakter Reizdiskrimination eine signifikant veränderte emotionale Bewertung von Schmerzimpulsen bei Borderline-Patientinnen feststellen, die den schmerzhaften Reizen gegenüber gleichgültig zu reagieren schienen. Weiterhin zeigte sich bei dieser Patientinnengruppe bezüglich der Korrelation von Schmerzdiskriminierung und emotionaler Bewertung die Auffälligkeit einer anfangs negativen Korrelation – also eines Empfindens des schmerzhafteren Reizes als angenehmer. Dies veränderte sich wiederum im Verlauf der Studie zu einer positiven Korrelation, wie es auch die Kontrollen und Depressiven angegeben hatten: Der stärkere Reiz wurde unangenehmer empfunden als der Schwächere.

Unsere neu eingeführte Methode der repetitiven peripheren Magnetstimulation schien zuverlässig zu funktionieren und wir konnten außer anschließender Müdigkeit und gelegentlichem Handkribbeln bei den Studienteilnehmerinnen keine erwähnenswerten Nebenwirkungen feststellen.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Adler G, Gattaz W F: Pain perception threshold in major depression. *Biological psychiatry*, 34: 687-689 (1993)
2. Aleman A, Sommer I E, Kahn R S: Efficacy of slow repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of resistant auditory hallucinations in schizophrenia: a meta-analysis. *The Journal of clinical psychiatry*, 68: 416-421 (2007)
3. American Psychiatric Association (Hrsg) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV), Fourth Edition*. 4., American Psychiatric Association, Washington, DC, (1994)
4. Avery D H, Holtzheimer P E, 3rd, Fawaz W, Russo J, Neumaier J, Dunner D L, Haynor D R, Claypoole K H, Wajdik C, Roy-Byrne P: Transcranial magnetic stimulation reduces pain in patients with major depression: a sham-controlled study. *The Journal of nervous and mental disease*, 195: 378-381 (2007)
5. Ballard E, Bosk A, Pao M: Invited commentary: understanding brain mechanisms of pain processing in adolescents' non-suicidal self-injury. *Journal of youth and adolescence*, 39: 327-334 (2010)
6. Bär K J: The processing of pain in psychiatric diseases. *Der Nervenarzt*, 83: 1385-1390 (2012)
7. Bär K J, Brehm S, Boettger M K, Boettger S, Wagner G, Sauer H: Pain perception in major depression depends on pain modality. *Pain*, 117: 97-103 (2005)
8. Bär K J, Greiner W: Pain perception is not influenced by altered autonomic function in major depression. *Psychiatrische Praxis*, 34 Suppl 3: S309-13 (2007)
9. Bär K J, Greiner W, Letsch A, Kobele R, Sauer H: Influence of gender and hemispheric lateralization on heat pain perception in major depression. *Journal of psychiatric research*, 37: 345-353 (2003)



10. Bär K J, Terhaar J, Boettger M K, Boettger S, Berger S, Weiss T: Pseudohypoalgesia on the skin: a novel view on the paradox of pain perception in depression. *Journal of clinical psychopharmacology*, 31: 103-107 (2011)
11. Bär K J, Wagner G, Koschke M, Boettger S, Boettger M K, Schlosser R, Sauer H: Increased prefrontal activation during pain perception in major depression. *Biological psychiatry*, 62: 1281-1287 (2007)
12. Barker A T, Freeston I L, Jalinous R, Jarratt J A: Magnetic stimulation of the human brain and peripheral nervous system: an introduction and the results of an initial clinical evaluation. *Neurosurgery*, 20: 100-109 (1987)
13. Beck A T, Ward C H, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J: An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, 4: 561-571 (1961)
14. Beck H, Martin E, Motsch J, Schulte am Esch J (Hrsg) *Schmerztherapie* (ains Band 4). Georg Thieme, Stuttgart; New York, S. S. 13-25 (2002)
15. Boettger M K, Greiner W, Rachow T, Bruhl C, Bär K J: Sympathetic skin response following painful electrical stimulation is increased in major depression. *Pain*, 149: 130-134 (2010)
16. Boettger M K, Grossmann D, Bär K J: Thresholds and perception of cold pain, heat pain, and the thermal grill illusion in patients with major depressive disorder. *Psychosomatic medicine*, 75: 281-287 (2013)
17. Boettger M K, Schwier C, Bär K J: Sad mood increases pain sensitivity upon thermal grill illusion stimulation: implications for central pain processing. *Pain*, 152: 123-130 (2011)
18. Bohus M, Limberger M, Ebner U, Glocker F X, Schwarz B, Wernz M, Lieb K: Pain perception during self-reported distress and calmness in patients with borderline personality disorder and self-mutilating behavior. *Psychiatry research*, 95: 251-260 (2000)

