

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Zentrum für Psychosoziale Medizin  
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Prof. Dr. med. Jürgen Gallinat

## **Klinische Elektroenzephalographie-Studie zur Untersuchung des Belohnungssystems bei Patienten mit Borderline- Persönlichkeitsstörung**

### **Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Julia Kleinert-Özcan  
aus Haren

Hamburg 2017

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 16.02.2018**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Christoph Mulert**

**Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: PD Dr. Dr. Henning Hanken**

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1. Originalarbeit</b>	<b>4</b>
<b>2. Einleitung</b>	<b>16</b>
<b>3. Material und Methoden</b>	<b>17</b>
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>20</b>
<b>5. Diskussion</b>	<b>22</b>
<b>6. Zusammenfassung</b>	<b>25</b>
<b>7. Abkürzungen</b>	<b>26</b>
<b>8. Literaturverzeichnis</b>	<b>27</b>
<b>9. Erklärung des Eigenanteils</b>	<b>30</b>
<b>10. Danksagung</b>	<b>31</b>
<b>11. Lebenslauf</b>	<b>32</b>
<b>12. Eidesstattliche Versicherung</b>	<b>33</b>

# 1. Originalarbeit

*The World Journal of Biological Psychiatry*, 2015; 16: 575–586



## ORIGINAL INVESTIGATION

### Oscillatory responses to reward processing in borderline personality disorder

CHRISTINA ANDREOU\*, JULIA KLEINERT\*, SASKIA STEINMANN, ULRIKE FUGER, GREGOR LEICHT & CHRISTOPH MULERT

*Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany*

#### Abstract

**Objectives.** Previous electrophysiological studies have confirmed impaired reward processing in patients with BPD. However, it is not clear which aspects of reward processing are affected and which brain regions are involved. The present study investigated both evoked and induced event-related oscillations (EROs) to feedback events (thought to represent different aspects of feedback processing), and used source localization (sLORETA) to assess activity in two areas known to contribute to reward processing, the dorsomedial prefrontal/anterior cingulate cortex (dmPFC/ACC) and the orbitofrontal cortex (OFC). **Methods.** Eighteen patients with BPD and 22 healthy controls performed a gambling task, while 64-channel electroencephalographic activity was recorded. Evoked and induced theta and high-beta band EROs as well as activity in the two regions of interest were investigated depending on the valence and magnitude of feedback events. **Results.** Theta-band responses to negative feedback were reduced in BPD, an effect that involved only evoked responses and the dmPFC/ACC region, and was associated with trait impulsivity in patients. sLORETA analyses revealed disturbed evoked responses depending on feedback magnitude in the theta (OFC) and high-beta (dmPFC/ACC and OFC) frequency range. **Conclusions.** The results indicate multiple dysfunctions of feedback processing in patients with BPD, implicating several distinct subsets of reward-processing mechanisms.

**Key words:** *feedback-related negativity, event related potentials, impulsivity, anterior cingulate cortex, orbitofrontal cortex*

#### Introduction

Borderline personality disorder (BPD) is a chronic disorder characterized by three major symptom clusters: impulsivity, affective dysregulation and disturbed interpersonal relatedness (Sanislow et al. 2002; Skodol et al. 2005). The former of these three dimensions has been suggested to represent a very early trait of predisposed individuals (Crowell et al. 2009) and constitutes a critical factor for the prognosis of BPD, through a higher risk of suicide attempts (Zouk et al. 2006; McGirr et al. 2007; Yen et al. 2009) and through its associations with impairment across multiple areas of functioning (Bagge et al. 2004; Sio et al. 2011; Samuel et al. 2012). Understanding the factors that underlie impulsivity is therefore important for improving treatment in this disorder characterized by severe and sustained functional impairment (Gunderson et al. 2011).

Early neuropsychological studies postulated a frontal (especially orbitofrontal) lobe dysfunction at the origin of impulsivity and other problem behaviours in BPD (Bazanis et al. 2002). Indeed, patients with BPD demonstrate impaired performance on tests of frontal lobe functions such as decision-making and planning (Bazanis et al. 2002; Ruocco 2005; LeGris and van Reekum 2006). In this context, impulsivity in BPD was viewed as an expression of behavioural disinhibition (Hochhausen et al. 2002; Rentrop et al. 2008). However, more recent conceptualizations place greater emphasis on learning mechanisms, in particular on the influence of reward processing on decision-making. For example, patients with BPD tend to devalue delayed rewards (Lawrence et al. 2010), and display a typical “high-gain, high-risk” performance profile in gambling tasks (Haaland and Landro 2007; Kirkpatrick et al.

\*These authors contributed equally to this work and share first authorship.

Correspondence: Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Martinistrasse 52, 20246 Hamburg, Germany. Tel: + 49-40-741059460. Fax: + 49-40-741059805. E-mail c.andreou@uke.de.

(Received 3 February 2015; accepted 20 May 2015)

ISSN 1562-2975 print/ISSN 1814-1412 online © 2015 Informa Healthcare  
DOI: 10.3109/15622975.2015.1054880



2007) that correlates with trait impulsivity scores (Schuermann et al. 2011). Based on these observations, it has been suggested that patients with BPD display a specific deficit in using feedback information to inform future behaviour (Kirkpatrick et al. 2007; Schuermann et al. 2011).

Several electrophysiological responses have been identified as markers of feedback information processing. In the event-related potential (ERP) domain, one such established marker is the feedback-related negativity (FRN). This negative ERP belongs to the N200 family (Hajihosseini and Holroyd 2013) and appears in response to stimuli that indicate loss in gambling tasks with a peak around 250–300 ms post-stimulus. In the time-frequency domain, negative feedback is associated with a frontally distributed increase in theta-band oscillatory power (Cohen et al. 2007; Marco-Pallares et al. 2008; Leicht et al. 2013). In contrast, positive events are accompanied by an increase of power in the high-beta (Cohen et al. 2007; Marco-Pallares et al. 2008; Leicht et al. 2013) and/or low-gamma frequency band (Hajihosseini et al. 2012). Importantly, trait impulsivity has been associated with reduced amplitude of the FRN and theta event-related oscillatory responses (EROs; Kamarajan et al. 2009; Kamarajan et al. 2010; De Pascalis et al. 2012; Leicht et al. 2013).

In patients with borderline personality disorder, two previous studies have shown reduced FRN (Schuermann et al. 2011) and theta EROs (Vega et al. 2013) in response to loss feedback during gambling tasks compared to healthy controls; in one of these studies (Schuermann et al. 2011), this reduction correlated with trait impulsivity scores. However, it is not clear what these results imply in terms of reward processing. Given that the FRN and theta EROs have been suggested to code unpredicted outcomes (Hajihosseini and Holroyd 2013), it has been suggested that reduction of these responses in patients with BPD might reflect a greater expectancy of receiving punishment (Vega et al. 2013). However, a study (Schuermann et al. 2011) that additionally assessed the P300 potential as a marker of feedback salience drew exactly the opposite conclusion, i.e., that negative feedback was unexpected for patients with BPD. Another unclear point is whether observed deficits in patients with BPD apply to the processing of loss events only (Vega et al. 2013), or also to positive (i.e., gain) feedback (Vollm et al. 2007) – a relevant question, in light of the fact that these two functions might represent distinct sub-processes subserved by different regions of the reward network (Yacubian et al. 2006; Haber and Knutson 2010).

The present study aimed to provide a more detailed account of feedback processing and its associations with impulsivity in BPD. We used a

gambling paradigm that has been shown to reliably produce robust electrophysiological responses to the valence (i.e., positive vs. negative) and magnitude of outcome feedback in previous studies of our own and other groups (Gehring and Willoughby 2002; Marco-Pallares et al. 2008; Leicht et al. 2013; Vega et al. 2013). Theta and high-beta EROs were assessed as indices of negative (loss) and positive (gain) feedback, respectively. A critical consideration for analyses was that oscillatory responses to an event can be divided into two types of activity: oscillations that are stimulus-locked, i.e., consistent in phase across trials (“evoked”), and oscillations that are inconsistent in phase across trials (“induced”). The present study investigated these two types of activity separately, in light of the assumption that evoked and induced theta EROs represent different aspects of feedback processing – with evoked EROs marking reinforcement signals, whereas induced EROs reflect cognitive responses to unexpected events (Hajihosseini and Holroyd 2013). In order to provide further insights into the affected processes, EEG source localization was applied to assess frequency-specific activity in response to feedback. The focus was on two regions of interest: The dorsomedial prefrontal/anterior cingulate cortex (dmPFC/ACC), presumed to constitute the origin of the FRN and theta EROs (Cohen et al. 2011; Hajihosseini and Holroyd 2013), and the orbitofrontal cortex (OFC), which is consistently implicated in the processing of rewarding stimuli (Haber and Knutson 2010), and has been suggested to contribute both to high-beta oscillations associated with positive feedback (Marco-Pallares et al. 2008; Cohen et al. 2011) and impulsivity (Wolf et al. 2012) in patients with BPD.

## Material and methods

### Participants

For the present study, 20 patients with BPD and 23 healthy controls were recruited; for reasons explained below, the final sample included in analyses consisted of 18 patients and 22 control subjects, which were matched regarding age, gender, education and parental education (see Table I). Patients were recruited from the in- and outpatient clinics of the Department for Psychiatry and Psychotherapy, University Hospital Hamburg-Eppendorf; healthy controls were recruited through advertisements and word-of-mouth. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the local ethics committee; all participants provided their written informed consent prior to inclusion in the study.



Table I. Sociodemographic characteristics and impulsivity scores of the two participant groups, and clinical characteristics of patients with borderline personality disorder (BPD).

	Healthy controls (N = 22)			BPD (N = 18)		$\chi^2/t$	P
	N			N			
Gender (m/f)	4/18			1/17		1.44	0.35
		Mean	SD		Mean	SD	
Age		26.27	4.9		28.28	5.8	1.18
Education (years)		12.18	1.4		11.44	1.6	1.56
Parental education (years)							
Father		11.67	1.7		11.00	1.9	0.88
Mother		10.82	1.7		10.53	1.8	0.46
BIS-11 total score		61.45	6.6		71.72	8.6	4.27
MADRS score		–			8.56	4.0	<0.001
BSL-23 total score		–			27.61	15.7	
Medication (y/n)	–			15/3			
Antidepressants				13			
Atypical antipsychotics				8			
Antiepileptics				4			

BIS-11, Barratt Impulsiveness Scale; MADRS, Montgomery–Asberg Depression Rating Scale; BSL-23, Borderline Symptom List, short form.

Patients were required to fulfill criteria of BPD according to DSM-IV. The Mini International Neuropsychiatric Interview (Sheehan et al. 1998) and the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II (Wittchen et al. 1997) were used to establish the diagnosis of BPD and assess Axis I comorbidities in patients. In order to minimize the effects of comorbid disorders associated with reward system dysfunction, patients were excluded from the study if they presented a current depressive episode or a score higher than 12 on the Montgomery–Asberg Depression Rating Scale (MADRS; Montgomery and Asberg 1979); alcohol or drug dependence, or alcohol or drug abuse, in the past year; or a lifetime diagnosis of psychotic or bipolar disorder. Further exclusion criteria for all subjects were neurological and developmental disorders, and the presence of uncorrected visual problems or hearing loss. In healthy controls, additional exclusion criteria were a family history of psychotic disorders or a personal history of any psychiatric disorder or treatment.

Symptom severity in patients was assessed with the Borderline Symptom List – Short Form (BSL-23; Bohus et al. 2009). The Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11; Patton et al. 1995) was used as a measure of trait impulsivity. The scale consists of a 30-item Likert-type self-report questionnaire with good reliability and validity, yielding scores for attentional, motor and non-planning impulsivity.

#### Gambling task

Participants performed a computerized two-choice gambling task (adapted from Gehring and

Willoughby 2002) used in previous studies by our group and others (Marco-Pallares et al. 2008; Leicht et al. 2013; Vega et al. 2013). Each trial began with the presentation of two numbers (5 and 25) on a computer screen (randomized left-right order) for 1 s. Within this time, participants were required to select one of the two numbers per mouse-click. After a delay of 700 ms, one of the two numbers randomly turned green and the other red (feedback stimulus). If the selected number turned green, the participant gained the corresponding amount of points; a color change to red indicated a respective loss of points. Thus, the feedback stimulus varied along two dimensions, valence (positive vs. negative feedback) and magnitude (5 vs. 25 points). The feedback stimulus was displayed on the screen for 700 ms followed by a display of the current account status for 2000 ms. A 3-s fixation square preceded the next trial.

The Presentation software v14.4 was used for stimulus presentation. Participants were instructed in a standardized way to freely choose one of the two presented numbers (5 or 25) in every trial and to gain as many points as possible during each block. Thus, participants were not required to choose 5 and 25 in an equal ratio (relevant for statistical analyses, see below). The instruction stated that participants would receive €10 for study participation, plus an additional amount of money depending on the total points won. The paradigm comprised a short practice block and four experimental blocks of 108 trials each. Participants started each block with 1000 points on their account. The occurrence of loss and gain events was maintained at equal probability (50% each).



*EEG recording and pre-processing*

Recordings took place in a sound-attenuated and electrically shielded room. Participants were seated in a slightly reclined chair with a head rest, at a distance of 1 m from a 19" computer screen. Electroencephalographic activity was recorded at a sampling rate of 1000 Hz with 64 Ag/AgCl electrodes mounted on an elastic cap (ActiCaps, Brain Products, Munich, Germany), using the Brain Vision Recorder software version 1.10 (Brain Products, Munich, Germany). Electrodes were arranged according to a modified 10/10 system without electrodes at positions FPz, F9, F10, T9, T10, CP3, CP4, P9, P10, PO7, PO8, and with two additional electrodes at positions PO9 and PO10. Eye movements were recorded with four EOG channels (positioned at the outer canthi bilaterally and infra- and supraorbitally on the right). An electrode at the FCz position was used as the reference, while the electrode at position AFz served as ground.

Offline preprocessing was performed with Analyzer 2.0 (Brain Products GmbH). After band-pass filtering (0.1–100 Hz, Butterworth zero-phase filter 24 dB/octave), prominent non-stereotyped artefacts such as movement artefacts and channel drifts were removed by visual inspection. Independent component analysis (ICA) was applied to remove blink and eye movement artefacts. A restricted Infomax algorithm was used for ICA; components representing ocular artefacts were identified and removed based on their topography, power spectrum and time course. Subsequently, the continuous EEG was segmented into 3-s epochs starting 1800 ms prior to the feedback stimulus. Segments including amplitudes exceeding  $\pm 95 \mu\text{V}$ , voltage steps higher than  $50 \mu\text{V}$  between sampling points, a difference higher than  $200 \mu\text{V}$  between the highest and lowest value within a segment or activity below  $0.5 \mu\text{V}$  were automatically rejected. After re-referencing to the common average reference, baseline correction (using the 200 ms pre-stimulus interval) was applied. Only subjects with a minimum number of 20 artefact-free trials per condition were considered in further analyses; one female patient had to be excluded based on this criterion. Two further subjects (one female patient and one male control subject) did not complete all blocks of the paradigm. Thus, the final sample consisted of 18 patients and 22 healthy controls.

