

Diplomarbeit

**Pilotstudie: EEG-Veränderungen bei Kindern und Jugendlichen
unter Therapie mit Psychopharmaka**

eingereicht von

Stefanie Mittmansgruber

Geb.Dat.: 07.03.1987

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Abteilung für Kinder und Jugendliche, LKH Leoben

unter der Anleitung von

Prim. Univ.-Prof. Reinhold Kerbl

Ort, Datum

.....

(Unterschrift)

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am.....

.....

(Unterschrift)

Gleichheitsgrundsatz

Um den Lesefluss durch ständige Nennungen beider Geschlechter nicht zu stören, werden vor allem im ersten theoretischen Teil geschlechtsneutrale Formulierungen verwendet oder nur eines der beiden Geschlechter benannt. Im praktischen Teil wird auf die Nennung beider Geschlechter geachtet. Es sind natürlich in beiden Teilen sowohl männliches als auch weibliches Geschlecht gemeint.

Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei meinem Betreuer Herrn Prim. Univ.-Prof. Reinhold Kerbl bedanken, der mir stets hilfreich zur Seite stand und an den ich mich mit jeglichen Problemen, die im Laufe der Schreibens auftauchten, wenden konnte. Eine so geduldige wie auch verständnisvolle Ansprechperson zu haben, erleichtert das Arbeiten um einiges.

Für die praktische Durchführung der Studie war mir Herr OA Dr. Ludwig Rauter eine große Hilfe und auch ihm möchte ich einen Dank aussprechen. Durch die Zusammenarbeit bei der EEG-Auswertung weckte er mein Interesse an dieser Untersuchungsmethode und konnte mich für das sogenannte 'Glöckerl-EEG' begeistern. Auch dem Team der Psychosomatik der Abteilung für Kinder und Jugendliche am LKH Leoben will ich für die Mithilfe danken.

Meine Familie verdient den größten Dank. Danke an meine Eltern, Elisabeth und Walter, und an meine Geschwister, Bettina und Immanuel, für die großartige Unterstützung. Nicht nur finanziell wäre dieser Weg ohne sie nicht möglich gewesen, auch in Stress und Entscheidungsphasen standen sie mir immer zur Seite. Ich danke ihnen vor allem auch dafür, dass sie sich mit mir freuten und ärgerten und mir immer das Gefühl vermittelten, dass ich mich an sie wenden durfte.

Danke auch an meinen Freund Thomas, der immer für mich da war. Ich bewundere ihn für seine Gabe mich in stressgeladenen Situationen zu beruhigen. Durch ihn lernte ich vieles unkomplizierter zu sehen und dafür schätze ich es sehr, ihn an meiner Seite zu haben.

Natürlich möchte ich mich auch bei meinen Freunden für diese wundervolle 6 Jahre Studienzeit in Graz bedanken. Sie hatten stets ein offenes Ohr für jegliche Probleme und konnten mir mit Rat und Tat zur Seite stehen. Ich weiß, dass ich immer auf sie zählen kann.

Zusammenfassung

Fragestellung:

In den letzten 20 Jahren nahm die Verordnungshäufigkeit von Psychopharmaka in der Kinder- und Jugendpsychiatrie kontinuierlich zu. Es ist bekannt, dass viele dieser Psychopharmaka einen Einfluss auf das EEG erwachsener PatientInnen haben. Vermutungen über eine Veränderung im Sinne einer „Regularisierung“ des EEGs im Kindes- und Jugendalter wurden angestellt, kontrollierte Studien fehlen jedoch nach wie vor. Ziel dieser Pilotstudie war es zu untersuchen, ob die Gabe von Psychopharmaka in dieser Altersgruppe zu reproduzierbaren Veränderungen des Elektroenzephalogramms führt.

Methoden:

Im Zeitraum Juni 2012 bis Januar 2013 wurden am LKH Leoben Kinder und Jugendliche (n=13) erfasst, die erstmalig eine Therapie mit Psychopharmaka erhielten. Nach dem routinemäßigen EEG vor Beginn der medikamentösen Therapie führte man nach 7-14 Tage ein Kontroll-EEG durch. Anschließend wurden beide EEGs speziell bezüglich des parieto-temporo-occipitalen Grundrhythmus auf Unterschiede in Ausprägungsgrad, Rhythmus und Amplitude untersucht.

Ergebnisse:

Insgesamt nahmen 13 PatientInnen an der Studie teil. 5 der TeilnehmerInnen (38,5 %) zeigten Veränderungen des EEGs, dabei wurden 2 mit Fluoxetin, 2 mit Trazodon, 1 Patient mit Sertralin und 1 Patient mit Quetiapin behandelt. Sie alle wiesen vor allem Veränderungen im Ausprägungsgrad und in der Regelmäßigkeit des Alpha-Grundrhythmus auf, auch Unterlagerungen langsamer Frequenzen nahmen ab. In der Studie konnte jedoch weder in der Gruppe der Antidepressiva noch in jener der Antipsychotika eine Regularisierung/Normalisierung des EEGs als Folge der Psychopharmakatherapie beschrieben werden.

Schlussfolgerung:

Die Hypothese, dass Psychopharmaka regelmäßig zu EEG-Veränderungen führen, konnte somit durch unsere Pilotstudie nicht belegt werden. Veränderungen, die sich bei 5 der

PatientInnen (38,5 %) zeigten, könnten auch durch eine multifaktorielle Verbesserung der Vigilanz bzw. des Entspannungszustandes erklärt werden. Die Arbeit bildet jedoch einen Ansatz, dem Thema der Wirkungen/Nebenwirkungen der Psychopharmaka in der Kinder- und Jugendpsychiatrie nachzugehen. Signifikante Ergebnisse könnten in größer angelegten Studien mit längerer Studiendauer erzielt werden.

Abstract

Background: Psychotropic medication has been prescribed to children and adolescents more often in the last 20 years. It has been shown that such agents have an impact on adults EEGs. But this far it is not proven that they similarly change or regularize the EEG of children and adolescents as well. Controlled studies, in which these effects are described, are still missing. It was the intention of this pilot study to find out if children and adolescents show changes in the EEG after receiving psychotropic drugs.