19. Bradley M M, Lang P J: Measuring emotion: the Self-Assessment Manikin and the Semantic Differential. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 25: 49-59 (1994)
20. Cardenas-Morales L, Fladung A K, Kammer T, Schmahl C, Plener P L, Connemann B J, Schönfeldt-Lecuona C: Exploring the affective component of pain perception during aversive stimulation in borderline personality disorder. *Psychiatry research*, 186: 458-460 (2011)
21. Chen J J, Liu Z, Zhu D, Li Q, Zhang H, Huang H, Wei Y, Mu J, Yang D, Xie P: Bilateral vs. unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation in treating major depression: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychiatry research*, 219: 51-57 (2014)
22. Choi K M, Jang K M, Jang K I, Um Y H, Kim M S, Kim D W, Shin D, Chae J H: The effects of 3 weeks of rTMS treatment on P200 amplitude in patients with depression. *Neuroscience letters*, (2014)
23. Cogan R, Spinnato J A: Pain and discomfort thresholds in late pregnancy. *Pain*, 27: 63-68 (1986)
24. Cohen L G, Roth B J, Nilsson J, Dang N, Panizza M, Bandinelli S, Friauf W, Hallett M: Effects of coil design on delivery of focal magnetic stimulation. Technical considerations. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 75: 350-357 (1990)
25. Cordes J, Arends M, Mobascher A, Brinkmeyer J, Kornischka J, Eichhammer P, Klimke A, Winterer G, Agelink M W: Potential clinical targets of repetitive transcranial magnetic stimulation treatment in schizophrenia. *Neuropsychobiology*, 54: 87-99 (2006)
26. Currie S R, Wang J: Chronic back pain and major depression in the general Canadian population. *Pain*, 107: 54-60 (2004)

27. Demyttenaere K, Bonnewyn A, Bruffaerts R, Brugha T, De Graaf R, Alonso J: Comorbid painful physical symptoms and depression: prevalence, work loss, and help seeking. *Journal of affective disorders*, 92: 185-193 (2006)
28. Dickens C, McGowan L, Dale S: Impact of depression on experimental pain perception: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Psychosomatic medicine*, 65: 369-375 (2003)
29. Dilling H, Dittmann V: Die psychiatrische Diagnostik nach der 10. Revision der internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD-10). *Nervenarzt*, 259-270 (1990)
30. Dworkin R H, Clark W C, Lipsitz J D: Pain responsivity in major depression and bipolar disorder. *Psychiatry research*, 56: 173-181 (1995)
31. Favazza A R: The coming of age of self-mutilation. *The Journal of nervous and mental disease*, 186: 259-268 (1998)
32. Fillingim R B: Sex, gender, and pain: women and men really are different. *Current review of pain*, 4: 24-30 (2000)
33. Fitzgerald P B, Hoy K E, Herring S E, Clinton A M, Downey G, Daskalakis Z J: Pilot Study of the Clinical and Cognitive Effects of High-Frequency Magnetic Seizure Therapy in Major Depressive Disorder. *Depression and anxiety*, (2012)
34. Gaynes B N, Lloyd S W, Lux L, Gartlehner G, Hansen R A, Brode S, Jonas D E, Swinson Evans T, Viswanathan M, Lohr K N: Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of clinical psychiatry*, 75: 477-489 (2014)
35. Gobel H, Westphal W: Experimental pain-induction methods in the systematic study of human pain: quality criteria. *Schmerz (Berlin, Germany)*, 3: 85-93 (1989)