*FRN*

FRN amplitude was measured at electrode Fz. "Base-to-peak" amplitude was measured, i.e., the distance between the negative local maximum value within the timeframe 220–330 ms following the

feedback stimulus ( $\pm 40$  ms from the observed peak in the grand average, 260 ms post-stimulus, see Figure 2) and the preceding positivity defined as the most positive value within the timeframe 140–220 ms post-stimulus ( $\pm 40$  ms from the observed latency of this peak around 180 ms post-stimulus, see Figure 2).

*Time-frequency analysis*

Time-frequency information was extracted for EEG activity at electrode Fz using complex Morlet wavelet convolution for the frequencies from 2 to 50 Hz (formula:  $w(t) = A \exp(-t^2/2) \exp(i2\pi ct)$ , 15 frequency steps distributed on a logarithmic scale, Morlet parameter  $c = 5$ , Gabor Normalization). Evoked (i.e., stimulus-locked) power was determined by applying wavelet transformation directly to the averaged ERPs. For induced power, the ERP was subtracted from the single-trial series and wavelet transformation was applied at the single-trial level prior to averaging (cf. Witzel et al. 2011). In order to assess theta and high-beta activity across conditions, we extracted wavelet layers with central frequencies of 5 Hz (theta) and 25 Hz (high-beta), similar to a previous study by our group (Leicht et al. 2013). Based on visual inspection of maximal differences between gain and loss conditions, peak amplitudes of activity in these frequencies of interest were defined as the highest values within the timeframes 100–700 and 200–600 ms post-stimulus for theta and high-beta, respectively.

*sLORETA analysis*

Intracortical sources of brain electrical activity were localized using standardized low-resolution electromagnetic tomography (sLORETA; Pascual-Marqui 2002). sLORETA belongs to a group of three-dimensional, distributed, linear minimum-norm inverse solutions that have been extensively used and cross-validated (Mulert et al. 2004; Mobascher et al. 2009; Olbrich et al. 2009). The sLORETA software (<http://www.uzh.ch/keyinst/sloreta.htm>) was used to calculate time-varying cross-spectra from the average ERPs (evoked activity) and from single trials after subtracting the average ERP (induced activity). This transformation applied a sliding Gaussian Window function with a centre frequency of 5 Hz (window length 1 s) and 25 Hz (window length 0.25 s) for the theta and high-beta frequency range, respectively. sLORETA computations were made in a realistic head model (Fuchs et al. 2002), using the MNI152 template (Mazziotta et al. 2001). The source space (6239 voxels at a spatial resolution of



5 mm) was restricted to cortical gray matter and hippocampi, as determined by the probabilistic Talairach atlas (Lancaster et al. 2000).

The time frame for current source density computations was defined at 300–500 ms following the feedback stimulus, based on the grand average of oscillatory power at electrode Fz in patients and controls. Whole-brain (voxel-wise) comparisons of the two extreme conditions (gain 25 points, loss 25 points), conducted separately for each group, are reported in the Supplemental material (available online at <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/15622975.2015.1054880>) in order to provide a general overview of activity patterns depending on valence. However, because the experimental design included two factors (valence and magnitude) resulting in four conditions, non-parametric voxel-wise comparisons across groups and conditions (as implemented in the sLORETA software) were not applicable. Therefore, we adopted a region-of-interest (ROI) approach. ROIs were constructed for the dorsomedial prefrontal/anterior cingulate cortex (Brodmann areas 32, 24, 25 and medial part of 8) and the orbitofrontal cortex (medial part of Brodmann area 10, as well as Brodmann areas 11 and 47) by including all voxels with coordinates corresponding to the respective Brodmann areas (see Figure 1 for a visualization of ROIs). Subsequently, mean

source density power values at each ROI for each participant and condition were computed and used in statistical analyses.

#### Statistical analyses

Statistical analyses were performed using SPSS 21.0. The pattern of “high-gain, high-risk” behaviour during the gambling task, i.e., the percentage of trials, in which participants selected the higher number, was contrasted between groups with an independent *t*-test. Differences between groups in the number of artefact-free trials were assessed with a 2 (magnitude)  $\times$  2 (valence)  $\times$  2 (group) repeated-measures ANOVA.

The above analyses revealed significant differences between groups regarding the mean number of trials included in the averages for each condition, due to the fact that patients with BPD chose the higher number (25) much more often than healthy controls (see below). It was calculated that an attempt to match the number of trials between the two groups by randomly selecting only a subset of trials (equal across conditions and comparable between groups) would result in removal of 41% of trials in patients with BPD and 55% in healthy controls, leading to an unacceptable increase of noise in the data. Therefore, we followed an alternative

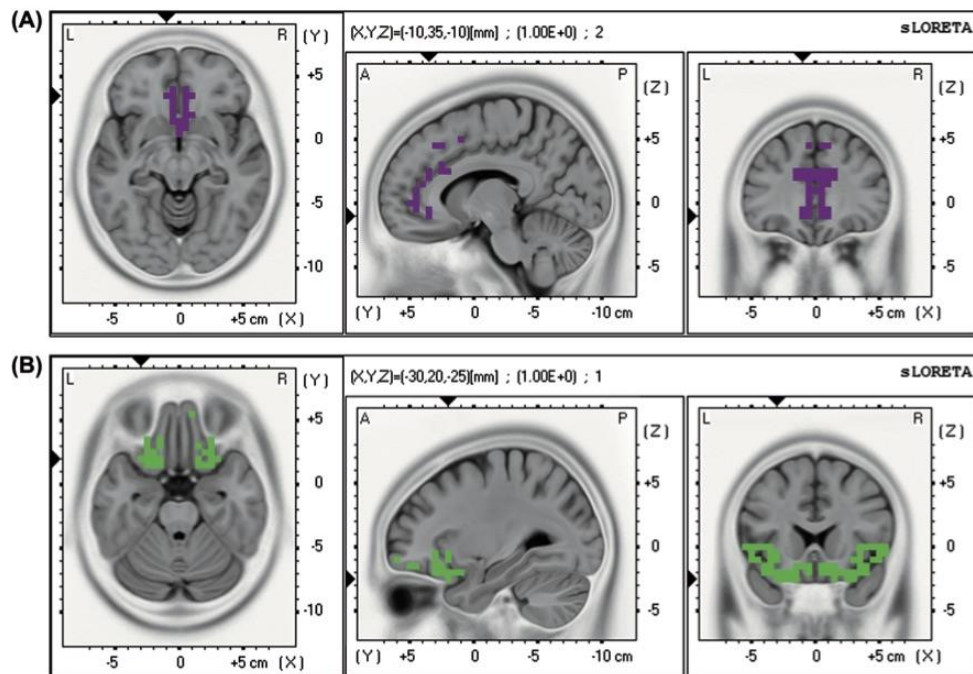


Figure 1. Graphic depiction of ROIs used in analyses. (A) Dorsal medial prefrontal cortex/ACC; (B) orbitofrontal cortex.



approach that allowed us to use all available data while adjusting for any confounding effects of this variable: All further analyses were conducted with linear mixed models, including the number of valid trials in each condition as a covariate. Linear mixed models have been successfully implemented in the past for analysis of EEG data (Bachman et al. 2008; Kamarajan et al. 2010). Apart from the possibility to include condition-specific covariates, linear mixed models carry additional advantages compared to traditional repeated-measures designs, as they can accommodate departures from the assumptions of homogeneity of regression slopes and independence, and thus are better suited to model interindividual variability (Gueorguieva and Krystal 2004; Field 2013). For ERP and ERO analyses, dependent variables were peak amplitude and power (respectively) within the predetermined time windows; group was defined as a between-group fixed-effect factor, valence and magnitude were repeated-measures fixed-effect factors. For the comparison of sLORETA current source density profiles, the same model was applied for each ROI separately. In all cases, participant ID was included as a random-effects factor, and the full factorial model was assessed; a diagonal covariance structure assuming heterogeneous variances and zero correlations between elements was used. Only main effects and interactions involving the factor group are presented below.

Difference scores were constructed for all effects that emerged as significant from the above analyses, and their correlation to trait (BIS scores) impulsivity and state “high-risk, high-gain” behaviour was explored with Spearman’s rho for each group separately. Two participants (one control, one patient, both female) with extreme outlier difference scores ( $> 3$  standard deviations from the group mean) were excluded from these analyses.

#### *Examination of possible confounding factors*

Although the groups did not significantly differ in gender, there were more male participants in the control group. Since previous studies have reported gender effects on the FRN (Santesso et al. 2011) and outcome-related theta EROs (Kamarajan et al. 2008), the above analyses were repeated including only female participants (18 healthy controls and 17 patients).

Most patients with BPD received pharmacological treatment with a variety of different medication classes (see Table I). In order to assess the effects of medication on dependent variables, we repeated all above analyses in the BPD group separately, including a measure of total medication load as a covariate (cf. Hassel et al. 2008; see Supplemental material

(available online at <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/15622975.2015.1054880>) for a detailed description of total medication load calculations).

## **Results**

Patients with BPD placed significantly more often a “higher bet”, i.e., selected significantly more often 25 compared to healthy controls [55.2 vs. 45.9%,  $t(38) = 2.220$ ,  $P = 0.03$ ]. Regarding the number of artefact-free trials, the main effect of group was not significant [ $F(1,39) = 0.961$ ,  $P = 0.33$ ]. However, there was a significant group  $\times$  magnitude interaction [ $F(1,39) = 10.423$ ,  $P = 0.003$ ]; there were significantly more trials in the high-stake than in the low-stake condition in patients [ $F(1,18) = 22.995$ ,  $P < 0.001$ ], whereas controls had an equal number of trials in the two conditions [ $F(1,21) = 0.488$ ,  $P = 0.49$ ].

#### *Evoked event-related responses*

Significant group  $\times$  valence interactions were noted at electrode Fz for both the FRN [ $F(1,112.09) = 8.708$ ,  $P = 0.004$ ] and theta-band evoked power [ $F(1,68.67) = 4.878$ ,  $P = 0.03$ ], which increased more in controls than in patients following loss compared to gain trials (Figures 2 and 3). There were no significant main effects or interactions involving group regarding high-beta evoked power (all  $P > 0.2$ ).

In the ACC/mPFC ROI, there was a significant group  $\times$  valence interaction [ $F(1,62.47) = 4.122$ ,  $P < 0.05$ ] with respect to evoked theta power; as can be seen on Figure 3, the increase of activity in this ROI following negative compared to positive feedback was significantly greater in controls than in patients with BPD. In contrast, in the OFC we observed a significant group  $\times$  magnitude interaction [ $F(1,73.729) = 5.848$ ,  $P = 0.02$ ]. Evoked theta activity was higher in controls following feedback with regard to high stakes, whereas in patients it was higher for low stakes (Figure 4).

In the high-beta frequency range, significant group  $\times$  magnitude interactions emerged both in the ACC/mPFC [ $F(1,65.72) = 4.752$ ,  $P = 0.03$ ] and in the OFC ROI [ $F(1,60.576) = 4.511$ ,  $P = 0.04$ ]. In both ROIs, high-beta evoked activity was higher following feedback concerning low bets in patients, but not in controls (Figure 4). However, inspection of the data indicated one patient with extreme outlier values (i.e., exceeding 3 standard deviations from the group mean) in all minimal magnitude conditions. After removal of this patient from analyses, the group  $\times$  magnitude interaction only achieved a trend level

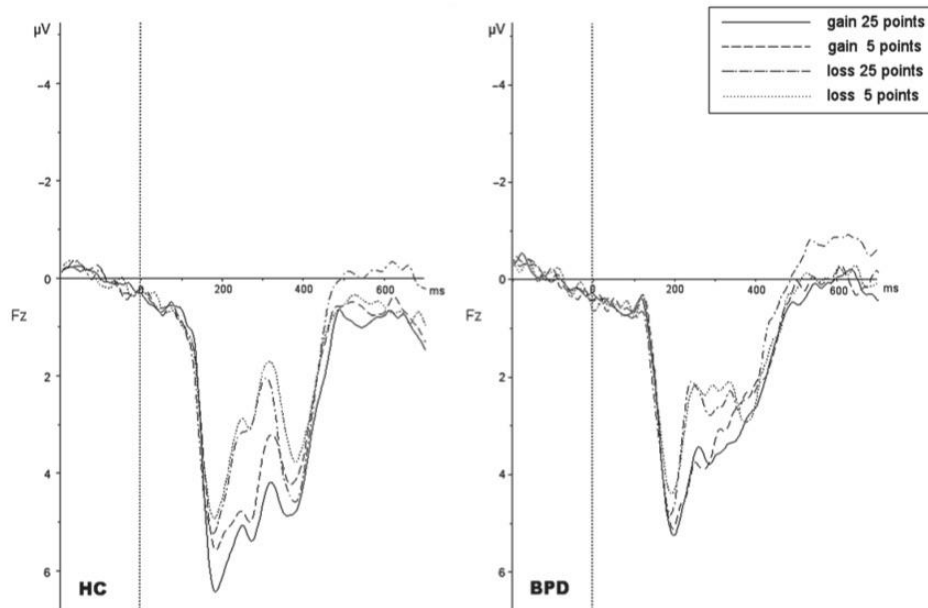


Figure 2. Grand average of event-related responses to feedback stimuli (time-point 0) per condition and participant group (HC, healthy controls; BPD, patients with borderline personality disorder).

in the OFC [ $F(1,83.188) = 3.305$ ,  $P = 0.07$ ] and a weaker trend in the ACC/mPFC [ $F(1,79.942) = 2.836$ ,  $P < 0.1$ ].

Repeating the analyses with female subjects only resulted in no changes in the direction and significance of effects, the only exception being the group  $\times$  valence interaction regarding evoked theta power in the ACC/mPFC ROI, which marginally missed significance [ $F(1,55.564) = 3.616$ ,  $P = 0.06$ ]. Total medication load was not significant as a covariate in any of the analyses conducted in the BPD group (all  $P > 0.16$ ).

#### Induced event-related responses

There were no significant effects or interactions involving group with respect to induced theta and high-beta EROs (all  $P \geq 0.1$ ; Figure 3). ROI analyses revealed no significant effects or interactions involving group in either the ACC/mPFC or the OFC (all  $P > 0.2$ ). Including only female subjects in the analysis did not affect results. The effect of total medication load as a covariate in BPD was not significant in any analysis (all  $P > 0.8$ ).