Methods: Between June 2012 and January 2013, children and adolescents, treated with psychotropic medication for the first time at the LKH Leoben were enrolled for this pilot study. An initial EEG was recorded before treatment, after 7-14 days the subjects (n=13) underwent a second EEG recording session. Both records were analyzed regarding the parieto-temporo-occipital rhythm, especially concerning differences in activity, rhythm and amplitude.

Results: 13 patients took part in this pilot study. In general, 38,5 % (n=5) showed changes in the EEG, from which 2 patients were treated with fluoxetine, 2 with trazodone, 1 with sertraline and 1 with quetiapine. Changes occurred mostly as change of activity and rhythm of the alpha-rhythm, beside that appearance of slow frequencies decreased.

In our study, a 'regularisation/normalisation' of the EEG as a reaction to psychotropic medication could however not be described as a reproducible effect of antidepressants or antipsychotics.

Conclusion: The hypothesis of reproducible EEG changes due to antidepressant/antipsychotic treatment could not be confirmed in this study. The occurrence of EEG-changes, which 38,5 % (n=5) of the subjects showed, could also be caused by multifactorial improvement of vigilance and relaxing state.

The approach of this pilot study could result in a more intense analysis of effects of psychotropic medication on 'brain function' in children and adolescent psychiatry. A multicenter trial of longer duration could lead to more significant results.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	i
Danksagung	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	v
Inhaltsverzeichnis	vi
Glossar und Abkürzungen	viii
Abbildungsverzeichnis	ix
Tabellenverzeichnis	xi
1 Einführung	1
1.1. Anlass und Aktualität der Fragestellung.....	1
1.2. Das Elektroenzephalogramm.....	2
1.2.1. Grundlagen.....	2
1.2.2. Durchführung.....	5
1.2.3. Das EEG vom Kindes- bis ins Erwachsenenalter.....	6
1.2.4. Der Einfluss von Psychopharmaka auf das EEG des Erwachsenen.....	10
1.3. Psychopharmakatherapie in der Kinder- und Jugendpsychiatrie.....	13
1.3.1. Stellenwert der medikamentösen Therapie.....	13
1.3.2. Antidepressiva.....	13
1.3.3. Antipsychotika.....	16
1.3.4. Stimmungsstabilisatoren.....	17
1.3.5. Stimulanzen.....	18
1.3.6. Anxiolytika.....	19
1.4. Spezifische Krankheitsbilder der Kinder- und Jugendpsychiatrie.....	20
1.4.1. Affektive Störungen.....	20
1.4.1.1. Depressive Störungen und Suizidalität.....	20
1.4.1.2. Bipolare Störung.....	22
1.4.2. Hyperkinetische Störungen.....	24
1.4.3. Angststörungen.....	25

1.4.4. Anpassungs- und Belastungsstörungen.....	26
1.4.5. Essstörungen.....	27
2 Material und Methoden.....	29
2.1. Studiendesign und PatientInnen.....	29
2.2. Material.....	30
2.3. EEG-Ableitung.....	30
2.4. Statistische Analyse.....	31
3 Ergebnisse.....	32
3.1. PatientInnenkollektiv und deren Merkmale.....	33
3.1.1. Allgemeine Daten zu den TeilnehmerInnen.....	33
3.1.2. Diagnosen der TeilnehmerInnen.....	33
3.1.3. Medikation der TeilnehmerInnen (n=13).....	35
3.1.4. EEG-Veränderungen nach Psychopharmakaeinnahme.....	35
3.2. Fluoxetin.....	36
3.3. Sertralin.....	40
3.4. Trazodon.....	43
3.5. Quetiapin.....	45
3.6. Interpretation der Ergebnisse.....	48
3.6.1. Antidepressiva.....	48
3.6.2. Antipsychotika.....	49
4 Diskussion.....	51
4.1. Der Vergleich mit den Erwachsenen.....	51
4.2. Die Frage der Vigilanz und Entspannung.....	52
4.3. Limitationen.....	54
4.4. Ein Ausblick.....	55
5 Schlussfolgerung.....	56
Literaturverzeichnis.....	62
Curriculum vitae.....	65

Glossar und Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätssyndrom
BIOS	Bipolar offspring study
BP	Bipolare Störung
CBT	Cognitive behavioral therapy/Verhaltenstherapie
CMRS-E	Child Mania Rating Scale
EMA	European Medicines Agency
EPS	Extrapyramidale Symptome
EPSP	Exzitatorisches Postsynaptisches Potenzial
FDA	Food and Drug Administration
FGA	First Generation Antipsychotics
FIRDA	Frontal intermittent rhythmic delta activity
GABA	Gammaaminobuttersäure
IPSP	Inhibitorisches Postsynaptisches Potenzial
NARI	Noradrenalin Reuptake Inhibitor
NNH	Number Needed to Harm
NNT	Number Needed to Treat
OCD	Obsessive Compulsive Disorder
PHQ-9	Patient Health Questionnaire-9
PSC	Postsynaptic currents
SARI	Serotonin Agonist Reuptake Inhibitor
SGA	Second Generation Antipsychotics
SNRI	Serotonin Noradrenalin Reuptake Inhibitor
SSRI	Selektiver Serotonin Reuptake Inhibitor
TZA	Trizyklisches Antidepressivum
u.a.	unter anderem
u.v.m.	und viele mehr