36. Golshani A E, Kamdar A A, Spence S C, Beckmann N M: Congenital indifference to pain: an illustrated case report and literature review. *Journal of radiology case reports*, 8: 16-23 (2014)
37. Goolkasian P, Rimer B A: Pain reactions in pregnant women. *Pain*, 20: 87-95 (1984)
38. Graff-Guerrero A, Pellicer F, Mendoza-Espinosa Y, Martinez-Medina P, Romero-Romo J, de la Fuente-Sandoval C: Cerebral blood flow changes associated with experimental pain stimulation in patients with major depression. *Journal of affective disorders*, 107: 161-168 (2008)
39. Greenberg B D, George M S, Martin J D, Benjamin J, Schlaepfer T E, Altemus M, Wassermann E M, Post R M, Murphy D L: Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *The American Journal of Psychiatry*, 154: 867-869 (1997)
40. Hamilton M: A rating scale for depression. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 23: 56-62 (1960)
41. Janal M N, Glusman M, Kuhl J P, Clark W C: On the absence of correlation between responses to noxious heat, cold, electrical and ischemic stimulation. *Pain*, 58: 403-411 (1994)
42. Kedzior K K, Azorina V, Reitz S K: More female patients and fewer stimuli per session are associated with the short-term antidepressant properties of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): a meta-analysis of 54 sham-controlled studies published between 1997-2013. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 10: 727-756 (2014)
43. Kedzior K K, Rajput V, Price G, Lee J, Martin-Iverson M T: Cognitive correlates of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in treatment-resistant depression- a pilot study. *BMC psychiatry*, 12: 163 (2012)

44. Kemperman I, Russ M J, Clark W C, Kakuma T, Zanine E, Harrison K: Pain assessment in self-injurious patients with borderline personality disorder using signal detection theory. *Psychiatry research*, 70: 175-183 (1997)
45. Kenntner-Mabiala R: Affektive und aufmerksamkeitsbasierte Modulation somatosensorisch evozierter Potenziale: Die Wirkung von Emotionen und Aufmerksamkeit auf die Schmerzwahrnehmung. Dissertation, Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Würzburg, (2006)
46. Klauenberg S, Maier C, Assion H J, Hoffmann A, Krumova E K, Magerl W, Scherens A, Treede R D, Juckel G: Depression and changed pain perception: hints for a central disinhibition mechanism. *Pain*, 140: 332-343 (2008)
47. Krause P, Straube A: Peripheral repetitive magnetic stimulation induces intracortical inhibition in healthy subjects. *Neurological research*, 30: 690-694 (2008)
48. Kundermann B, Hemmeter-Spernal J, Strate P, Gebhardt S, Huber M T, Krieg J C, Lautenbacher S: Pain sensitivity in major depression and its relationship to central serotonergic function as reflected by the neuroendocrine response to clomipramine. *Journal of psychiatric research*, 43: 1253-1261 (2009)
49. Lautenbacher S, Krieg J C: Pain perception in psychiatric disorders: a review of the literature. *Journal of psychiatric research*, 28: 109-122 (1994)
50. Lautenbacher S, Rollman G B: Sex differences in responsiveness to painful and non-painful stimuli are dependent upon the stimulation method. *Pain*, 53: 255-264 (1993)
51. Lautenbacher S, Roscher S, Strian D, Fassbender K, Krumrey K, Krieg J C: Pain perception in depression: relationships to symptomatology and naloxone-sensitive mechanisms. *Psychosomatic medicine*, 56: 345-352 (1994)
52. Lautenbacher S, Spernal J, Schreiber W, Krieg J C: Relationship between clinical pain complaints and pain sensitivity in patients with depression and panic disorder. *Psychosomatic medicine*, 61: 822-827 (1999)

53. Laux G: Affektive Störungen. In: Möller H -, Laux G and Deister A (Hrsg) Duale Reihe: Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, 5., Thieme, Stuttgart, S. 93-96 (2013)
54. Lepping P, Schönfeldt-Lecuona C, Sambhi R S, Lanka S V, Lane S, Whittington R, Leucht S, Poole R: A systematic review of the clinical relevance of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, (2014)
55. Ludäscher P, Bohus M, Lieb K, Philipsen A, Jochims A, Schmahl C: Elevated pain thresholds correlate with dissociation and aversive arousal in patients with borderline personality disorder. *Psychiatry research*, 149: 291-296 (2007)
56. Ludäscher P, Greffrath W, Schmahl C, Kleindienst N, Kraus A, Baumgartner U, Magerl W, Treede R D, Bohus M: A cross-sectional investigation of discontinuation of self-injury and normalizing pain perception in patients with borderline personality disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 120: 62-70 (2009)
57. Ludäscher P, Valerius G, Stiglmayr C, Mauchnik J, Lanius R A, Bohus M, Schmahl C: Pain sensitivity and neural processing during dissociative states in patients with borderline personality disorder with and without comorbid posttraumatic stress disorder: a pilot study. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN*, 35: 177-184 (2010)
58. Magerl W, Burkart D, Fernandez A, Schmidt L G, Treede R D: Persistent antinociception through repeated self-injury in patients with borderline personality disorder. *Pain*, 153: 575-584 (2012)
59. Mathers C D, Loncar D: Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS medicine*, 3: e442 (2006)
60. Maurischat C: Reliabilität von Schmerzmesungen. Diplomarbeit, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Kiel, (1995)