#### Correlations with trait impulsivity and behavioural measures

In patients with BPD, a significant negative correlation was observed between valence difference score

for the evoked theta ERO and BIS total score ( $\rho = 0.611$ ,  $P = 0.01$ ), i.e., the smaller the evoked theta response to loss compared to gain feedback, the greater the BIS total score. Exploratory analyses using the three subscores of the BIS in place of the total score showed that all correlations of the evoked theta valence difference score with BIS subscores were negative ( $\rho = 0.154$ ,  $0.418$  and  $0.581$  for attentional, motor and non-planning impulsivity, respectively), but achieved significance only in the case of non-planning impulsivity ( $P = 0.01$ ) – although a trend could be also observed in the case of motor impulsivity ( $P < 0.10$ ).

No associations of electrophysiological responses with trait impulsivity were noted in healthy controls. However, in this group, the percentage of “high bets” negatively correlated with the magnitude difference scores for both evoked theta ( $\rho = 0.671$ ,  $P = 0.001$ ) and high-beta responses ( $\rho = 0.449$ ,  $P = 0.01$ ) in the OFC, and for evoked high-beta activity in the ACC/mPFC ( $\rho = 0.508$ ,  $P = 0.02$ ). Trait impulsivity did not correlate with “high-risk, high-gain” behavior in neither group (both  $P > 0.65$ ).

#### Discussion

In the present study, patients with borderline personality disorder exhibited impaired feedback processing compared to healthy controls in the context



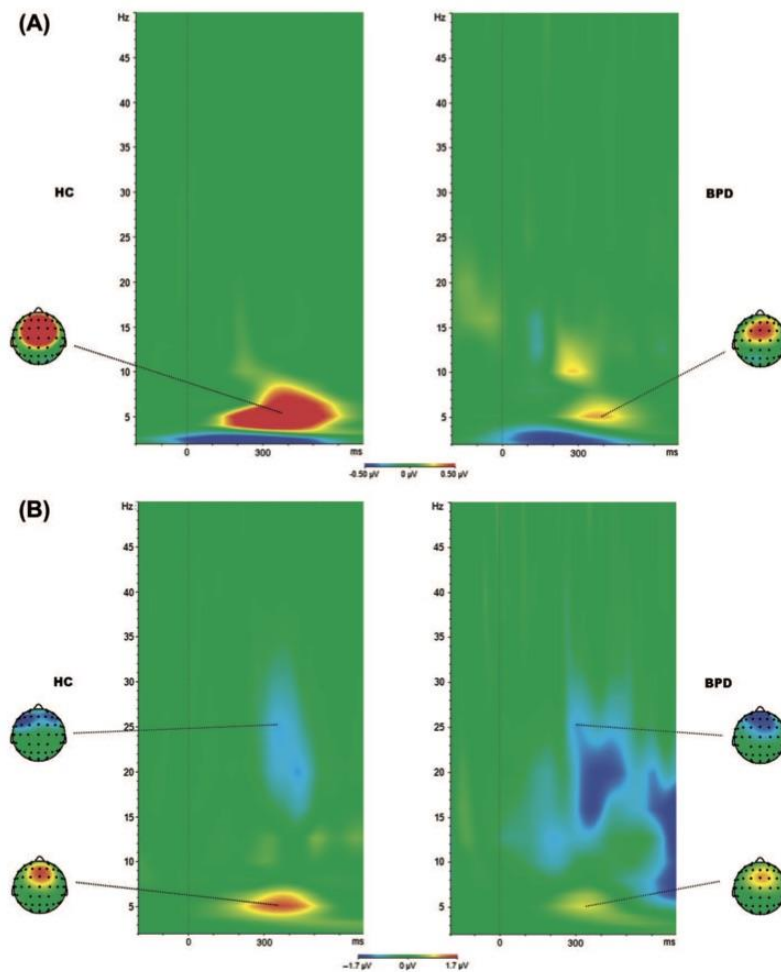


Figure 3. Difference between gain and loss conditions in healthy controls (HC) and patients with borderline personality disorder (BPD). Upper row (A) depicts evoked, and lower row (B) induced, oscillatory responses to feedback stimuli (time-point 0).

of a gambling task. This impairment concerned multiple aspects of feedback processing, only some of which were associated with trait impulsivity in patients. Both dorsal mediodorsal and orbitofrontal areas were involved in impaired feedback processing in patients.

As expected based on previous studies (Haaland and Landro 2007; Kirkpatrick et al. 2007), patients with BPD displayed abnormal performance profiles, with a bias towards “high-gain, high-risk” options. The observed electrophysiological responses in patients are also consistent with previous findings of reduced FRN (Schurmann et al. 2001; Vega et al. 2013) and theta EROs (Vega et al. 2013) in response to negative feedback in BPD. On the other hand, evoked high-beta activity in response to positive feedback was not altered in

patients. This finding is in accordance with evidence supporting the existence of two distinct systems for the processing of positive and negative feedback, which might be differentially affected in BPD (see the Introduction). Reduced evoked theta oscillatory responses to loss were associated with higher trait impulsivity in patients with BPD, in line with previous findings in healthy individuals and patients with alcohol dependence (Kamarajan et al. 2009; Kamarajan et al. 2010; Leicht et al. 2013). These findings are in accordance with the hypothesis of a “reward deficiency syndrome” (Comings and Blum 2000) in impulsive individuals – at least in what regards low-frequency EROs to loss, as such an association could not be confirmed for high-beta responses to gain (Leicht et al. 2013).

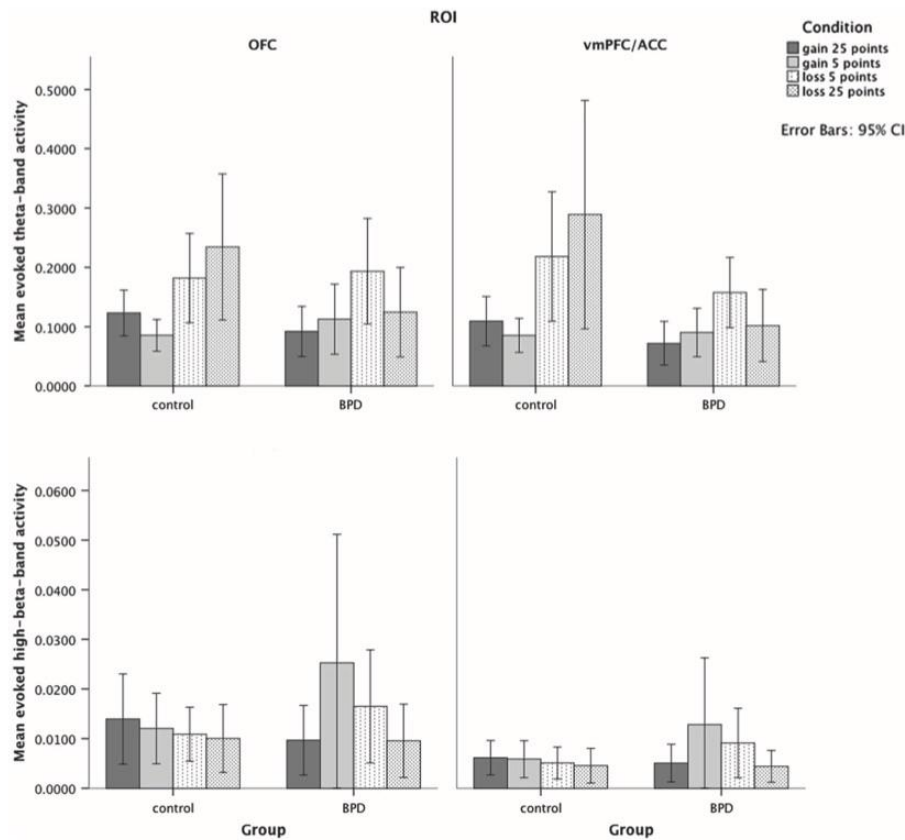


Figure 4. Mean evoked theta and high-beta band activity in the orbitofrontal cortex (OFC) and dorsomedial prefrontal/anterior cingulate cortex (dmPFC/ACC) per condition and participant group.

Impaired processing of negative feedback in patients was associated with reduced activity in the dorsomedial prefrontal cortex and ACC compared to healthy controls, consistent with the assumption that the FRN and theta-band responses to feedback originate within this region (Cohen et al. 2011; Hajihosseini and Holroyd 2013), as well as with studies reporting structural and functional ACC abnormalities in patients with BPD (Mak and Lam 2013; Krause-Utz et al. 2014). Reductions of oscillatory activity and sLORETA current source density in the dmPFC/ACC applied only to evoked theta-band responses, while induced responses were not affected in patients. This finding is interesting in view of the different roles suggested for these two types of theta-band response in the context of feedback processing. More specifically, it has been proposed that the FRN and evoked theta-band responses to feedback represent the relaying of dopamine-mediated reinforcement signals from the midbrain to the ACC (Holroyd and Coles 2002), whereas induced theta EROs correspond to cognitive processing of unexpected events

in general (Hajihosseini and Holroyd 2013). If this assumption holds, our finding of impaired evoked theta-band response is consistent with a genuine deficit in the processing of feedback valence (cf. Schurmann et al. 2001), rather than with increased expectations of punishment (Vega et al. 2013) in patients with BPD. Moreover if, as suggested (Holroyd and Coles 2002; Holroyd et al. 2008), gain and loss events reduce and increase FRN amplitude through respective increases and decreases in phasic dopamine activity, then the pattern of electrophysiological responses in patients suggests a dopaminergic dysregulation that results in increased dopamine activity irrespective of feedback valence. This suggestion is in line with some accounts postulating aberrant dopaminergic functioning in patients with BPD (Friedel 2004; Joyce et al. 2014) and in disorders of impulse control (Dalley and Roiser 2012) – although the relation between dopamine and impulsive behaviour is complex (Dalley and Roiser 2012). It is also in accordance with studies reporting a beneficial effect of dopamine antagonists in treat-



ing impulsivity symptoms in BPD (Rosenbluth and Sinyor 2012). However, it should be noted that empirical support for the proposed dopaminergic model of the FRN is still lacking (Cohen et al. 2011). Thus, the above conclusion is only tentative; other neurotransmitter abnormalities suggested to contribute to BPD might be responsible for the observed pattern of results. For example, the relationship between dopamine and impulsivity might be modulated by serotonergic activity (Dalley and Roiser 2012). Moreover, the glutamatergic system has also been implicated in reward processing (Gleich et al. 2014) and in impulsive behaviours in patients with personality disorders and healthy controls (Hoerst et al. 2010; Coccaro et al. 2013).

Processing not only of feedback valence, but also of feedback magnitude, was impaired in patients with BPD in the present study. This is a novel finding and emerged only in source-level analyses, with patients showing increased theta activity in the OFC, and (less prominently so) increased high-beta activity in both ROIs, following feedback that related to low-risk bets. The prominent involvement of the OFC in this effect is consistent with previous reports of OFC abnormalities in BPD (Mak and Lam 2013; Krause-Utz et al. 2014), and with a resting-state study that revealed a link between disturbed OFC connectivity and trait impulsivity in patients (Wolf et al. 2012). The physiological significance of this finding is not clear, but a possible clue might be derived from previous neuroimaging studies implicating the orbitofrontal cortex in the dysregulation of emotion and behaviour in BPD (Silbersweig et al. 2007; New et al. 2009; Schulze et al. 2011; Diaz-Marsa et al. 2011). State impulsivity and behavioural inhibition increase in the context of negative emotion (Brown et al. 2012; Cackowski et al. 2014). As feedback magnitude processing was associated with "high-risk" behaviour (albeit only in healthy controls) in the present study, it might be that abnormalities observed in patients reflected disturbed emotional processing of feedback magnitude.

A strength of the present study lies in the application of strict criteria for the exclusion of common comorbidities of patients with BPD such as major depression or substance dependence disorders, which are also linked to reward system dysfunction and might have confounded findings in patients. Nevertheless, it also suffers from certain limitations: first, although EEG has several advantages when it comes to assessing the precise timing of neural oscillations at different frequencies, it is limited both in its spatial resolution and in its capacity to detect activity in deep-located structures such as the ventral striatum or the midbrain, which constitute important nodes of the reward system. The fact that most

patients included in the present study were medicated constitutes another possible limitation, given that both serotonergic (Abler et al. 2012; Macoveanu et al. 2014) and dopaminergic agents (McCabe et al. 2011; Oei et al. 2012) have an effect on the reward system. However, total medication load did not have a significant effect as a covariate in subsidiary analyses conducted in the BPD group. It is also in theory rather unlikely that the specific pattern of deficit observed in patients with BPD in the present study can be attributed to medication effects. Serotonergic agents have been reported to affect OFC activation during the anticipation of outcome (Macoveanu et al. 2014), and to reduce primary striatal/midbrain responses to positive feedback (Abler et al. 2012; Macoveanu et al. 2014). Although not directly estimable in the current context, such effects would have at most influenced the magnitude of electrophysiological responses to positive feedback in patients, which was not observed in the present study. On the other hand, dopaminergic agents are also known to reduce striatal and/or ACC responses to rewarding stimuli (McCabe et al. 2011; Oei et al. 2012), of which there was no evidence in the present study.

In summary, the results of the present study indicate specific dysfunctions in the way valence and magnitude of reward-related feedback are processed in patients with BPD. These dysfunctions possibly implicate several distinct subsets of reward-processing mechanisms, and were partly associated with trait impulsivity in patients. These findings provide further insights into reward processing in general, and in the neurophysiological underpinnings of impulsivity in BPD in particular.

### Acknowledgements

None.

### Statement of Interest

None to declare.