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Entstehungs- und Fortleitungsprinzip postsynaptischer Potenziale. Das EEG resultiert aus dem dargestellten kortikalen Feldpotenzial (5).....	4
Abbildung 2: Darstellung der Elektrodenplatzierung nach dem internationalen 10-20-System nach Jasper (4).....	5
Abbildung 3: Vorschläge zur Therapie der akuten Manie bipolare Störungen im Kindes- und Jugendalter (32).....	24
Abbildung 4: Darstellung der Geschlechterverteilung.....	33
Abbildung 5: Darstellung der Häufigkeitsverteilung der Diagnosen; Mehrfachnennung möglich.....	34
Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung der Psychopharmaka; Mehrfachnennung möglich.....	35
Abbildung 7: Darstellung der Häufigkeiten an EEG-Veränderungen in Prozent (%).....	35
Abbildung 8: Darstellung der Häufigkeiten an EEG-Veränderungen unter Fluoxetineinnahme in Prozent (%).....	36
Abbildung 9: Patientin 10: Ausschnitt aus dem Erst-EEG.....	39
Abbildung 10: Patientin 10: Ausschnitt aus dem Zweit-EEG; Der Alpha-Rhythmus (Ableitungen P4O2, P3O1, T6O2, T5O1) präsentiert sich im Vergleich zum Erst-EEG (Abb.9) amplitudenmoduliert, kontinuierlich gut ausgeprägt und regelmäßig.	39
Abbildung 11: Darstellung der Häufigkeiten an EEG-Veränderungen unter Sertralineinnahme in Prozent (%).....	40
Abbildung 12: Patient 6: Ausschnitt aus dem Erst-EEG.....	42
Abbildung 13: Patient 6: Ausschnitt aus dem Zweit-EEG; Der Alpha-Rhythmus (Ableitungen P4O2, P3O1, T6O2, T5O1) präsentiert sich im Vergleich zum Erst-EEG (Abb.12) amplitudenmoduliert, kontinuierlich gut ausgeprägt und regelmäßig.....	42
Abbildung 14: Darstellung der Häufigkeiten an EEG-Veränderungen unter Trazodoneinnahme in Prozent (%).....	43

Abbildung 15: Darstellung der Häufigkeiten an EEG-Veränderungen unter Quetiapineinnahme in Prozent (%).....	45
Abbildung 16: Patient 8: Ausschnitt aus dem Erst-EEG.	47
Abbildung 17: Patient 8: Ausschnitt aus dem Zweit-EEG; Der Alpha-Rhythmus (Ableitungen P4O2, P3O1, T6O2, T5O1) präsentiert sich im Vergleich zum Erst-EEG (Abb.16) amplitudenmoduliert, kontinuierlich gut ausgeprägt und regelmäßig.....	47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: EEG-Rhythmen im Erwachsenenalter (4).....	10
Tabelle 2: Klassifikation affektiver Störungen nach ICD-10 (16).....	20
Tabelle 3: Definitionen, die das Verständnis der Ergebnisse erleichtern (4,5).....	32
Tabelle 4: Alter der TeilnehmerInnen in Jahren.....	33
Tabelle 5: Geschlechterverteilung der TeilnehmerInnen (n=13).....	33
Tabelle 6: Diagnosen der TeilnehmerInnen, alphabetisch geordnet; Mehrfachnennung möglich.....	33
Tabelle 7: Psychopharmaka, die von den TeilnehmerInnen eingenommen wurden; Mehrfachnennung möglich.....	35
Tabelle 8: EEG-Veränderungen nach Psychopharmakaeinnahme.....	35
Tabelle 9: Alter der PatientInnen unter Fluoxetintherapie in Jahren.....	36
Tabelle 10: Dauer der Fluoxetineinnahme vor Durchführung des Zweit-EEG in Tagen.....	36
Tabelle 11: Geschlechterverteilung.....	36
Tabelle 12: Fluoxetindosierung in mg.....	36
Tabelle 13: Veränderungen des EEGs nach Fluoxetineinnahme.....	36
Tabelle 14: Patientin 1: Veränderungen des EEGs nach Psychopharmakaeinnahme.....	37
Tabelle 15: Patientin 10: Veränderungen des EEGs nach Psychopharmakaeinnahme.....	38
Tabelle 16: Alter der PatientInnen unter Sertralinterapie in Jahren.....	40
Tabelle 17: Dauer der Sertralineinnahme vor Durchführung des Zweit-EEGs in Tagen.....	40
Tabelle 18: Geschlechterverteilung.....	40
Tabelle 19: Sertralindosierung in mg.....	40
Tabelle 20: Veränderungen des EEGs nach Sertralineinnahme.....	40
Tabelle 21: Patient 6: Veränderungen des EEGs nach Psychopharmakaeinnahme.....	41
Tabelle 22: Alter der PatientInnen unter Trazodontherapie in Jahren.....	43
Tabelle 23: Dauer der Trazodoneinnahme vor Durchführung des Zweit-EEGs in Tagen.....	43
Tabelle 24: Geschlechterverteilung.....	43
Tabelle 25: Trazodondosierung in mg.....	43
Tabelle 26: Veränderungen des EEGs nach Trazodoneinnahme.....	43

Tabelle 27: Patientin 9: Veränderungen des EEGs nach Psychopharmakaeinnahme.....	44
Tabelle 28: Alter der PatientInnen unter Quetiapintherapie in Jahre.....	45
Tabelle 29: Dauer der Quetiapineinnahme vor Durchführung des Zweit-EEGs in Tagen....	45
Tabelle 30: Geschlechterverteilung.....	45
Tabelle 31: Quetiapindosierung in mg.....	45
Tabelle 32: Veränderungen des EEGs nach Quetiapineinnahme.....	45
Tabelle 33: Patient 8: Veränderungen des EEGs nach Psychopharmakaeinnahme.....	46

1 Einführung

1.1. Anlass und Aktualität der Fragestellung

In der Therapie psychiatrischer Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter haben Psychopharmaka zurzeit noch eingeschränkte Bedeutung. Gründe dafür sind vor allem, dass Evidenz und Wirkung einzelner Substanzen nach wie vor noch nicht vollständig geklärt sind und kontrollierte Studien an Kindern und Jugendlichen vielfach fehlen. Trotzdem nahm die Anzahl der Verordnungen in den letzten 20 Jahren kontinuierlich zu (1,2).

Zum Ausschluss hirnorganischer Schäden als mögliche Ursache psychischer Störungen wird vor Therapiebeginn neben MRT oder Liquoruntersuchung auch das EEG herangezogen. Es kann Hinweise auf eventuelle Herdgeschehen liefern, auch zeigt es teilweise charakteristische Veränderungen bei bestimmten Erkrankungen an, was z.B. im Kindes- und Jugendalter bei ADHS gut erforscht ist. Nach Psychopharmakatherapie nimmt man eine Veränderung der Hirnströme im Sinne einer Regularisierung/Normalisierung an. Kontrollierte Studien dazu sind jedoch Mangelware, und es bedarf noch intensiverer Aufklärung. Die vorliegende Arbeit soll einem möglichen Zusammenhang zwischen Therapie mit Psychopharmaka und EEG-Befunden nachgehen.