61. McCann U D, Kimbrell T A, Morgan C M, Anderson T, Geraci M, Benson B E, Wassermann E M, Willis M W, Post R M: Repetitive transcranial magnetic stimulation for posttraumatic stress disorder. *Archives of General Psychiatry*, 55: 276-279 (1998)
62. McCleane G: Antidepressants as analgesics. *CNS drugs*, 22: 139-156 (2008)
63. McCoy K, Fremouw W, McNeil D W: Thresholds and tolerance of physical pain among young adults who self-injure. *Pain research & management : the journal of the Canadian Pain Society = journal de la société canadienne pour le traitement de la douleur*, 15: 371-377 (2010)
64. Mitchell L A, MacDonald R A, Brodie E E: Temperature and the cold pressor test. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*, 5: 233-237 (2004)
65. Montgomery S A, Asberg M: A new depression scale designed to be sensitive to change. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 134: 382-389 (1979)
66. Muehlenkamp J J, Claes L, Havertape L, Plener P L: International prevalence of adolescent non-suicidal self-injury and deliberate self-harm. *Child and adolescent psychiatry and mental health*, 6: 10-2000-6-10 (2012)
67. Muhtz C, Rodriguez-Raecke R, Hinkelmann K, Moeller-Bertram T, Kiefer F, Wiedemann K, May A, Otte C: Cortisol response to experimental pain in patients with chronic low back pain and patients with major depression. *Pain medicine (Malden, Mass.)*, 14: 498-503 (2013)
68. Murray C J, Lopez A D: Evidence-based health policy--lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science (New York, N.Y.)*, 274: 740-743 (1996)
69. Niedtfeld I, Schulze L, Kirsch P, Herpertz S C, Bohus M, Schmahl C: Affect regulation and pain in borderline personality disorder: a possible link to the understanding of self-injury. *Biological psychiatry*, 68: 383-391 (2010)

70. Nixon M K, Cloutier P F, Aggarwal S: Affect regulation and addictive aspects of repetitive self-injury in hospitalized adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 41: 1333-1341 (2002)
71. Nock M K, Prinstein M J: Contextual features and behavioral functions of self-mutilation among adolescents. *Journal of abnormal psychology*, 114: 140-146 (2005)
72. Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Wassermann E M, Hallett M: Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain : a journal of neurology*, 117 ( Pt 4): 847-858 (1994)
73. Paus T, Castro-Alamancos M A, Petrides M: Cortico-cortical connectivity of the human mid-dorsolateral frontal cortex and its modulation by repetitive transcranial magnetic stimulation. *The European journal of neuroscience*, 14: 1405-1411 (2001)
74. Pavony M T, Lenzenweger M F: Somatosensory processing and borderline personality disorder: pain perception and a signal detection analysis of proprioception and exteroceptive sensitivity. *Personality disorders*, 5: 164-171 (2014)
75. Pavony M T, Lenzenweger M F: Somatosensory processing and borderline personality disorder features: a signal detection analysis of proprioception and exteroceptive sensitivity. *Journal of personality disorders*, 27: 208-221 (2013)
76. Pinerua-Shuhaibar L, Prieto-Rincon D, Ferrer A, Bonilla E, Maixner W, Suarez-Roca H: Reduced tolerance and cardiovascular response to ischemic pain in minor depression. *Journal of affective disorders*, 56: 119-126 (1999)
77. Plener P L, Fischer C J, In-Albon T, Rollett B, Nixon M K, Groschwitz R C, Schmid M: Adolescent non-suicidal self-injury (NSSI) in German-speaking countries: comparing prevalence rates from three community samples. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 48: 1439-1445 (2013)