### References

- Abler B, Gron G, Hartmann A, Metzger C, Walter M. 2012. Modulation of frontostriatal interaction aligns with reduced primary reward processing under serotonergic drugs. *J Neurosci* 32:1329–1335.
- Bachman P, Kim J, Yee CM, Therman S, Manninen M, Lonnqvist J, et al. 2008. Abnormally high EEG alpha synchrony during working memory maintenance in twins discordant for schizophrenia. *Schizophr Res* 103:293–297.
- Bagge C, Nickell A, Stepp S, Durrett C, Jackson K, Trull TJ. 2004. Borderline personality disorder features predict negative outcomes 2 years later. *J Abnorm Psychol* 113:279–288.
- Bazanis E, Rogers RD, Dowson JH, Taylor P, Meux C, Staley C, et al. 2002. Neurocognitive deficits in decision-making and



- planning of patients with DSM-III-R borderline personality disorder. *Psychol Med* 32:1395–1405.
- Bohus M, Kleindienst N, Limberger MF, Stieglitz RD, Domsalla M, Chapman AL, et al. 2009. The short version of the Borderline Symptom List (BSL-23): development and initial data on psychometric properties. *Psychopathology* 42:32–39.
- Brown MR, Lebel RM, Dolcos F, Wilman AH, Silverstone PH, Pazderka H, et al. 2012. Effects of emotional context on impulse control. *Neuroimage* 63:434–446.
- Cackowski S, Reitz AC, Ende G, Kleindienst N, Bohus M, Schmahl C, et al. 2014. Impact of stress on different components of impulsivity in borderline personality disorder. *Psychol Med* 1–12.
- Coccaro EF, Lee R, Vezina P. 2013. Cerebrospinal fluid glutamate concentration correlates with impulsive aggression in human subjects. *J Psychiatr Res* 47:1247–1253.
- Cohen MX, Elger CE, Ranganath C. 2007. Reward expectation modulates feedback-related negativity and EEG spectra. *Neuroimage* 35:968–978.
- Cohen MX, Wilmes K, Vijver I. 2011. Cortical electrophysiological network dynamics of feedback learning. *Trends Cogn Sci* 15:558–566.
- Comings DE, Blum K. 2000. Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders. *Prog Brain Res* 126:325–341.
- Crowell SE, Beauchaine TP, Linehan MM. 2009. A biosocial developmental model of borderline personality: Elaborating and extending Linehan's theory. *Psychol Bull* 135:495–510.
- Dalley JW, Roiser JP. 2012. Dopamine, serotonin and impulsivity. *Neuroscience* 215:42–58.
- De Pascalis V, Varriale V, Rotonda M. 2012. EEG oscillatory activity associated to monetary gain and loss signals in a learning task: effects of attentional impulsivity and learning ability. *Int J Psychophysiol* 85:68–78.
- Diaz-Marsa M, Carrasco JL, Lopez-Ibor M, Moratti S, Montes A, Ortiz T, et al. 2011. Orbitofrontal dysfunction related to depressive symptomatology in subjects with borderline personality disorder. *J Affect Disord* 134:410–415.
- Field A. 2013. *Discovering statistics using IBM SPSS statistics*. London: Sage Publications Ltd.
- Friedel RO. 2004. Dopamine dysfunction in borderline personality disorder: a hypothesis. *Neuropsychopharmacology* 29:1029–1039.
- Fuchs M, Kastner J, Wagner M, Hawes S, Ebersole JS. 2002. A standardized boundary element method volume conductor model. *Clin Neurophysiol* 113:702–712.
- Gehring WJ, Willoughby AR. 2002. The medial frontal cortex and the rapid processing of monetary gains and losses. *Science* 295:2279–2282.
- Gleich T, Lorenz RC, Pohland L, Raufelder D, Deserno L, Beck A, et al. 2014. Frontal glutamate and reward processing in adolescence and adulthood. *Brain Struct Funct*.
- Gueorguieva R, Krystal JH. 2004. Move over ANOVA: progress in analyzing repeated-measures data and its reflection in papers published in the Archives of General Psychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 61:310–317.
- Gunderson JG, Stout RL, McGlashan TH, Shea MT, Morey LC, Grilo CM, et al. 2011. Ten-year course of borderline personality disorder: psychopathology and function from the Collaborative Longitudinal Personality Disorders study. *Arch Gen Psychiatry* 68:827–837.
- Haaland VO, Landro NI. 2007. Decision making as measured with the Iowa Gambling Task in patients with borderline personality disorder. *J Int Neuropsychol Soc* 13: 699–703.
- Haber SN, Knutson B. 2010. The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology* 35:4–26.
- Hajihosseini A, Holroyd CB. 2013. Frontal midline theta and N200 amplitude reflect complementary information about expectancy and outcome evaluation. *Psychophysiology* 50:550–562.
- Hajihosseini A, Rodriguez-Fornells A, Marco-Pallares J. 2012. The role of beta-gamma oscillations in unexpected rewards processing. *Neuroimage* 60:1678–1685.
- Hassel S, Almeida JR, Kerr N, Nau S, Ladouceur CD, Fissell K, et al. 2008. Elevated striatal and decreased dorsolateral prefrontal cortical activity in response to emotional stimuli in euthymic bipolar disorder: no associations with psychotropic medication load. *Bipolar Disord* 10:916–927.
- Hochhausen NM, Lorenz AR, Newman JP. 2002. Specifying the impulsivity of female inmates with borderline personality disorder. *J Abnorm Psychol* 111:495–501.
- Hoerst M, Weber-Fahr W, Tunc-Skarka N, Ruf M, Bohus M, Schmahl C, et al. 2010. Correlation of glutamate levels in the anterior cingulate cortex with self-reported impulsivity in patients with borderline personality disorder and healthy controls. *Arch Gen Psychiatry* 67:946–954.
- Holroyd CB, Coles MG. 2002. The neural basis of human error processing: reinforcement learning, dopamine, and the error-related negativity. *Psychol Rev* 109:679–709.
- Holroyd CB, Pakzad-Vaezi KL, Krigolson OE. 2008. The feedback correct-related positivity: sensitivity of the event-related brain potential to unexpected positive feedback. *Psychophysiology* 45:688–697.
- Joyce PR, Stephenson J, Kennedy M, Mulder RT, McHugh PC. 2014. The presence of both serotonin 1A receptor (HTR1A) and dopamine transporter (DAT1) gene variants increase the risk of borderline personality disorder. *Front Genet* 4:313.
- Kamarajan C, Porjesz B, Rangaswamy M, Tang Y, Chorlian DB, Padmanabhapillai A, et al. 2009. Brain signatures of monetary loss and gain: outcome-related potentials in a single outcome gambling task. *Behav Brain Res* 197:62–76.
- Kamarajan C, Rangaswamy M, Chorlian DB, Manz N, Tang Y, Pandey AK, et al. 2008. Theta oscillations during the processing of monetary loss and gain: a perspective on gender and impulsivity. *Brain Res* 1235:45–62.
- Kamarajan C, Rangaswamy M, Tang Y, Chorlian DB, Pandey AK, Roopesh BN, et al. 2010. Dysfunctional reward processing in male alcoholics: an ERP study during a gambling task. *J Psychiatr Res* 44:576–590.
- Kirkpatrick T, Joyce E, Milton J, Duggan C, Tyrer P, Rogers RD. 2007. Altered emotional decision-making in prisoners with borderline personality disorder. *J Pers Disord* 21:243–261.
- Krause-Utz A, Winter D, Niedtfeld I, Schmahl C. 2014. The latest neuroimaging findings in borderline personality disorder. *Curr Psychiatry Rep* 16:438.
- Lancaster JL, Woldorff MG, Parsons LM, Liotti M, Freitas CS, Rainey L, et al. 2000. Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping. *Hum Brain Mapp* 10:120–131.
- Lawrence KA, Allen JS, Chanen AM. 2010. Impulsivity in borderline personality disorder: reward-based decision-making and its relationship to emotional distress. *J Pers Disord* 24: 786–799.
- LeGris J, van Reekum R. 2006. The neuropsychological correlates of borderline personality disorder and suicidal behaviour. *Can J Psychiatry* 51:131–142.
- Leicht G, Troschütz S, Andreou C, Karamatskos E, Ertl M, Naber D, et al. 2013. Relationship between oscillatory neuronal activity during reward processing and trait impulsivity and sensation seeking. *PLoS One* 8:e83414.
- Macoveanu J, Fisher PM, Haahr ME, Frokjaer VG, Knudsen GM, Siebner HR. 2014. Effects of selective serotonin reuptake inhibition on neural activity related to risky decisions and monetary rewards in healthy males. *Neuroimage* 99:434–442.



- Mak AD, Lam LC. 2013. Neurocognitive profiles of people with borderline personality disorder. *Curr Opin Psychiatry* 26:90–96.
- Marco-Pallares J, Cucurell D, Cunillera T, Garcia R, Andres-Pueyo A, Munte TF, et al. 2008. Human oscillatory activity associated to reward processing in a gambling task. *Neuropsychologia* 46:241–248.
- Mazziotta J, Toga A, Evans A, Fox P, Lancaster J, Zilles K, et al. 2001. A probabilistic atlas and reference system for the human brain: International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Phil Trans R Soc London B Biol Sci* 356:1293–1322.
- McCabe C, Huber A, Harmer CJ, Cowen PJ. 2011. The D2 antagonist sulpiride modulates the neural processing of both rewarding and aversive stimuli in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berlin)* 217:271–278.
- McGirr A, Paris J, Lesage A, Renaud J, Turecki G. 2007. Risk factors for suicide completion in borderline personality disorder: a case-control study of cluster B comorbidity and impulsive aggression. *J Clin Psychiatry* 68:721–729.
- Mobascher A, Brinkmeyer J, Warbrick T, Musso F, Wittsack HJ, Stoermer R, et al. 2009. Fluctuations in electrodermal activity reveal variations in single trial brain responses to painful laser stimuli – a fMRI/EEG study. *Neuroimage* 44:1081–1092.
- Montgomery SA, Asberg M. 1979. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 134:382–389.
- Mulert C, Jager L, Schmitt R, Bussfeld P, Pogarell O, Moller HJ, et al. 2004. Integration of fMRI and simultaneous EEG: towards a comprehensive understanding of localization and time-course of brain activity in target detection. *Neuroimage* 22:83–94.
- New AS, Hazlett EA, Newmark RE, Zhang J, Triebwasser J, Meyerson D, et al. 2009. Laboratory induced aggression: a positron emission tomography study of aggressive individuals with borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 66:1107–1114.
- Oei NY, Rombouts SA, Soeter RP, van Gerven JM, Both S. 2012. Dopamine modulates reward system activity during subconscious processing of sexual stimuli. *Neuropsychopharmacology* 37:1729–1737.
- Olbrich S, Mulert C, Karch S, Trenner M, Leicht G, Pogarell O, et al. 2009. EEG-vigilance and BOLD effect during simultaneous EEG/fMRI measurement. *Neuroimage* 45:319–332.
- Pascual-Marqui RD. 2002. Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 24(Suppl D):5–12.
- Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. 1995. Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol* 51:768–774.
- Rentrop M, Backenstrass M, Jaentsch B, Kaiser S, Roth A, Unger J, et al. 2008. Response inhibition in borderline personality disorder: performance in a Go/Nogo task. *Psychopathology* 41:50–57.
- Rosenbluth M, Sinyor M. 2012. Off-label use of atypical antipsychotics in personality disorders. *Expert Opin Pharmacother* 13:1575–1585.
- Ruocco AC. 2005. The neuropsychology of borderline personality disorder: a meta-analysis and review. *Psychiatry Res* 137:191–202.
- Samuel DB, Miller JD, Widiger TA, Lynam DR, Pilkonis PA, Ball SA. 2012. Conceptual changes to the definition of borderline personality disorder proposed for DSM-5. *J Abnorm Psychol* 121:467–476.
- Sanislow CA, Grilo CM, Morey LC, Bender DS, Skodol AE, Gunderson JG, et al. 2002. Confirmatory factor analysis of DSM-IV criteria for borderline personality disorder: findings from the collaborative longitudinal personality disorders study. *Am J Psychiatry* 159:284–290.
- Santesso DL, Dzyundzyak A, Segalowitz SJ. 2011. Age, sex and individual differences in punishment sensitivity: factors influencing the feedback-related negativity. *Psychophysiology* 48:1481–1489.
- Schuermann B, Kathmann N, Stiglmayr C, Renneberg B, Endrass T. 2011. Impaired decision making and feedback evaluation in borderline personality disorder. *Psychol Med* 41:1917–1927.
- Schulze L, Domes G, Kruger A, Berger C, Fleischer M, Pohn K, et al. 2011. Neuronal correlates of cognitive reappraisal in borderline patients with affective instability. *Biol Psychiatry* 69:564–573.
- Schurmann M, Basar-Eroglu C, Kolev V, Basar E. 2001. Delta responses and cognitive processing: single-trial evaluations of human visual P300. *Int J Psychophysiol* 39:229–239.
- Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. 1998. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 59(Suppl 20):22–33; quiz 34–57.
- Silbersweig D, Clarkin JF, Goldstein M, Kernberg OF, Tiescher O, Levy KN, et al. 2007. Failure of frontolimbic inhibitory function in the context of negative emotion in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 164:1832–1841.
- Sio IT, Chanen AM, Killackey EJ, Gleeson J. 2011. The relationship between impulsivity and vocational outcome in outpatient youth with borderline personality features. *Early Interv Psychiatry* 5:249–253.
- Skodol AE, Gunderson JG, Shea MT, McGlashan TH, Morey LC, Sanislow CA, et al. 2005. The Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study (CLPS): overview and implications. *J Pers Disord* 19:487–504.
- Vega D, Soto A, Amengual JL, Ribas J, Torrubia R, Rodriguez-Fornells A, et al. 2013. Negative reward expectations in Borderline Personality Disorder patients: neurophysiological evidence. *Biol Psychol* 94:388–396.
- Vollm B, Richardson P, McKie S, Elliott R, Dolan M, Deakin B. 2007. Neuronal correlates of reward and loss in Cluster B personality disorders: a functional magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res* 156:151–167.
- Wittchen HU, Zaudig M, Fydrich T. 1997. *Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV*. Göttingen: Hogrefe.
- Witzel T, Napadow V, Kettner NW, Vangel MG, Hamalainen MS, Dhond RP. 2011. Differences in cortical response to acupuncture and electroacupuncture stimuli. *BMC Neurosci* 12:73.
- Wolf RC, Thomann PA, Sambataro F, Vasic N, Schmid M, Wolf ND. 2012. Orbitofrontal cortex and impulsivity in borderline personality disorder: an MRI study of baseline brain perfusion. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 262:677–685.
- Yacubian J, Glascher J, Schroeder K, Sommer T, Braus DF, Buchel C. 2006. Dissociable systems for gain- and loss-related value predictions and errors of prediction in the human brain. *J Neurosci* 26:9530–9537.
- Yen S, Shea MT, Sanislow CA, Skodol AE, Grilo CM, Edelen MO, et al. 2009. Personality traits as prospective predictors of suicide attempts. *Acta Psychiatr Scand* 120:222–229.
- Zouk H, Tousignant M, Seguin M, Lesage A, Turecki G. 2006. Characterization of impulsivity in suicide completers: clinical, behavioral and psychosocial dimensions. *J Affect Disord* 92:195–204.