1.2. Das Elektroenzephalogramm

1.2.1. Grundlagen

Das Elektroenzephalogramm wurde erstmals 1929 von Hans Berger angewandt und beschrieben (3). In den letzten 80 Jahren wurde viel über die Bedeutung des EEGs diskutiert, da es nur bedingt zur Lokalisationsdiagnostik bzw. zur Beschreibung zerebraler Prozesse beitragen kann. Dennoch ist diese Untersuchung nach wie vor neben vielen anderen bildgebenden Verfahren (MRT, CT, PET u.v.m.) ein fixer Bestandteil der Neurologie, vor allem um Funktionsstörungen ohne zeitliche Verzögerung darzustellen, wodurch die Methode primär in der Anfallsdiagnostik ihren Platz gefunden hat (4).

Bei den sogenannten Hirnströmen handelt es sich um Potenzialdifferenzen, die über die Schädeldecke registriert werden (3). Diese entstehen auf dem Boden physiologischer Vorgänge in den Nerven- und Gliazellen des Gehirns. Hierbei spielen das Membran- und das Aktionspotenzial der Zellen als Ausgangspunkt eine wichtige Rolle (4).

Membranpotenzial und Aktionspotenzial

Intra- und Extrazellularraum einer Nervenzelle werden durch eine semipermeable Membran getrennt. Diese enthält Transporter, durch welche Ionen wie Kalium, Natrium und Chlorid die Membran passieren können. Durch einen aktiven Ionentransport mittels einer Na^+/K^+ -Pumpe wird die Konzentrationsdifferenz zwischen Zellinnerem und Zelläußeren aufrechterhalten. Dabei spielt vor allem das Kalium-Gleichgewichtspotenzial, also die Konzentrationsdifferenz der Kaliumionen eine Rolle. Aus ihr ergibt sich, dass das Zellinnere gegenüber dem Zelläußeren negativ geladen ist und ein Ruhepotenzial von -90 mV entsteht (4,5).

Aktionspotenziale entstehen durch chemische oder physikalische Reize, welche eine plötzliche Spannungsänderung des Membranruhepotenzials bewirken. Ab dem Schwellenpotenzial von -50 mV kommt es zuerst zu einem raschen Natriumeinstrom über spannungsabhängige Kanäle. Es erfolgt die Depolarisation, das Membranruhepotenzial verschiebt sich in positive Bereiche. Ein langsamer Kaliumausstrom bewirkt wiederum eine Repolarisation des Potenzials in negative Bereiche. Nach einer stärkeren

Negativierung, der Hyperpolarisation, erreicht die Membran wieder ihr Ruhepotenzial und ein weiteres Aktionspotenzial kann ausgelöst werden (4,6).

Das Aktionspotenzial wird anschließend mithilfe von Ionenströme entlang von Nervenfasern fortgeleitet (6). Über Synapsen kann nun die Information auf andere Nervenzellen übertragen werden. An chemischen Synapsen führt das Aktionspotenzial präsynaptisch zur Freisetzung von Transmittern in den synaptischen Spalt. Dort binden sie an postsynaptische Membranrezeptoren, was zu einer Konformationsänderung der postsynaptischen Membran und zur Öffnung von Ionenkanälen führt (4). Die dadurch ausgelösten transmembranöse Ionenströme, auch „postsynaptic Currents“ oder PSC genannt, ändern anschließend die Polarisation der subsynaptischen Membran, welche sich über passive elektrotonische Ströme auf die postsynaptische Membran ausbreitet. Die damit verbundene Differenz zwischen subsynaptischer und postsynaptischer Membran wird als postsynaptisches Potenzial bezeichnet (5,6).

Postsynaptische Potenziale und Feldpotenziale

Es werden zwei Typen von postsynaptischen Potenzialen unterschieden, welche von der Richtung des dominierenden Stroms abhängen (6).

EPSP, exzitatorische postsynaptische Potenziale, werden durch Depolarisationen der postsynaptischen Membran ausgelöst. Sie fördern die Impulsfortleitung am Axonhügel bzw. Initialsegment, dabei gilt die Summationsregel, d.h. je mehr Depolarisationen stattfinden, umso eher wird ein Aktionspotenzial ausgelöst (4).

IPSP, inhibitorische postsynaptische Potenziale, führen zu einer Hyperpolarisation der postsynaptischen Membran. Da dies einer Entstehung eines Aktionspotenzials entgegenwirkt, hemmen sie folglich die Impulsfortleitung. Ob ein EPSP oder eine IPSP ausgelöst wird, hängt vom Transmitterstoff ab. Die wichtigsten exzitatorischen Transmitter sind Acetylcholin und Glutaminsäure, im Gegensatz dazu wirken GABA, Glyzin, Serotonin und Dopamin inhibitorisch (6).

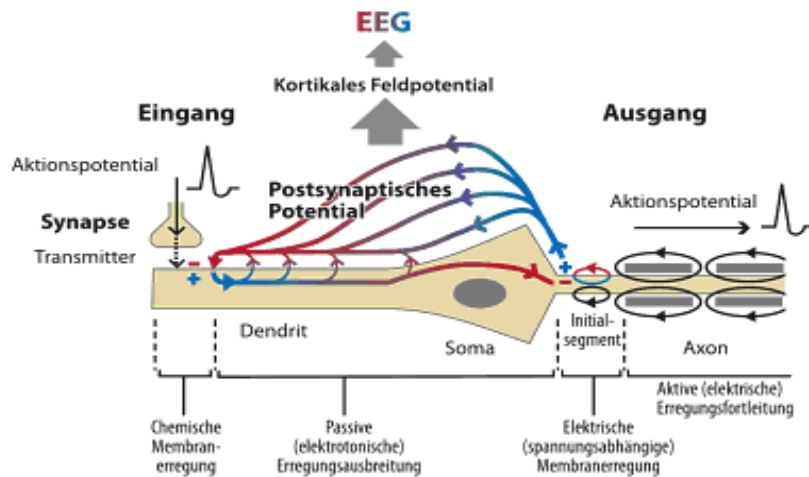


Abbildung 1: Entstehungs- und Fortleitungsprinzip postsynaptischer Potenziale. Das EEG resultiert aus dem dargestellten kortikalen Feldpotential (5).