78. Pogarell O, Koch W, Popperl G, Tatsch K, Jakob F, Mulert C, Grossheinrich N, Rupprecht R, Moller H J, Hegerl U, Padberg F: Acute prefrontal rTMS increases striatal dopamine to a similar degree as D-amphetamine. *Psychiatry research*, 156: 251-255 (2007)
79. Rhudy J L, Meagher M W: Fear and anxiety: divergent effects on human pain thresholds. *Pain*, 84: 65-75 (2000)
80. Ross S, Heath N: A Study of the Frequency of Self-Mutilation in a Community Sample of Adolescents. *Journal of Youth and Adolescence*, Vol. 31: 67-77 (2002)
81. Roth B J, Cohen L G, Hallett M: The electric field induced during magnetic stimulation. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. Supplement, 43: 268-278 (1991)
82. Russ M J, Campbell S S, Kakuma T, Harrison K, Zanine E: EEG theta activity and pain insensitivity in self-injurious borderline patients. *Psychiatry research*, 89: 201-214 (1999)
83. Russ M J, Roth S D, Lerman A, Kakuma T, Harrison K, Shindlecker R D, Hull J, Mattis S: Pain perception in self-injurious patients with borderline personality disorder. *Biological psychiatry*, 32: 501-511 (1992)
84. Schmahl C, Bohus M, Esposito F, Treede R D, Di Salle F, Greffrath W, Ludäscher P, Jochims A, Lieb K, Scheffler K, Hennig J, Seifritz E: Neural correlates of antinociception in borderline personality disorder. *Archives of General Psychiatry*, 63: 659-667 (2006)
85. Schmahl C, Greffrath W, Baumgartner U, Schlereth T, Magerl W, Philipsen A, Lieb K, Bohus M, Treede R D: Differential nociceptive deficits in patients with borderline personality disorder and self-injurious behavior: laser-evoked potentials, spatial discrimination of noxious stimuli, and pain ratings. *Pain*, 110: 470-479 (2004)

86. Schmahl C, Meinzer M, Zeuch A, Fichter M, Cebulla M, Kleindienst N, Ludäscher P, Steil R, Bohus M: Pain sensitivity is reduced in borderline personality disorder, but not in posttraumatic stress disorder and bulimia nervosa. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 11: 364-371 (2010)
87. Schmid M,M., Gahr,M., Fladung A,-K., Freudenmann R,W., Wolf R,C., Schönfeldt-Lecuona,C.: Emotional-instabile Persönlichkeitsstörung vom Borderline-Typ. Update wissenschaftlicher Perspektiven. (2013)
88. Schrijvers D L, Baeken C, De Raedt R, Sabbe B G: The Impact of High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Fine Motor Functions in Medication-Resistant Major Depression. *Neuropsychobiology*, 66: 252-258 (2012)
89. Schwier C, Kliem A, Boettger M K, Bär K J: Increased cold-pain thresholds in major depression. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*, 11: 287-290 (2010)
90. Siebner H, Peller M, Bartenstein P, Willloch F, Rossmeier C, Schwaiger M, Conrad B: Activation of frontal premotor areas during suprathreshold transcranial magnetic stimulation of the left primary sensorimotor cortex: a glucose metabolic PET study. *Human brain mapping*, 12: 157-167 (2001)
91. Stiglmayr C E, Shapiro D A, Stieglitz R D, Limberger M F, Bohus M: Experience of aversive tension and dissociation in female patients with borderline personality disorder -- a controlled study. *Journal of psychiatric research*, 35: 111-118 (2001)
92. Storzer H: Schmerz und Hypnose. Diplomarbeit, Psychologisches Institut der Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Tübingen, (1981)
93. Strigo I A, Simmons A N, Matthews S C, Craig A D, Paulus M P: Increased affective bias revealed using experimental graded heat stimuli in young depressed adults: evidence of "emotional allodynia". *Psychosomatic medicine*, 70: 338-344 (2008)

94. Terhaar J, Viola F C, Franz M, Berger S, Bär K J, Weiss T: Differential processing of laser stimuli by Adelta and C fibres in major depression. *Pain*, 152: 1796-1802 (2011)
95. von Baeyer C L, Piira T, Chambers C T, Trapanotto M, Zeltzer L K: Guidelines for the cold pressor task as an experimental pain stimulus for use with children. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*, 6: 218-227 (2005)
96. Wassermann E M: Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 108: 1-16 (1998)
97. Wittchen H, Zaudig M, Fydrich T (Hrsg) *Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I und II* . Hogrefe, Göttingen, (1997)
98. Zetterqvist M, Lundh L G, Dahlstrom O, Svedin C G: Prevalence and function of non-suicidal self-injury (NSSI) in a community sample of adolescents, using suggested DSM-5 criteria for a potential NSSI disorder. *Journal of abnormal child psychology*, 41: 759-773 (2013)