### Supplementary material available online

sLORETA whole-brain analyses  
Supplementary Figure 1–3  
Calculation of total medication load

## 2. Einleitung

Die Borderline-Persönlichkeitsstörung (BPD) ist eine chronische psychische Störung, die charakterisiert wird durch Impulsivität, affektive Dysregulation und instabile zwischenmenschliche Beziehungen (Sanislow et al. 2002, Skodol et al. 2005). Darunter hat die Impulsivität eine besondere Stelle dadurch, dass sie ein sehr frühes Merkmal prädisponierter Individuen, als auch einen kritischen Faktor für die Prognose der BPD (i.S.v. Suizidversuchen und Funktionsbeeinträchtigung) darstellt (Crowell et al. 2009, McGirr et al. 2007, Yen et al. 2009, Zouk et al. 2006, Bagge et al. 2004, Samuel et al. 2012, Sio et al. 2011). Um die Behandlung dieser Persönlichkeitsstörung zu verbessern ist es daher wichtig die Faktoren zu verstehen, die der Impulsivität zu Grunde liegen (Gunderson et al. 2011). In frühen neuropsychologischen Studien über die BPD wurden Dysfunktionen des Frontallappens bei Impulsivität postuliert (Bazanis et al. 2002, LeGris and van Reekum 2005, Ruocco 2005), die in diesem Zusammenhang als Ausdruck enthemmten Verhaltens angesehen wurde (Hochhausen et al. 2002, Rentrop et al. 2008). Neuere Konzeptualisierungen legen jedoch mehr Wert auf gestörte Lernmechanismen, insbesondere auf die Verarbeitung von Belohnungsstimuli. Patienten mit einer BPD zeigen tatsächlich abweichendes Verhalten bei Belohnungsaufgaben, insb. ein typisches „high-gain, high-risk“ Verhalten bei Glücksspielparadigmen (Haaland und Landro 2007, Kirkpatrick et al. 2007), welches wiederum mit einer gesteigerten Impulsivität korreliert (Schuermann et al. 2011). Anhand dieser Beobachtungen wurde nahegelegt, dass Patienten mit einer BPD spezifische Defizite bei der Verarbeitung von Feedback Informationen aufweisen (Kirkpatrick et al. 2007, Schuermann et al. 2011).

Zahlreiche elektrophysiologische Antworten wurden mittlerweile als Marker für die Informationsverarbeitung identifiziert. Ein Marker, der sich im Bereich der Ereignis-korrelierten-Potentiale (ERP) etabliert hat, ist die Feedback-related-Negativity (FRN), ein negatives Potential mit einer maximalen Amplitude von 250-300 ms nach Präsentation eines Verlustes beim Glücksspiel. Dieses ERP gehört zur Familie der N200 (Hajihosseini und Holroyd 2013). Das negative Feedback wird assoziiert mit einem frontal betonten Anstieg von Theta-Band-Oszillationen (Cohen et al. 2007, Leicht et al. 2013, Marco-Pallares et al. 2008). Hingegen gehen positive Ereignisse einher mit einem Anstieg im High-Beta (Cohen et al. 2007, Leicht et al. 2013, Marco-Pallares et al. 2008) und/oder Low-Gamma Frequenzbereich (Hajihosseini et al. 2012). Hervorzuheben ist weiterhin, dass die Trait-Impulsivität mit einer reduzierten Amplitude der FRN und der ereigniskorrelierten Oszillationen (event-related oscillation, ERO) im Theta Frequenzbereich in Verbindung gebracht wird (DePascalis et al. 2012, Kamarajan et al. 2009, Kamarajan et al. 2010, Leicht et al. 2013).

In zwei früheren Studien konnten bereits eine reduzierte FRN (Schuermann et al. 2011) und Theta EROs (Vega et al. 2013) als Antwort auf negatives Feedback beim Glücksspiel bei Patienten mit einer BPD im Vergleich zur gesunden Kontroll-Gruppe gezeigt werden. Durch die gegenwärtige Studie erfolgte nun eine detailliertere Darstellung über die Verarbeitung von Feedback und die Verknüpfung zur Impulsivität bei Patienten mit BPD.

Wir verwendeten ein Glücksspiel-Paradigma, das zuverlässig stabile elektrophysiologische Antworten auf Feedback-Valenzen hervorruft (Gehring und Willoughby 2002, Leicht et al. 2013, Marco-Pallares et al. 2008, Vega et al. 2013). Die oszillatorische Theta-Antwort wurde als Index für das negative (Verlust) Feedback bewertet und die High-Beta Antworten wurden als Index für positives (Gewinn) Feedback bewertet. Für die Analysen wurde die Aufteilung oszillatorischer Antworten in evozierte (d.h. in einem konsistenten Phasenverhältnis zum Stimulus auftretend) und induzierte (ohne konsistentes Phasenverhältnis zum Stimulus) Aktivität berücksichtigt. In der gegenwärtigen Studie wurden diese Aktivitäten getrennt voneinander untersucht, da vorangegangene Studien nahelegen, dass evozierte und induzierte Theta-Oszillationen verschiedene Aspekte der Feedback-Verarbeitung repräsentieren. Evozierte EROs markieren Belohnungssignale, hingegen spiegeln induzierte EROs die kognitive Antwort auf unerwartete Ereignisse wider (Hajihosseini und Holroyd 2013). Um weitere Einblicke in die betreffenden Prozesse zu



ermöglichen, wurde eine Lokalisierung der Signalquellen mit Fokus auf zwei für die Feedback-Verarbeitung wichtige Regionen, den dorsomedialen präfrontalen/anteriorenen cingulären Cortex (dmPFC/ACC), und den orbitofrontalen Cortex (OFC), vorgenommen.

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1 Studienteilnehmer**

20 Patienten mit BPD und 23 gesunde Kontrollprobanden wurden nach Alter, Geschlecht, Bildungsniveau und elterlichem Bildungsniveau abgestimmt. Rekrutiert wurden die Patienten in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, die Probanden der Kontrollgruppe wurden durch Werbung und Mundpropaganda rekrutiert.

Die Diagnose einer Borderline Persönlichkeitsstörung wurde anhand des Strukturierten Klinischen Interviews für DSM-IV Achse-II bestätigt. Durch das Mini International Neuropsychiatric Interview (Sheehan et al. 1998) wurden Achse-I-Komorbiditäten bewertet. Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen, wenn sie eine aktuelle depressive Episode aufwiesen oder auf der Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS; Montgomery und Asberg 1979) eine Punktzahl höher als 12 erreichten. Weitere Ausschlusskriterien waren Alkohol- oder Drogenabhängigkeit, Alkohol- oder Drogenmissbrauch im vergangenen Jahr, oder die Diagnose einer bipolaren Störung oder psychotischen Störung. Diese Ausschlusskriterien dienten dazu, die Effekte möglicher mit einer Dysfunktion des Belohnungssystems assoziierter komorbider Störungen zu minimieren. Für alle Probanden galt ein Ausschluss bei neurologischen Störungen und Entwicklungsstörungen, einer unkorrigierten Fehlsichtigkeit, sowie unkorrigierter Schwerhörigkeit. In der Kontrollgruppe waren weitere Exklusionskriterien das Vorliegen jeglicher eigener psychiatrischer Erkrankungen oder Behandlungen, ebenso wie psychotische Störungen in der Familie.

Der Schweregrad der Symptome in der Patientengruppe wurde bewertet mit Hilfe der Borderline-Symptomliste, Kurzversion (BSL-23; Bohus et al. 2009). Anhand der Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11; Patton et al. 1995) wurde die Trait-Impulsivität gemessen.

#### **3.2 Glücksspiel-Aufgabe**

Alle Teilnehmer absolvierten eine computergestützte Glücksspiel-Aufgabe, die sich bereits in früheren Studien bewährte (Leicht et al. 2013). Die Aufgabe bestand aus 4 Blöcken x 108 Trials, in denen die Probanden durch Mausklick eine von zwei auf dem Bildschirm präsentierten Zahlen (5 oder 25) auswählten; im Anschluss wurde durch eine Farbänderung der/die ProbandIn informiert, ob die der ausgewählten Zahl entsprechende Summe seinem/ihrer Punktekonto gutgeschrieben (Gewinn) oder abgezogen wurde (Verlust). Die Farbänderung stellte somit den Feedbackstimulus dar, der zwei Dimensionen beinhaltete: Valenz (positives oder negatives Feedback) oder Magnitude (5 oder 25 Punkte). Es gab eine gleichmäßige Wahrscheinlichkeit einen Gewinn oder einen Verlust zu erspielen.

Alle Teilnehmer wurden standardisiert instruiert, in jedem Trial ganz frei eine der gezeigten Nummern auszuwählen mit dem Ziel, so viele Punkte wie möglich zu sammeln. Den Probanden wurde mitgeteilt, dass ihre Aufwandsentschädigung abhängig von der erzielten Punktzahl wäre (in Wirklichkeit erhielten alle Teilnehmer 20€ am Ende der Untersuchung).

#### **3.3 EEG-Aufzeichnung und Vorverarbeitung**

Die elektroenzephalographische Aktivität wurde mit 64 Ag/AgCl Elektroden abgeleitet, die auf einer elastischen Kappe montiert waren (Acticaps, Brain Products), mit einer Abtastrate von 1000 Hz unter Verwendung der Brain Vision Recorder Software 1.10 (Brain Products). Die Elektroden wurden anhand eines modifizierten 10/10 Systems platziert. Mittels vier EOG Elektroden wurden die Augenbewegungen aufgezeichnet. Die Elektrode der FCz

Position diene als Referenz und die Elektrode an der AFz Position diene als Ground. Die Vorverarbeitung erfolgte mit dem Analyzer 2.0 (Brain Products). Es wurden Band-Pass-Filter eingesetzt (0.1-100 Hz, Butterworth zero-phase filter 24 dB/Oktave) und typische Artefakte wie zum Beispiel Bewegungsartefakte wurden nach visueller Kontrolle entfernt. Augenbewegungsartefakte wurden mittels einer Independent Component Analysis (ICA) entfernt. Anschließend wurde der Datensatz in 3000 ms-Segmente zerlegt, beginnend 1800 ms vor dem Feedback Stimulus; Segmente mit Spannungs- oder Amplitudenartefakten wurden mittels vordefinierter Kriterien automatisch verworfen. Nachdem eine Rereferenzierung auf eine common-average Referenz durchgeführt wurde, wurde eine Baseline Korrektur angewendet (mit einem Intervall von 200 ms vor der Stimulus-Präsentation). Nur Probanden mit einer Mindestanzahl von 20 artefaktfreien Trials pro Bedingung wurden weiter zugelassen, sodass eine Patientin ausgeschlossen wurde. Eine weitere Patientin und ein männlicher Proband aus der Kontrollgruppe wurden ausgeschlossen, da sie nicht alle Blöcke des Paradigmas beendet hatten. Somit ergab sich eine Anzahl von 18 Patienten und 22 Teilnehmer der gesunden Kontrollgruppe.

### **3.4 FRN**

Die FRN-Amplitude wurde an der Fz-Elektrode gemessen. Die „Base-to-peak“ Amplitude wurde erhoben, nämlich die Distanz zwischen dem größten negativen Wert in der Zeitspanne 220-330 ms nach Feedback-Präsentation (FRN Peak durchschnittlich bei 260 ms post-stimulus  $\pm$  40 ms, siehe Abb. 2) und der vorangehenden Positivität, definiert als größter positiver Wert innerhalb der Zeitspanne von 140-220 ms nach Stimulus-Präsentation ( $\pm$ 40 ms um den Peak bei 180 ms post-stimulus, siehe Abb. 2).

### **3.5 Zeit-Frequenz-Analyse**

Zeit-Frequenz Informationen an der Fz-Elektrode wurden mittels einer komplexen Morlet Wavelet Transformation für den Frequenzbereich von 2-50 Hz extrahiert. Die evozierte Aktivität wurde durch die Anwendung von Wavelet-Transformationen auf die gemittelten ERPs ermittelt. Die induzierte Theta-Aktivität wurde durch Subtraktion des ERPs von der Einzeltrialaktivität und anschließender Wavelet-Transformation und Mittelung berechnet (vgl. Witzel et al., 2011). Für alle anschließenden Analysen der Theta- und High Beta Aktivität wurden die Wavelet-Layers mit den Zentralfrequenzen 5 Hz (Theta) und 25 Hz (High-Beta) extrahiert (vgl. Leicht et al. 2013). Die Peak Amplituden der Aktivität innerhalb der für die Fragestellungen relevanten Frequenzen wurden mittels visueller Inspektion des Unterschiedes zwischen der maximalen Gewinn- und Verlustbedingungen als höchster Wert innerhalb der Zeitspanne von 100-700 ms für Theta und 200-600 ms für High-Beta nach der Stimulus-Präsentation definiert.

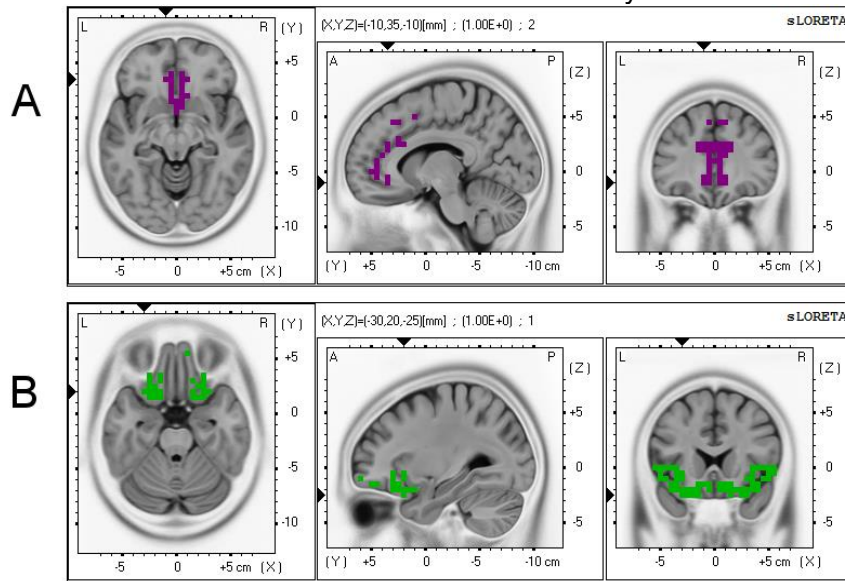
### **3.6 sLORETA-Analyse**

Die Lokalisierung der intrakortikalen Quellen der elektrischen Hirnaktivität erfolgte mittels sLORETA (standardized low-resolution electromagnetic tomography) (Pascual-Marqui 2002). Mit Hilfe der sLORETA-Software wurden die zeitvarianten Kreuzspektren aus den gemittelten ERPs (evozierte Aktivität) und den Single-Trials nach Abzug des gemittelten ERPs (induzierte Aktivität) errechnet. Diese Transformation applizierte eine Gauß-Fenster Funktion mit einer Zentralquenz von 5 Hz für den Theta-Frequenzbereich und 25 Hz für den High-Beta-Frequenzbereich. Die sLORETA Berechnungen wurden in dem MNI152 Template (Maziotta et al. 2001) angepassten Quellenraum von 6239 Voxels (räumlichen Auflösung 5 mm), begrenzt auf die kortikale Graue Substanz und den Hippocampus, durchgeführt.