Durch diese Vorgänge wird das Neuron polarisiert. Während der Anfang positiv wird, ist sein Ende negativ und so entsteht ein Dipol. Je mehr neuronale Dipole synchron gebildet werden, umso stärker wird das Potenzialfeld, und die Messbarkeit an der Oberfläche verbessert sich (4). Auch extrazellulär kommt es zu einer Fortleitung des Stromflusses. Dabei stoßen die Ionenströme auf Gewebe und damit auf Widerstände, durch welche nach dem Ohm'schen Gesetz (Spannung $U = \text{Strom } I \times \text{Widerstand } R$) Spannung erzeugt wird und sich die Potentialdifferenz ändert. Die Verbreitung findet je nach Gewebswiderstand über lange Bereiche statt. Das dabei entstehende elektrische Feld wird als kortikales Feldpotential bezeichnet, es leitet die postsynaptischen Potenziale bis zur Kopfoberfläche (5).

Registrierung des EEGs

Für die EEG-Registrierung spielen ausschließlich „offene Dipolfelder“ eine Rolle. Dies sind parallel liegende Dipole, deren oberflächlich liegende apikale Dendriten den Gegenpol zum Soma der Pyramidenzellen bilden. Dabei sind bei exzitatorischen Potenzialen der oberflächliche Teil und bei inhibitorischen Potenzialen der tiefliegende Teil negativ polarisiert (4). Der Stromfluss erfolgt laut einer physikalischen Konvention immer vom positiven zum negativen Pol (5). Daraus ergibt sich, dass oberflächennahe Feldpotenziale immer dann negativ sind, wenn eine oberflächennahe exzitatorische oder eine

tiefliegende inhibitorische Synapse aktiviert wird und umgekehrt (6).

1.2.2. Durchführung

Die Registrierung der extrem niedrigen Potenzialschwankungen erfolgt über die Kopfoberfläche. Durch Elektrolytlösungen kombiniert mit einer Paste wird der Stromfluss auf die Elektroden übertragen (4). Die Übertragung ist auch durch eine notwendige Verstärkung störanfällig, was durch den Einsatz einheitlicher Elektrodenmaterialien, vor allem die Beschichtung mit Silberchlorid oder durch Goldelektroden verbessert wird.

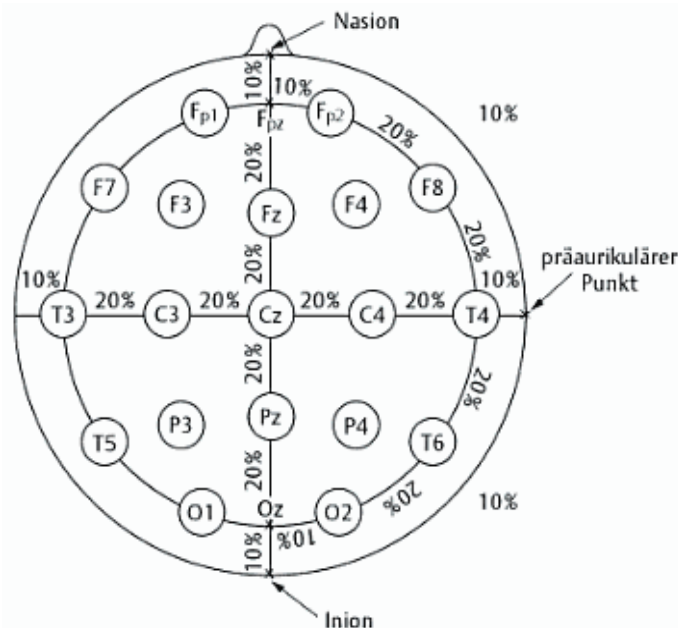


Abbildung 2: Darstellung der Elektrodenplatzierung nach dem internationalen 10-20-System nach Jasper (4)

Die gebräuchlichste Elektrodenanordnung wird nach dem internationalen 10-20-System durchgeführt und benötigt 19 Elektroden.

Es wurde 1958 von Herbert Jasper entwickelt und ermöglicht eine relativ gleichmäßige Elektrodenposition individuell nach Kopfumfang, weshalb sie auch in der Neuropädiatrie Anwendung findet. Die Platzierung der Elektroden am Schädel erfolgt demnach in 10- bzw. 20 %igen Abständen, zwischen dem frontal gelegenen „Nasion“ und dem okzipital gelegenen „Inion“ bzw. der temporal gelegenen Bezugselektrode. Die Lagebezeichnung der einzelnen Elektroden orientiert sich an den anatomisch darunter liegenden Hirnregionen. Elektroden die sich über der linken Hemisphäre befinden erhalten ungerade

und jene über der rechten Hemisphäre gerade Zahlen. Zentral liegende Elektroden bezeichnet man mit dem Suffix z für „zero“ (1,4).

Ableitmethoden

Es gibt unterschiedliche Arten der Elektrodenableitung, wichtig sind vor allem die Referenzableitung und die bipolare Ableitung (5).

Bei der Referenzableitung beziehen sich alle Messsignale auf eine sogenannte Bezugselektrode. Dabei sollte diese Elektrodenposition möglichst artefaktfrei sein, weshalb sich die Ohrreferenz als natürliche Referenz durchgesetzt hat. Im EEG wird sie als A1 für das linke bzw. A2 für das rechte Ohr bezeichnet. Die hierbei oft auftretenden biologischen Artefakte, Muskel-, EKG-, Schweißartefakte u.v.m., können gut erkannt und zugeordnet werden (4).

Die Durchschnittsreferenz ist ein errechnetes Mittel aus den EEG-Potenzialen aller Ableitelektroden.

Bei bipolaren Montagen werden die Elektroden reihenweise verschaltet und die Potentialdifferenz zwischen zwei aktiven Elektroden registriert. Auch bei dieser Ableitungsmethode werden Artefakte gut erkannt (5).

Der klare Vorteil der digitalen Registrierung gegenüber der konventionellen analogen ist die erhöhte Flexibilität in der Auswertung. Man kann Montagen, Frequenzanalysen und -messungen auch nachträglich entsprechend verändern, bearbeiten und darstellen (4).

1.2.3. Das EEG vom Kindes- bis ins Erwachsenenalter

1932 untersuchte Hans Berger EEGs bei Kindern zwischen dem achten Lebensjahr und dem fünften Lebensjahr. Damals wurden erstmals die altersabhängigen Veränderungen der EEG-Entwicklung bekannt (7).