Das Zeitfenster für die Current-Source-Density Berechnungen wurde auf 300-500 ms nach dem Feedback-Stimulus begrenzt, basierend auf dem Grand Average der Oszillationen an der Fz-Elektrode. Ein Region-of-Interest Ansatz (ROI) wurde angewendet: Es wurde jeweils eine ROI für den dorsomedialen präfrontalen/anterioren cingulären Kortex (Brodmann-Areas 32,24,25 und medialer Teil der Area 8) und für den orbitofrontalen Kortex (medialer Teil der Brodmann-Areas 10,11 und 47) erstellt, indem alle Voxels mit entsprechenden



Koordinaten einbezogen wurden (siehe Abbildung 1). Anschließend wurde die durchschnittliche Current-Source-Density jeder ROI pro Teilnehmer und Bedingung berechnet und für die weiteren statistischen Analysen verwendet.



**Abbildung 1:** Regions-of-interest verwendet für die sLORETA Analysen. A: dorsomedialer präfrontaler/ anterior cingulärer Cortex (dmPFC/ACC); B: orbitofrontaler Kortex (OFC)

### 3.7 Statistische Auswertung

Für die statistische Analyse wurde das Programm SPSS 21.0 benutzt. Unterschiede zwischen den beiden Teilnehmergruppen hinsichtlich „high-risk, high-gain“ Verhaltensmuster wurden mittels doppelseitiger t-tests auf Signifikanz geprüft.

Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Anzahl der artefaktfreien Trials wurden bewertet mit einer 2 (Magnitude) X 2 (Valenz) X 2 (Gruppe) Messwiederholungs-ANOVA.

Alle weiteren Analysen wurden mit linearen gemischten Modellen berechnet, in denen die Anzahl der artefaktfreien Trials pro Bedingung als Kovariate einbezogen wurde. Für die ERP und ERO Analysen wurden jeweils die Peak Amplitude und die Peak Power innerhalb des vorab bestimmten Zeitfensters definiert; die Gruppe wurde definiert als ein fixed-effect Zwischensubjektfaktor, während Valenz und Magnitude fixed-effect Innersubjektfaktoren waren. Für sLORETA ROI Analysen wurden ähnliche Modelle auf jede ROI getrennt angewendet.

Für alle Effekte, die in den oben genannten Analysen als signifikant auftraten, wurden Differenzwerte konstruiert, deren Korrelation zur Trait-Impulsivität (BIS Scores) und zur State-Impulsivität („high-risk, high-gain“-Verhalten) mittels Spearmans Rangkorrelationskoeffizient für jede Gruppe getrennt berechnet wurde. Von diesen Analysen wurden zwei Teilnehmer mit extrem abweichenden Differenzwerten  $>3$  Standardabweichungen vom Gruppen-Mittelwert) ausgeschlossen.

### 3.8 Untersuchung von möglichen konfundierenden Faktoren

Weil vorherige Studien einen Gender-Effekt auf die FRN (Santesso et al. 2011) und outcome-bezogene Theta-EROs (Kamarajan et al. 2008) berichteten, wurden die oben genannten Analysen nur mit weiblichen Teilnehmern (18 Kontrollprobanden und 17 Patienten) wiederholt.

Um die Effekte der Medikation auf abhängige Variablen zu bewerten wurden alle oben genannten Analysen in der BPD-Gruppe getrennt wiederholt, inklusive einer Messung mit der Total Medication Load als Kovariate (vgl. Hassel et al. 2008).

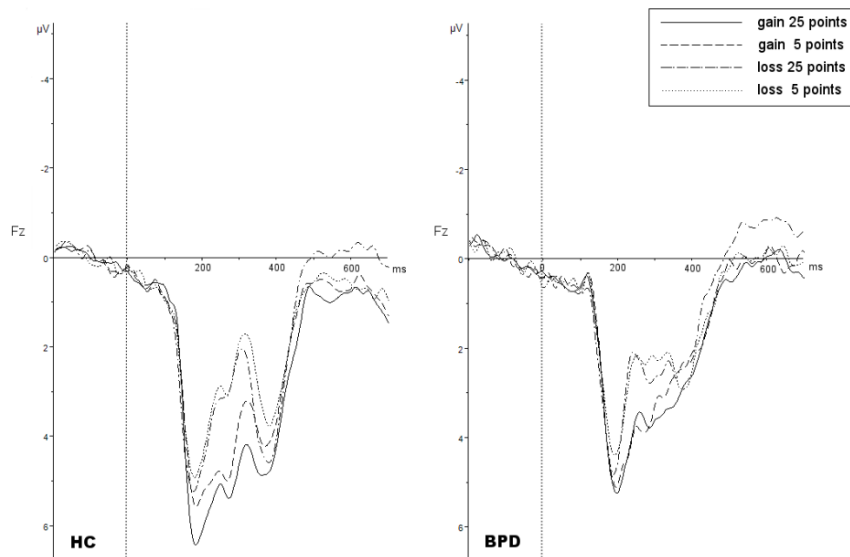
## 4. Ergebnisse

Patienten mit BPD wetteten deutlich öfter auf den höheren Punktwert als die Teilnehmer der Studie aus der Kontrollgruppe. So entschieden sich die Patienten mit BPD signifikant häufiger für die Zahl 25 im Vergleich zu Kontrollgruppe [55.2 vs. 45.9%,  $t(38) = 2.220$ ,  $P = 0.03$ ]. Bezogen auf die Anzahl der artefaktfreien Trials war der Haupteffekt Gruppe nicht signifikant [ $F(1,39) = 0.961$ ,  $P = 0.33$ ]. Es gab jedoch eine signifikante Gruppe x Magnitude Interaktion [ $F(1,39) = 10.423$ ,  $P = 0.003$ ]; konkreter traten bei Patienten signifikant mehr Trials der Bedingung „hoher Einsatz“ auf [ $F(1,18) = 22.995$ ,  $P < 0.001$ ], während die Kontrollgruppe eine gleiche Anzahl Trials in beiden Bedingungen aufwies [ $F(1,21) = 0.488$ ,  $P = 0.49$ ].

### 4.1 Evozierte ereigniskorrelierte Antworten

Eine signifikante Gruppe x Valenz Interaktion wurde an der Fz-Elektrode sowohl für die FRN [ $F(1,112.09) = 8.708$ ,  $P = 0.004$ ], als auch für die evozierte Theta-Band Power [ $F(1,68.67) = 4.878$ ,  $P = 0.03$ ] identifiziert. Die Zunahme beider Maße bei Verlusten im Vergleich zu Gewinnen war bei der Kontrollgruppe ausgeprägter als bei Patienten (Abb. 1 und 2). Es gab keinen signifikanten Haupteffekt oder Interaktionen des Faktors Gruppe hinsichtlich der evozierten High-Beta-Power (alle  $P > 0.2$ ).

In der ACC/mPFC ROI konnte eine signifikante Gruppe x Valenz Interaktion [ $F(1,62.47) = 4.122$ ,  $P < 0.05$ ] hinsichtlich der evozierten Theta-Power identifiziert werden. In Abbildung 3 kann man erkennen, dass der Anstieg der Aktivität in dieser ROI anschließend an negatives Feedback (im Vergleich zu positivem Feedback) in der Kontrollgruppe signifikant größer als bei den Patienten mit BPD war. Im Gegensatz dazu konnte im OFC eine signifikante Gruppe x Magnitude Interaktion beobachtet werden [ $F(1,73.729) = 5.848$ ,  $P = 0.02$ ]. Die evozierte Theta-Aktivität war in der Kontrollgruppe höher anschließend an Feedback nach hohem Einsatz, hingegen war die Theta-Aktivität bei Patienten höher anschließend an Feedback nach niedrigem Einsatz (Abb. 4).



**Abbildung 2:** Grand Average ereigniskorrelierter Antworten auf Feedback-Stimuli pro Bedingung und Teilnehmer Gruppe (HC, Gesunde; BPD, Patienten mit Borderline-Persönlichkeitsstörung)

Im High-Beta Frequenzbereich traten signifikante Gruppe x Magnitude Interaktionen sowohl im ACC/mPFC auf [ $F(1,65.72) = 4.752$ ,  $P = 0.03$ ] als auch in der OFC ROI [ $F(1,60.576) = 4.511$ ,  $P = 0.04$ ]. In beiden ROIs war die High-Beta evozierte Aktivität anschließend an Feedback nach niedrigen Wetten höher im Vergleich zu hohen Wetten bei Patienten, jedoch nicht bei der Kontrollgruppe (Abb. 4). Allerdings zeigte sich bei der Durchsicht der Daten,



dass der Datensatz eines Patienten extreme Ausreißer aufwies. Nachdem dieser Patient aus den Analysen entfernt wurde, erreichte die Gruppe x Magnitude Interaktion nur ein Trendlevel im OFC [ $F(1,83.188) = 3.305$ ,  $P = 0.07$ ] und einen schwächeren Trend im ACC/mPFC [ $F(1,79.942) = 2.836$ ,  $P < 0.1$ ].

Eine Wiederholung der Analysen nur mit weiblichen Teilnehmern änderte nicht bedeutend die Richtung oder Signifikanz der Ergebnisse. Die Medikation war nicht signifikant als Kovariate in den Analysen der BPD Gruppe (alle  $P > 0.16$ ).

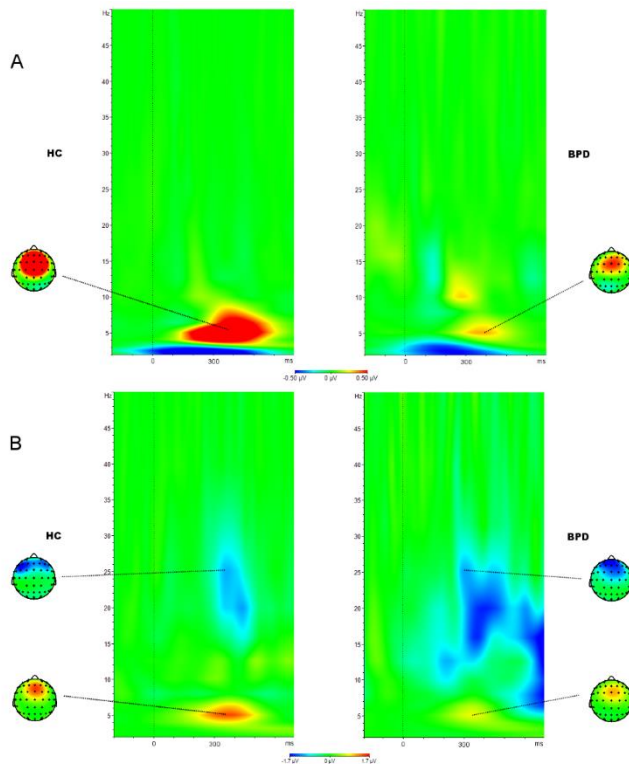
#### **4.2 Induzierte ereigniskorrelierte Antworten**

Es traten keine signifikanten Effekte oder Interaktionen des Faktors Gruppe hinsichtlich der induzierten Theta und High-Beta EROs (alle  $P \geq 0.1$ ; Abb. 3). Die ROI-Analysen konnten weder im ACC/mPFC noch im OFC signifikante Effekte oder Interaktionen von Gruppe aufzeigen (alle  $P > 0.2$ ). Eine Wiederholung der Analysen mit ausschließlich weiblichen Teilnehmern veränderte die Resultate nicht. Die Gesamtmenge der Medikation als eine Kovariate bei BPD war in keiner der Analysen signifikant (alle  $P > 0.8$ ).

#### **4.3 Korrelation zwischen Trait-Impulsivität und behavioralen Maßnahmen**

Bei Patienten mit BPD konnte eine signifikante negative Korrelation zwischen Valenz-Differenzscores für die evozierte Theta-ERO und dem BIS Gesamtscore ( $\rho = 0.611$ ,  $P = 0.01$ ) beobachtet werden: je kleiner die evozierte Theta-Antwort auf Verlust im Vergleich zum Gewinn-Feedback, desto höher der BIS Gesamtscore. In explorativen Analysen wurden die drei Subscores der BIS anstelle des Gesamtscores verwendet; diese korrelierten alle negativ mit den Theta-Valenzdifferenzscores ( $\rho = 0.154$ ,  $0.418$  und  $0.581$  für jeweils aufmerksamkeitsbasierte, motorische und nicht-planende Impulsivität). Allerdings erreichte nur die Korrelation im Falle der nicht-planenden Impulsivität eine Signifikanz ( $P = 0.01$ ), obwohl auch ein Trend für die motorische Impulsivität verzeichnet werden konnte ( $P < 0.10$ ).

In der Kontrollgruppe konnte kein Zusammenhang zwischen elektrophysikalischen Antworten und Trait-Impulsivität erkannt werden. Jedoch korrelierte in dieser Gruppe der Anteil an hohen Wetteinsätzen negativ mit den Magnituden-Differenzscores sowohl für die evozierte Theta-Antwort ( $\rho = 0.671$ ,  $P = 0.001$ ), als auch für die High-Beta-Antwort ( $\rho = 0.449$ ,  $P = 0.01$ ) im OFC und die evozierte High-Beta Aktivität im ACC/mPFC ( $\rho = 0.508$ ,  $P = 0.02$ ). Die Trait-Impulsivität korrelierte in keiner der Gruppen mit „high-risk, high-gain“ Verhalten (beide  $P > 0.65$ ).



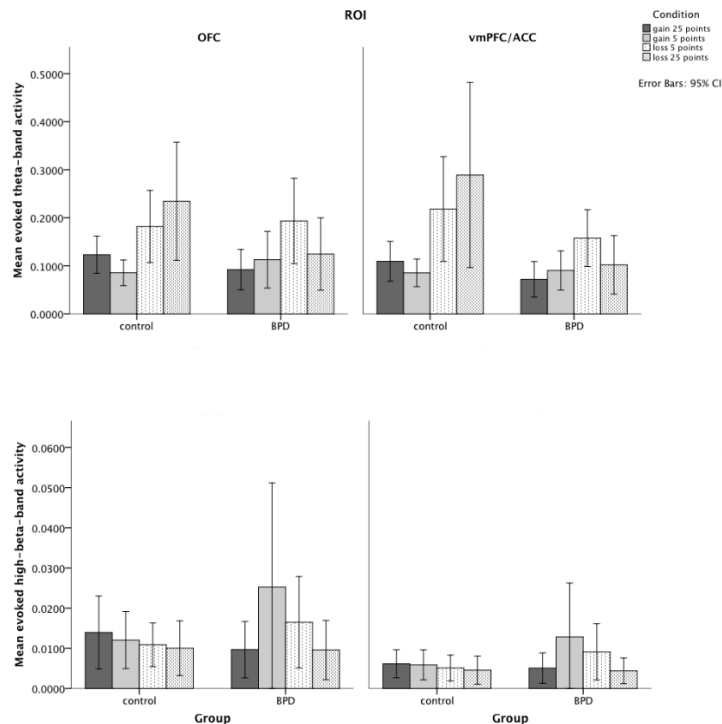
**Abbildung 3:** Unterschied zwischen Gewinn und Verlust Bedingung bei Gesunden (HC) und Patienten mit Borderline Persönlichkeitsstörung (BPD). Die obere Reihe zeigt evozierte, die untere Reihe induzierte oszillatorische Antworten auf Feedback-Stimuli.

## 5. Diskussion

In der vorliegenden Studie zeigten Patienten mit der Borderline-Persönlichkeitsstörung eine Beeinträchtigung in der Feedback-Verarbeitung im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe im Rahmen eines Glücksspiel-Paradigmas. Diese Beeinträchtigung betraf viele Aspekte der Feedback-Verarbeitung, nur einige davon waren mit der Trait-Impulsivität assoziiert. Bei dieser beeinträchtigten Feedback-Verarbeitung waren dorsale mediofrontale sowie orbitofrontalen Areale des Kortex involviert.

Basierend auf vorherigen Studien (Haaland und Landro 2007, Kirkpatrick et al. 2007) erwarteten wir, dass Patienten mit BPD abnormale Verhaltensprofile aufweisen würden mit Tendenz zum „high risk, high gain“ Verhalten. Dies konnte in unserer Studie bestätigt werden. Die beobachteten elektrophysiologischen Antworten bei Patienten sind ebenso vereinbar mit vorangegangenen Berichten über reduzierte FRN (Schurmann et al. 2001, Vega et al. 2013) und Theta-EROs auf negatives Feedback bei Patienten mit BPD (Vega et al. 2013). Andererseits veränderte sich die evozierte High-Beta-Aktivität auf positives Feedback nicht bei der Patientengruppe. Diese Erkenntnis korrespondiert mit bestehenden Hinweisen auf die Existenz zweier getrennten Systeme für die Verarbeitung von positivem und negativem Feedback, welche möglicherweise bei der BPD unterschiedlich beeinflusst werden. Die verminderten evozierten oszillatorischen Theta-Antworten wurden assoziiert mit einer höheren Trait-Impulsivität bei Patienten mit BPD. Diese Beobachtung geht in die gleiche Richtung wie vorherige Erkenntnisse bei Gesunden und Patienten mit Alkoholabhängigkeit (Kamarajan et al. 2009, Kamarajan et al. 2010, Leicht et al. 2013). Für die High-Beta-Antwort auf Gewinn konnte diese Assoziation nicht bestätigt werden (Leicht et al. 2013).





**Abbildung 4:** Evozierte Theta und High-Beta Aktivität im Orbitofrontalen Kortex (OFC) und dorsomedialen präfrontalen/anterioren cingulären Kortex (dmPFC/ACC) pro Bedingung und Teilnehmergruppe.

Die verminderte Verarbeitung von negativem Feedback bei Patienten wurde assoziiert mit reduzierter Aktivität im dorsomedialen präfrontalen Kortex und ACC im Vergleich zur Kontrollgruppe, passend zu der Annahme, dass die FRN und Theta-Band-Antworten auf Feedback in dieser Region ihren Ursprung haben (Cohen et al. 2011, Hajihosseini und Holroyd 2013), ebenso wie zu Studien die von strukturellen und funktionellen Abnormalitäten im ACC bei BPD-Patienten berichten (Mak und Lam 2013, Krause-Utz et al. 2014). Die Reduktion der oszillatorischen Aktivität im dmPFC/ACC bezog sich nur auf die evozierten Theta-Band-Antworten. Die induzierten Antworten wurden nicht beeinflusst bei der Patientengruppe. Diese Beobachtung ist besonders interessant im Bezug auf die verschiedenen Rollen der beiden Theta-Band-Antworten im Rahmen der Feedback-Verarbeitung. Genauer gesagt wird angenommen, dass die FRN und evozierte Theta-Band-Antworten auf Feedback die dopaminergen Belohnungssignale vom Mittelhirn zum ACC vermitteln (Holroyd und Coles 2002). Die induzierten Theta-EROs hingegen stimmen vermutlich im Allgemeinen mit den kognitiven Prozessen unerwarteter Ereignisse überein (Hajihosseini und Holroyd 2013). Stimmt diese Vermutung, ist unsere Erkenntnis zur evozierten Theta-Band-Antwort stimmig mit einem wirklichen Defizit in der Verarbeitung der Feedback-Valenz (vgl. Schurmann et al. 2001), eher als mit der erhöhten Erwartung von Bestrafung (Vega et al. 2013) bei Patienten mit BPD. Wenn, wie angenommen, (Holroyd und Coles 2002, Holroyd et al. 2008) Gewinn und Verlust Ereignisse die FRN-Amplitude reduzieren und erhöhen können durch die respektive Erhöhung und Abnahme in der phasischen Dopamin-Aktivität, dann lässt das Muster der elektrophysiologischen Antworten eine dopaminerge Dysregulation vermuten, die eine erhöhte Dopamin-Aktivität nach sich zieht. Diese Annahme geht in die gleiche Richtung wie einige Studien, die eine abnormale dopaminerge Aktivität bei Patienten mit BPD (Friedel 2004, Joyce et al. 2014) sowie bei Patienten mit Störungen der Impulskontrolle (Dalley und Roiser 2012) postulieren.

In der gegenwärtigen Studie war nicht nur die Verarbeitung der Feedback-Valenz, sondern auch die Verarbeitung der Feedback-Magnitude bei den Patienten mit BPD gestört. Dies sind neue Erkenntnisse, die erst in der Source-Level Analyse aufgetreten sind, in der die Patienten eine erhöhte Theta-Aktivität im OFC und etwas weniger deutlich auch erhöhte

High-Beta-Aktivität in beiden ROIs aufwiesen, im Anschluss an Feedback nach niedrigen Einsätzen. Die prominente Beteiligung des OFC bei diesem Effekt ist stimmig mit vorherigen Berichten über OFC-Abnormalität bei BPD (Mak und Lam 2013, Krause-Utz et al. 2014) und mit Resting-State Studien, die eine Verbindung aufzeigen konnten zwischen gestörter OFC-Konnektivität und Trait-Impulsivität bei Patienten (Wolf et al. 2012). Die physiologische Signifikanz unserer Erkenntnis ist noch nicht klar. Einen möglichen Hinweis könnten vorherige Neuroimaging-Studie liefern, die eine Beteiligung des OFC an der Dysregulation von Emotionen und Verhalten bei BPD implizieren (Silbersweig et al. 2007, New et al. 2009, Schulze et al. 2011, Diaz-Marsa et al. 2011). State-Impulsivität und behaviorale Inhibition steigern sich im Kontext negativer Emotionen (Brown et al. 2012, Cackowski et al. 2014). Weil die Verarbeitung der Feedback-Magnitude in der vorliegenden Studie mit dem „high risk“ Verhalten assoziiert wurde (nur in der Kontrollgruppe), ist es möglich, dass die bei Patienten beobachteten Abnormalitäten die gestörte emotionale Verarbeitung der Feedback-Magnitude reflektieren.

Eine Stärke dieser Studie liegt darin, dass wir sehr strenge Ausschlusskriterien bei der Auswahl der Probanden angewendet haben, so wurden häufige Komorbiditäten von BPD-Patienten wie eine Major Depression oder Substanzabhängigkeit, die auch mit einer Dysfunktion des Belohnungssystems in Zusammenhang stehen, von Anfang an ausgeschlossen. Dennoch gibt es einige Limitationen in dieser Studie: obwohl das EEG Vorteile bietet, was die Bewertung des Timings neuraler Oszillationen in verschiedenen Frequenzen anbelangt, ist das EEG beschränkt sowohl in der räumlichen Auflösung als auch in seiner Kapazität, Aktivitäten in tiefliegenden Hirnregionen wie zum Beispiel dem ventralen Striatum oder dem Mittelhirn darzustellen, welche auch von großer Bedeutung im Belohnungssystem sind. Eine weitere mögliche Limitation dieser Studie, ist die Tatsache, dass die meisten Patienten zum Zeitpunkt der Studie Medikamente einnahmen in Anbetracht dessen, dass sowohl serotonerge (Abler et al. 2012, Macoveanu et al. 2014) als auch dopaminerge Wirkstoffe (McCabe et al. 2011, Oei et al. 2012) einen Effekt auf das Belohnungssystem haben. Jedoch hatte die Gesamtmenge der Medikation keinen signifikanten Effekt als Kovariate in ergänzenden Analysen in der Patienten-Gruppe. Darüber hinaus ist es theoretisch auch sehr unwahrscheinlich, dass das in dieser Studie bei den BPD-Patienten beobachtete Defizit-Muster den Medikationen zuzuschreiben ist. Serotonergen Wirkstoffen wird eine Beeinflussung der Aktivierung des OFC während der Antizipation des Outcomes nachgesagt (Macoveanu et al. 2014), sowie die Reduktion der Antwort des Striatums und Mittelhirns auf positives Feedback (Abler et al. 2012, Macoveanu et al. 2014). Solche Effekte hätten allerdings am meisten die Magnitude der elektrophysikalischen Antworten auf positives Feedback bei Patienten beeinflusst. Dies wurde in der vorliegenden Studie jedoch nicht beobachtet. Andererseits sind Dopaminantagonisten bekannt dafür, striatale und/oder ACC Antworten auf den Belohnungsstimulus zu vermindern (McCabe et al. 2011, Oei et al. 2012). Auch hierauf gab es in der vorliegenden Studie keinen Hinweis.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse dieser Studie spezifische Dysfunktionen bei der Verarbeitung der Valenz und Magnitude des belohnungskorrelierten Feedbacks bei Patienten mit BPD. Diese Dysfunktionen deuten möglicherweise auf mehrere einzelne Unterteilungen im Vorgang der Belohnungsverarbeitung hin und sind teilweise assoziiert mit der Trait-Impulsivität bei Patienten. Diese Erkenntnisse ermöglichen tiefere Einblicke in die Verarbeitung von Belohnung im Allgemeinen und in die neurophysiologischen Hintergründe der Impulsivität bei BPD.



## **6. Zusammenfassung**

### **6.1 Englische Zusammenfassung**

Preceding electrophysiological studies had proven impaired reward processing in patients with BPD. It is not clear which aspects of reward processing are affected and which brain regions are involved, though. In the current study both evoked and induced event-related oscillations (EROs) to feedback events were examined, and source localization (sLORETA) was used in order to assess activity in two areas known to contribute to reward processing, the dorsomedial prefrontal/anterior cingulate cortex (dmPFC/ACC) and the orbitofrontal cortex (OFC).

For this purpose eighteen patients with BPD and 22 healthy controls performed a gambling task, while 64-channel electroencephalographic activity was recorded. Afterwards evoked and induced theta and high-beta band EROs and also activity in the two regions of interest were investigated depending on the valence and magnitude of feedback events.

Reduced theta-band responses to negative feedback in Patients with BPD could be identified, an effect that involved only evoked responses and the dmPFC/ACC region, and was associated with trait impulsivity in patients. sLORETA analyses showed disturbed evoked responses depending on feedback magnitude in the theta (OFC) and high-beta (dmPFC/ACC and OFC) frequency range.

These results imply multiple dysfunctions of feedback processing in patients with BPD, involving several different subsets of reward-processing mechanisms.

### **6.2 Deutsche Zusammenfassung**

In früheren Studien konnte bereits eine Störung in der Verarbeitung von Belohnungsreizen bei Patienten mit der Borderline-Persönlichkeitsstörung bestätigt werden. Welche Aspekte bei der Verarbeitung von Belohnungsreizen betroffen sind und welche Hirnareale beteiligt sind, ist allerdings noch nicht klar. Hier setzte die gegenwärtige Studie an und untersuchte sowohl evozierte als auch induzierte ereigniskorrelierte Oszillationen (ERO). Darüber hinaus wurde mit Hilfe der Lokalisierung von Signalquellen (sLoreta) die Aktivität in zwei Hirnregionen bemessen, die bekanntlich an der Verarbeitung von Belohnungsreizen beteiligt sind; der dorsomedial präfrontale/anterior cinguläre Kortex (dmPFC/ACC) und der orbitofrontale Kortex (OFC).

Achtzehn Patienten sowie 22 Probanden aus der gesunden Kontrollgruppe absolvierten eine Glückspiel-Aufgabe, währenddessen wurde die elektroenzephalografische Aktivität aufgezeichnet. Evozierte und induzierte theta und high-beta Band EROs sowie die Aktivität in den beiden „Regions of Interest“ (ROI) wurden in Abhängigkeit von der Valenz und Magnitude der Feedback-Ereignisse untersucht.

Es konnte eine reduzierte Theta-Band Antwort auf negatives Feedback bei Patienten mit einer Borderline-Persönlichkeitsstörung festgestellt werden. Dieser Effekt bezog sich nur auf evozierte Antworten und die dmPFC/ACC Region und wurde mit der Trait-Impulsivität der Patienten assoziiert. Die sLoreta Analysen zeigten gestörte evozierte Antworten in Abhängigkeit zur Feedback Magnitude im theta und high-beta Frequenzbereich.

Diese Ergebnisse deuten auf multiple Dysfunktionen in der Feedback-Verarbeitung bei Patienten mit Borderline-Persönlichkeitsstörung hin.