Das EEG in der Altersklasse zwischen dem ersten und dem 15. Lebensjahr konnte dank vieler Studien gut erforscht werden. Maßgeblich beteiligt waren Eeg-Oloffsen und Petersen, welche in Göteborg, Schweden, 1971 ein großes Kollektiv an gesunden Kindern zur Erforschung des EEGs heranzogen. Sorgfältig selektiert, unter Ausschluss jener Kinder

und Jugendlichen mit Anzeichen von neurologischen oder psychischen Erkrankungen, wurde bei den Beteiligten ein EEG in Ruhe, bei Hyperventilation, bei Photostimulation und im Schlaf durchgeführt. Anschließend quantifizierte man die Ergebnisse nach Alter, Geschlecht und unterschiedlichen Mustern (7,8).

Ab dem dritten Lebensmonat entwickelt sich bei Kindern ein charakteristisches EEG. Bei geschlossenen Augen dominiert bereits ein posteriorer Rhythmus von 3-4 Hz, welcher als Vorläufer des Alpha-Rhythmus angesehen werden kann. Er erreicht mit sechs Monaten 5 Hz und zwischen dem neunten und 18. Monat 6-7 Hz (1). Dieser Rhythmus zeigt bereits eine Blockierung durch das Augenöffnen und eine Verstärkung durch den spontanen oder passiven Augenschluss. Bei geöffneten Augen findet sich vorwiegend eine Delta- und Theta-Aktivität, welche auch asymmetrisch auftreten kann. Ermüdet das Kind, verlangsamt sich auch der Rhythmus (3,9).

Das Schlaf-EEG eines Kindes zwischen dem dritten Lebensmonat und dem zweiten Lebensjahr beschreibt unterschiedlichste Kurvenzeichen. Spindeln, mit einer Frequenz zwischen 12 und 15 Hz und einer Dauer von min. 1,5- max. 10 Sekunden, bilden sich bereits sehr früh und sind vor allem über der Zentroparietalregion ausgeprägt. Dazu kommen sogenannte K-Komplexe, diese haben die charakteristische Form einer scharf negativen und anschließend scharf positiven Zacke (1,3). Zentrale Vertex-Wellen und K-Komplexe treten jeweils ab dem fünften Lebensmonat auf. Über der Okzipitalregion finden sich Delta-Wellen mit hoher Amplitude, sogenannte O-Wellen (3).

Mit Eintritt in das zweite Lebensjahr beginnt sich aus dem Theta- ein Alpha-Rhythmus zu entwickeln, der als okzipitaler Grundrhythmus schneller wird und bis zum dritten Lebensjahr eine Frequenz von 7-8 Hz erreicht (7). Vorwiegend findet man im wachen Zustand des Kindes nun vorerst eine Theta-Aktivität, die Delta-Aktivität besteht vor allem posterior. Ermüdung führt zur sogenannten „hypnagogen Theta-Aktivität“. Sie ist gekennzeichnet durch eine generalisierte hochamplitudige Theta-Aktivität, welche besonders rhythmisch zentral und parietal auftritt (7).

Im Schlaf überwiegen weiterhin die bereits beschriebenen Strukturen, V-Wellen,

O-Wellen und K-Komplexe. Spindeln treten nun vorwiegend synchron auf.

Der posteriore Grundrhythmus erreicht mit dem Alter von drei Jahren eine Frequenz von 8 Hz und damit die Alpha-Frequenz-Breite. Die Alpha-Amplitude liegt bei 100 μV , ist höher über der nicht-dominanten Hemisphäre und höher als im Jugend- bzw. Erwachsenenalter (7). Hier treten zum ersten Mal sogenannte „posterior slow waves“ auf, welche sich als polyphasische Potenziale oder posteriore rhythmische Wellen manifestieren (3). Fehlen diese Kurvenbilder, zeigt sich ein normaler ungebrochener Alpha-Rhythmus, der als „supernormal“ bezeichnet wird. Er kann Zeichen einer frühzeitigen Reifung des Gehirn sein und auch Hinweise für das Vorliegen einer Verhaltensstörung beziehungsweise abnormalen intellektuellen Entwicklung liefern (7).

Ab dem dritten Lebensjahr ist es bereits möglich, bestimmte Provokationsmethoden bei Kindern anzuwenden. Als gut durchführbar erweist sich die Hyperventilation, welche im EEG zu einer irregulären Delta-/Theta-Aktivität führt. Dieser Effekt wird durch Hyperglykämie verstärkt (3,7).

Die hypnagoge Theta-Aktivität, die bei Ermüdung der Kinder auftritt, ist nach wie vor vorhanden, verschwindet jedoch im Laufe der Jahre, bis sie schließlich im Alter von sechs Jahren nicht mehr zu finden ist (7). Das Schlaf-EEG zeigt gut ausgebildete, weniger scharf konfigurierte Spindeln mit Lokalisation über der Vertex-Region. V-Wellen und K-Komplexe nehmen an Steilheit zu (3).

Zwischen dem fünften und 11. Lebensjahr nähert sich das EEG dem Erwachsenen-EEG an. Im wachen Zustand, bei geschlossenen Augen, findet sich ein gut entwickelter Alpha-Rhythmus mit einer durchschnittlichen Frequenz von 9 Hz (3). Mädchen erreichen diese Frequenz früher als Jungen. Die Amplitude zeigt zwischen dem sechsten und neunten Lebensjahr einen Gipfel, sinkt dann wieder leicht. Durchschnittlich liegt sie bei 56 μV und kann auf der rechten Hemisphäre höher sein (7).

Bei nahezu allen Kindern, aber in unterschiedlichem Ausmaß, findet man im EEG das „okzipitale Delta der Jugend“, auch „posterior slow waves of youth“ genannt. Darunter versteht man okzipital auftretende Delta-Wellen, welche durch Alpha-Wellen überlagert

werden und 0,35-0,5 Sekunden andauern. Sie treten häufiger bei Mädchen auf, werden durch Hyperventilation verstärkt und durch Augenöffnen blockiert (1,2,6).

Ein weiterer physiologischer Rhythmus, der in diesem Alter auftritt, ist der Mu-Rhythmus. Vorwiegend zentral lokalisiert beschreibt dieser eine Aktivität im Alpha-Frequenzbereich, die fehlende Blockade beim Augenöffnen und eine beschriebene Blockade durch Faustschluss grenzen ihn vom Alpha-Grundrhythmus ab (4).

Bereits im Alter von sechs Monaten, jedoch vor allem auch später bis zum 10. Lebensjahr, entstehen durch horizontale Augenbewegungen sogenannte Lambda-Wellen (3). Diese sind bi- oder triphasische Wellen, die maximal 300 ms andauern und hauptsächlich okzipital auftreten (4). Durch Augenschluss oder Verdunkelung des Raumes verschwinden sie (1).

Hyperventilation bewirkt bei Kindern eine hochamplitudige Verlangsamung, die besonders im Alter zwischen 8 und 12 Jahren prominent ist (1).

Die hypnagoge Theta-Aktivität bei Ermüdung wird ersetzt durch verstärkte Theta- und Delta-Wellen in der Okzipitalregion (7). Im Schlaf sind weiterhin Spindeln und K-Komplexe unverändert vorhanden, V-Wellen sind hochamplitudig und steil konfiguriert.

Erst im Alter von 15 Jahren haben 65 % aller Jugendlichen einen gut entwickelten Alpha-Rhythmus mit einer Grundfrequenz von 10 Hz. Der Mu-Rhythmus erreicht zwischen 11 und 15 Jahren seinen Gipfel (3). Diffuse Theta-Aktivität kann nach wie vor vorhanden sein, fokaler Theta-Rhythmus kann einen Hinweis auf Abnormalitäten liefern. Diffuse Delta-Aktivität kommt nur mehr gering vor, weitgehend bei offenen Augen (9).

Die für das Erwachsenenalter typischen Grundrhythmen stellen sich zunehmend mit dem 15. Lebensjahr ein. Tabelle 1 zeigt einen Überblick.

Tabelle 1: EEG-Rhythmen im Erwachsenenalter (4)

Bezeichnung	Frequenz	Besonderheit
Beta-Rhythmus	>13 – 30/sek	frontopräzentral bei Hirnleistungsaktivierung bei Müdigkeit
Alpha-Rhythmus	8 – 13/sek	posterior wach, entspannt
Theta-Rhythmus	4 – 7/sek	v.a. temporal bei Müdigkeit bei Hyperventilation
Delta-Rhythmus	0,5 - <4/sek	im Wachzustand pathologisch

1.2.4. Der Einfluss von Psychopharmaka auf das EEG des Erwachsenen

„Ein normales EEG schließt eine Medikamenteneinnahme nicht aus“ (5). Ebenso wenig kann man durch Veränderungen eines EEGs auf ein bestimmtes Medikament zurückschließen. Nahezu alle Medikamente, welche das ZNS beeinflussen, können auch die Hirnströme verändern. Meist führt dies zu einer Frequenzzunahme beziehungsweise Auslösung besonderer Beta-Aktivitäten oder einer Frequenzabnahme der Grundaktivität (3). Obwohl das quantitative Pharmako-EEG keinen Eingang in die klinische Routine gefunden hat, wurde die Forschung an der Psychopharmakologie dennoch von dieser Methode dominiert. Dabei kommt es zur computergestützten EEG-Analyse nach Gabe einer Einzeldose des zu untersuchenden Arzneimittels (10).

Bei allen folgend genannten Psychopharmaka treten je nach Dosis Veränderungen in unterschiedlicher Ausprägungen auf.

Antidepressiva

Vor allem Trizyklische Antidepressiva steigern die langsame Theta-Aktivität und die schnelle Beta-Aktivität, während der Alpha-Grundrhythmus reduziert wird. Die Variabilität in Frequenz und Amplitude wird ebenfalls gesteigert. Manchmal treten bereits unter therapeutischen Dosen konvulsive Muster, wie Spike-Wave-Komplexe bzw. Poly-Spike-Wave-Komplexe auf (3,11).

Neuere Antidepressiva, wie die SSRIs, Selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren, haben in therapeutischen Dosen kaum Auswirkungen auf das EEG. Ausnahme ist das tetrazyklische Antidepressivum Mirtazapin, welches epilepsietypische Potenziale verursachen kann (12).

Lithium, das bei der bipolaren Störung (BP) eingesetzt wird, beeinflusst das EEG erheblich. Temporal oder frontal können sogar Herdbefunde in Form von Theta- und Delta-Verlangsamung oder Spike-Wave-Komplexe bzw. Sharp-Wave-Komplexe auftreten (4). Diese Muster treten in der Regel stärker auf, je höher der Serumspiegel ist (7). Ikeda et al. beschrieben außerdem ein vermehrtes Auftreten dieser Muster in Zusammenhang mit Non-Respondern einer Lithiumtherapie (13).

Neuroleptika

Die heute favorisierten atypischen Neuroleptika unterscheiden sich nicht wesentlich durch ihre Auswirkungen auf das EEG (7). Die Antipsychotika vom Dibenzepin-Typ (Clozapin, Olanzapin, Quetiapin und Zotepin) verursachen eine Frequenzverlangsamung im Delta- bzw. Theta-Bereich. Clozapin wurde auch eine anfallssteigernde Wirkung zugeschrieben, welche sich mit Erhöhung der Dosis steigert. Die vorerst auftretende Verlangsamung ähnelt einer FIRDA (Frontal Intermittent Rhythmic Delta Activity), und nicht selten treten darunter Myoklonien sowie generalisierte Anfälle auf (3,4,12).

Unter Chlorpromazin, das zur Gruppe der Phenothiazine gehört, kommt es zu einer Frequenzabnahme im Theta-Bereich, zu einer Amplitudenzunahme, und zu einer Synchronisationstendenz mit Regularisierung des Alpha-Rhythmus (3).

Risperidon, welches ebenfalls in der Kinderpsychiatrie häufig Anwendung findet, scheint keine EEG-Veränderungen im gesunden Erwachsenen-EEG zu zeigen (3).

Stimulantien

ZNS-Stimulantien, wie Amphetamin und Methylphenidat, werden in der Kinder- und Jugendpsychiatrie zur Behandlung von ADHS, Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom, eingesetzt. Im EEG von gesunden Probanden verursachen sie eine Zunahme der Beta- und Alpha-Aktivität und können die Amplitude sowie langsame Frequenzen reduzieren (7).