## 7. Abkürzungen

AFz: antero-frontale zentrale Elektrode  
ANOVA: analysis of variance  
BIS-11: Barratt impulsiveness scale version eleven  
BPD: borderline personality disorder  
BSL-23: Borderline Symptom Liste Kurzversion  
dmPFC/ACC: dorsomediale prefrontal cortex/ anterior cingulate cortex  
DSM-IV: diagnostic and statistical manual of mental disorders 4<sup>th</sup> edition  
EOG: Elektrookulogramm  
ERO: event-related oscillation  
ERP: event-related potential  
FCz: frontocentro zentrale Elektrode  
FRN: feedback-related negativity  
ICA: independent component analysis  
MADRS: Montgomery Asberg depression rating scale  
OFC: orbitofrontal cortex  
ROI: region of interest  
sLoreta: standardized low-resolution electromagnetic tomography



## 8. Literaturverzeichnis

- Abler B, Gron G, Hartmann A, Metzger C, Walter M. 2012 Modulation of frontostriatal interaction aligns with reduced primary reward processing under serotonergic drugs. *J Neurosci* 32: 1329 – 1335.
- Bagge C, Nickell A, Stepp S, Durrett C, Jackson K, Trull TJ. 2004 Borderline personality disorder features predict negative outcomes 2 years later. *J Abnorm Psychol* 113: 279 – 288.
- Bazanis E, Rogers RD, Dowson JH, Taylor P, Meux C, Staley C, et al. 2002. Neurocognitive deficits in decision-making and planning of patients with DSM-III-R borderline personality disorder. *Psychol Med* 32: 1395 – 1405.
- Bohus M, Kleindienst N, Limberger MF, Stieglitz RD, Domsalla M, Chapman AL, et al. 2009. The short version of the Borderline Symptom List (BSL-23): development and initial data on psychometric properties. *Psychopathology* 42: 32 – 39.
- Brown MR, Lebel RM, Dolcos F, Wilman AH, Silverstone PH, Pazderka H, et al. 2012. Effects of emotional context on impulse control. *Neuroimage* 63: 434 – 446.
- Cackowski S, Reitz AC, Ende G, Kleindienst N, Bohus M, Schmahl C, et al. 2014. Impact of stress on different components of impulsivity in borderline personality disorder. *Psychol Med* 1 – 12.
- Cohen MX, Elger CE, Ranganath C. 2007. Reward expectation modulates feedback-related negativity and EEG spectra. *Neuroimage* 35: 968 – 978.
- Cohen MX, Wilmes K, Vijver I. 2011. Cortical electrophysiological network dynamics of feedback learning. *Trends Cogn Sci* 15: 558 – 566.
- Crowell SE, Beauchaine TP, Linehan MM. 2009. A biosocial developmental model of borderline personality: Elaborating and extending Linehan's theory. *Psychol Bull* 135: 495 – 510.
- Dalley JW, Roiser JP. 2012. Dopamine, serotonin and impulsivity. *Neuroscience* 215: 42 – 58.
- De Pascalis V, Varriale V, Rotonda M. 2012. EEG oscillatory activity associated to monetary gain and loss signals in a learning task: effects of attentional impulsivity and learning ability. *Int J Psychophysiol* 85: 68 – 78.
- Diaz-Marsa M, Carrasco JL, Lopez-Ibor M, Moratti S, Montes A, Ortiz T, et al. 2011. Orbitofrontal dysfunction related to depressive symptomatology in subjects with borderline personality disorder. *J Affect Disord* 134: 410 – 415.
- Field A. 2013. *Discovering statistics using IBM SPSS statistics*. London: Sage Publications Ltd.
- Friedel RO. 2004. Dopamine dysfunction in borderline personality disorder: a hypothesis. *Neuropsychopharmacology* 29: 1029 – 1039.
- Gehring WJ, Willoughby AR. 2002. The medial frontal cortex and the rapid processing of monetary gains and losses. *Science* 295: 2279 – 2282.
- Gunderson JG, Stout RL, McGlashan TH, Shea MT, Morey LC, Grilo CM, et al. 2011. Ten-year course of borderline personality disorder: psychopathology and function from the Collaborative Longitudinal Personality Disorders study. *Arch Gen Psychiatry* 68: 827 – 837.
- Haaland VO, Landro NI. 2007. Decision making as measured with the Iowa Gambling Task in patients with borderline personality disorder. *J Int Neuropsychol Soc* 13: 699 – 703.
- Hajihosseini A, Holroyd CB. 2013. Frontal midline theta and N200 amplitude reflect complementary information about expectancy and outcome evaluation. *Psychophysiology* 50: 550 – 562.
- Hajihosseini A, Rodriguez-Fornells A, Marco-Pallares J. 2012. The role of beta-gamma oscillations in unexpected rewards processing. *Neuroimage* 60: 1678 – 1685.
- Hassel S, Almeida JR, Kerr N, Nau S, Ladouceur CD, Fissell K, et al. 2008. Elevated striatal and decreased dorsolateral prefrontal cortical activity in response to emotional stimuli in euthymic bipolar disorder: no associations with psychotropic medication load. *Bipolar Disord* 10: 916 – 927.

Hochhausen NM, Lorenz AR, Newman JP. 2002. Specifying the impulsivity of female inmates with borderline personality disorder. *J Abnorm Psychol* 111: 495 – 501.

Holroyd CB, Coles MG. 2002. The neural basis of human error processing: reinforcement learning, dopamine, and the error-related negativity. *Psychol Rev* 109: 679 – 709.

Holroyd CB, Pakzad-Vaezi KL, Krigolson OE. 2008. The feedback correct-related positivity: sensitivity of the event-related brain potential to unexpected positive feedback. *Psychophysiology* 45: 688 – 697.

Joyce PR, Stephenson J, Kennedy M, Mulder RT, McHugh PC. 2014. The presence of both serotonin 1A receptor (HTR1A) and dopamine transporter (DAT1) gene variants increase the risk of borderline personality disorder. *Front Genet* 4: 313.

Kamarajan C, Porjesz B, Rangaswamy M, Tang Y, Chorlian DB, Padmanabhapillai A, et al. 2009. Brain signatures of monetary loss and gain: outcome-related potentials in a single outcome gambling task. *Behav Brain Res* 197: 62 – 76.

Kamarajan C, Rangaswamy M, Tang Y, Chorlian DB, Pandey AK, Roopesh BN, et al. 2010. Dysfunctional reward processing in male alcoholics: an ERP study during a gambling task. *J Psychiatr Res* 44: 576 – 590.

Kirkpatrick T, Joyce E, Milton J, Duggan C, Tyrer P, Rogers RD. 2007. Altered emotional decision-making in prisoners with borderline personality disorder. *J Pers Disord* 21: 243 – 261.

Krause-Utz A, Winter D, Niedtfeld I, Schmahl C. 2014. The latest neuroimaging findings in borderline personality disorder. *Curr Psychiatry Rep* 16: 438.

LeGris J, van Reekum R. 2006. The neuropsychological correlates of borderline personality disorder and suicidal behaviour. *Can J Psychiatry* 51: 131 – 142.

Leicht G, Troschütz S, Andreou C, Karamatskos E, Ertl M, Naber D, et al. 2013. Relationship between oscillatory neuronal activity during reward processing and trait impulsivity and sensation seeking. *PLoS One* 8: e83414.

Macoveanu J, Fisher PM, Haahr ME, Frokjaer VG, Knudsen GM, Siebner HR. 2014. Effects of selective serotonin reuptake inhibition on neural activity related to risky decisions and monetary rewards in healthy males. *Neuroimage* 99: 434 – 442.

Mak AD, Lam LC. 2013. Neurocognitive profiles of people with borderline personality disorder. *Curr Opin Psychiatry* 26: 90 – 96.

Marco-Pallares J, Cucurell D, Cunillera T, Garcia R, Andres-Pueyo A, Munte TF, et al. 2008. Human oscillatory activity associated to reward processing in a gambling task. *Neuropsychologia* 46: 241 – 248.

Mazziotta J, Toga A, Evans A, Fox P, Lancaster J, Zilles K, et al. 2001. A probabilistic atlas and reference system for the human brain: International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Phil Trans R Soc London B Biol Sci* 356: 1293 – 1322.

McCabe C, Huber A, Harmer CJ, Cowen PJ. 2011. The D2 antagonist sulpiride modulates the neural processing of both rewarding and aversive stimuli in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berlin)* 217: 271 – 278.

McGirr A, Paris J, Lesage A, Renaud J, Turecki G. 2007. Risk factors for suicide completion in borderline personality disorder: a case-control study of cluster B comorbidity and impulsive aggression. *J Clin Psychiatry* 68: 721 – 729.

Montgomery SA, Asberg M. 1979. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 134: 382 – 389.

New AS, Hazlett EA, Newmark RE, Zhang J, Triebwasser J, Meyerson D, et al. 2009. Laboratory induced aggression: a positron emission tomography study of aggressive individuals with borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 66: 1107 – 1114.

Oei NY, Rombouts SA, Soeter RP, van Gerven JM, Both S. 2012. Dopamine modulates reward system activity during subconscious processing of sexual stimuli. *Neuropsychopharmacology* 37: 1729 – 1737.

Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. 1995. Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol* 51: 768 – 774.



- Rentrop M, Backenstrass M, Jaentsch B, Kaiser S, Roth A, Unger J, et al. 2008. Response inhibition in borderline personality disorder: performance in a Go/Nogo task. *Psychopathology* 41: 50 – 57.
- Ruocco AC. 2005. The neuropsychology of borderline personality disorder: a meta-analysis and review. *Psychiatry Res* 137: 191 – 202.
- Samuel DB, Miller JD, Widiger TA, Lynam DR, Pilkonis PA, Ball SA. 2012. Conceptual changes to the definition of borderline personality disorder proposed for DSM-5. *J Abnorm Psychol* 121: 467 – 476.
- Sanislow CA, Grilo CM, Morey LC, Bender DS, Skodol AE, Gunderson JG, et al. 2002. Confirmatory factor analysis of DSM-IV criteria for borderline personality disorder: findings from the collaborative longitudinal personality disorders study. *Am J Psychiatry* 159: 284 – 290.
- Santesso DL, Dzyundzyak A, Segalowitz SJ. 2011. Age, sex and individual differences in punishment sensitivity: factors influencing the feedback-related negativity. *Psychophysiology* 48: 1481 – 1489.
- Schuermann B, Kathmann N, Stiglmayr C, Renneberg B, Endrass T. 2011. Impaired decision making and feedback evaluation in borderline personality disorder. *Psychol Med* 41: 1917 – 1927.
- Schulze L, Domes G, Kruger A, Berger C, Fleischer M, Prehn K, et al. 2011. Neuronal correlates of cognitive reappraisal in borderline patients with affective instability. *Biol Psychiatry* 69: 564 – 573.
- Schurmann M, Basar-Eroglu C, Kolev V, Basar E. 2001. Delta responses and cognitive processing: single trial evaluations of human visual P300. *Int J Psychophysiol* 39: 229 – 239.
- Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. 1998. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 59(Suppl 20): 22 – 33; quiz 34 – 5.
- Silbersweig D, Clarkin JF, Goldstein M, Kernberg OF, Tuescher O, Levy KN, et al. 2007. Failure of frontolimbic inhibitory function in the context of negative emotion in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 164: 1832 – 1841.
- Sio IT, Chanen AM, Killackey EJ, Gleeson J. 2011. The relationship between impulsivity and vocational outcome in outpatient youth with borderline personality features. *Early Interv Psychiatry* 5: 249 – 253.
- Skodol AE, Gunderson JG, Shea MT, McGlashan TH, Morey LC, Sanislow CA, et al. 2005. The Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study (CLPS): overview and implications. *J Pers Disord* 19: 487 – 504.
- Vega D, Soto A, Amengual JL, Ribas J, Torrubia R, Rodriguez-Fornells A, et al. 2013. Negative reward expectations in Borderline Personality Disorder patients: neurophysiological evidence. *Biol Psychol* 94: 388 – 396.
- Witzel T, Napadow V, Kettner NW, Vangel MG, Hamalainen MS, Dhond RP. 2011. Differences in cortical response to acupuncture and electroacupuncture stimuli. *BMC Neurosci* 12: 73.
- Wolf RC, Thomann PA, Sambataro F, Vasic N, Schmid M, Wolf ND. 2012. Orbitofrontal cortex and impulsivity in borderline personality disorder: an MRI study of baseline brain perfusion. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 262: 677 – 685.
- Yen S, Shea MT, Sanislow CA, Skodol AE, Grilo CM, Edelen MO, et al. 2009. Personality traits as prospective predictors of suicide attempts. *Acta Psychiatr Scand* 120: 222 – 229.
- Zouk H, Tousignant M, Seguin M, Lesage A, Turecki G. 2006. Characterization of impulsivity in suicide completers: clinical, behavioral and psychosocial dimensions. *J Affect Disord* 92: 195 – 204.

## **9. Erklärung des Eigenanteils**

Die Arbeit wurde im Zentrum für Psychosoziale Medizin, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie unter Betreuung von Prof. Dr. med. Christoph Mulert durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit PD Dr.med. Christina Andreou.

Sämtliche Versuche wurden nach Einarbeitung von Nenad Polomac MD und Dr. rer. nat. Saskia Steinmann von mir eigenständig durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Anleitung von PD Dr. med. Christina Andreou durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

## 10. Danksagung

Zuerst einmal möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Christoph Mulert, Leiter der Abteilung Bildgebung am Zentrum für psychosoziale Medizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, für die unkomplizierte und überaus nette Aufnahme in die Arbeitsgruppe bedanken. Ich bedanke mich besonders für das entgegen gebrachte Vertrauen, mir als Zahnmedizinerin dieses Thema zu überlassen und mir somit die Möglichkeit zu geben, meine Kenntnisse zu erweitern, von denen ich auch in meiner Tätigkeit als Zahnärztin profitiere.

Darüber hinaus richtet sich mein Dank an Prof. Dr. med. Jürgen Gallinat, Leiter der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, für die Möglichkeit, die Dissertation durchführen zu können.

Ganz besonders bedanke ich mich bei PD Dr. med. Christina Andreou. Durch ihre so persönliche und geduldige Betreuung war es mir nur möglich diese Arbeit durchzuführen. Trotz zahlreicher anderer Projekte stand Frau Dr. Andreou mir immer mit einem offenen Ohr zur Seite, sodass keine Frage unbeantwortet blieb. Ihre Kontinuität und Zielstrebigkeit auch in anderen Projekten motivierte mich immer wieder die Arbeit durchzuführen und letztendlich auch abzuschließen.

Weiterhin gilt mein Dank Dr. med. Gregor Leicht und Nenad Polomac MD, die mir bei technischen Fragestellungen immer behilflich waren und somit alle Messungen erfolgreich abgeschlossen werden konnten.

Bei Vivien Braun möchte ich mich für die Unterstützung bei der Rekrutierung der Probanden bedanken. Mein Dank richtet sich natürlich auch an alle Probanden, die an dieser Studie teilnahmen und die oftmals langen Messungen geduldig ertrugen.

Abschließend danke ich von ganzem Herzen meiner Mutter, die nie an den Fähigkeiten Ihrer drei Töchter zweifelt und durch Ihre emotionale Unterstützung kein Ziel zu groß erscheinen lässt.



## **11. Lebenslauf**

Lebenslauf aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht enthalten.

## **12. Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....