Bei Kindern und Jugendlichen mit bekanntem ADHS zeigten sich Veränderungen des EEGs im Sinne einer gesteigerten Theta-Aktivität frontal, sowie verminderte Alpha- und Beta-Aktivität. Nach Gabe von ZNS-Stimulantien wurde eine partielle Normalisierung des EEGs beobachtet (14).

Anxiolytika

Am bedeutsamsten sind hier Anxiolytika vom Benzodiazepintyp. Sie führen zu vermehrtem Auftreten von Beta-Wellen für meist 2 Wochen, ebenso vermindern sie die Alpha-Aktivität. Beim Öffnen der Augen wird die Benzodiazepin-aktivierte Beta-Aktivität nicht oder nur zu einem geringem Anteil geblockt (3,7).

1.3. Psychopharmakotherapie in der Kinder- und Jugendpsychiatrie

1.3.1. Stellenwert der medikamentösen Therapie

Mit der steigenden Anzahl der Psychopharmaka-Verschreibungen gewinnt auch deren mögliches Nebenwirkungspotenzial an Bedeutung, da vor allem ihr Einfluss auf Wachstum und Entwicklung der Kinder nicht vollständig geklärt ist (1).

Auch regionale Unterschiede der Medikamentenanwendung wurden beschrieben. Stimulantien und Antidepressiva etwa werden in den USA um das dreifache häufiger verordnet als in Deutschland bzw. den Niederlanden. Antipsychotika hingegen scheinen in Europa wie in den USA etwa gleich häufig angewandt zu werden (2).

Aus Angst vor „Überdiagnostizierung“ und „Übertherapie“ wird wegen des potenziellen Nebenwirkungsprofils der Psychopharmakotherapie häufig von einer solchen abgesehen und vermehrt auf Verhaltens-/Psycho- oder Familientherapie zurückgegriffen (15).

1.3.2. Antidepressiva

Antidepressiva zählen zu den am häufigsten verschriebenen Psychopharmaka in der Kinder- und Jugendpsychiatrie. SSRIs, Selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren, und TZAs, trizyklische Antidepressiva, sind die wichtigsten Vertreter. Man geht davon aus, dass Depressionen durch eine Störung im Gleichgewicht der Neurotransmitter Noradrenalin sowie Serotonin ausgelöst werden. Sowohl SSRIs als auch TZAs greifen auf dieser Ebene ein und hemmen die Wiederaufnahme dieser Transmitter über die postsynaptische Membran, sodass sich deren Konzentration im synaptischen Spalt steigert (16).

Die Wirkung von *Trizyklischen Antidepressiva* bei Depressionen im Erwachsenenalter gilt als belegt. Über deren Effekte in der kindlichen bzw. jugendlichen Depression liefern Studien sehr unterschiedliche Ergebnisse. Vor allem jedoch wegen ihres Nebenwirkungsprofils werden sie den SSRIs kaum vorgezogen. TZAs verhindern die Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin, agieren jedoch auch als Antagonisten an muscarinergen, histaminergen und adrenergen Rezeptoren. Dadurch können sie Gewichtszunahme, Hypotension, Sedierung und anticholinerge Symptome bewirken. Ihre

Hauptwirkung ist jedoch die Blockade der serotonergen und noradrenergen Rezeptoren, welche je nach Wirkstoff unterschiedlich stark erfolgt und auch unterschiedliche Wirkung zeigt (1).

Zu den depressionslösenden und stimmungsaufhellenden Wirkstoffen zählen Imipramin, Clomipramin und Maprotilin, sedierend anxiolytisch wirken vor allem Amitriptylin und Trimipramin und antriebssteigernd Desipramin sowie Nortriptylin (16).

Indikationen für eine Therapie mit TZAs sind vor allem Depressionen, Angststörungen und ADHS. Clomipramin wird bei Kindern ab dem 10. Lebensjahr zur Therapie von OCD, „obsessive compulsive disorder“ oder Zwangsstörung, empfohlen. Imipramin zeigt gute Wirksamkeit bei Enuresis nocturna. Für die Therapie des ADHS werden TZAs als third-line Therapie angewandt (1).

Bevor eine Therapie mit oben genannten Medikamenten begonnen wird, ist eine ausführliche physikalische Untersuchung des Kindes bzw. des Jugendlichen erforderlich, wobei auch eine Bestimmung der Leberenzyme, Nierenparameter, ein EKG, eine Blutdruckmessung und ein EEG durchgeführt werden sollen. Eine engmaschige Kontrolle wird vor allem in den ersten vier Monaten empfohlen (1,16).

Die am häufigsten eingesetzten Psychopharmaka in der Kinder- und Jugendpsychiatrie sind *Selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren*. 2 % der Kinder und Jugendlichen in den USA erhielten 2011 diese Medikation. Neben Depressionen gelten auch Angst- und Zwangsstörungen als Indikationen (15).

SSRIs hemmen auf neuronaler Ebene die Wiederaufnahme des Neurotransmitters Serotonin. Sie zeichnen sich deshalb durch ein so günstiges Nebenwirkungsprofil aus, da sie kaum Affinität zu anderen Rezeptoren haben. Große Unterschiede zwischen den verschiedenen Substanzen sind dabei nicht zu erkennen (1). Kontrovers betrachtet wird das vermeintliche Suizidrisiko, welches durch eine Therapie mit Antidepressive, besonders aber mit SSRIs, verstärkt werden soll. Die NNT (number needed to treat = 10) übersteigt jedoch die NNH (number needed to harm = 143), sodass man vor allem wegen eines höheren Suizidrisikos unter Depressionen eher zu einer medikamentösen Therapie greift und eine engmaschige Kontrolle der Patienten veranlasst (17).

Fluoxetin wird sowohl in Deutschland als auch in England als Erstlinien-Therapie vorgeschlagen und dementsprechend auch am häufigsten verschrieben (18). In einer vom National Institute of Mental Health durchgeführten placebo-kontrollierten Studie mit 439 Jugendlichen zeigte sich, dass Fluoxetin einer CBT (=cognitive behavioral therapy, Verhaltenstherapie) überlegen war, aber auch die Kombination von Fluoxetin mit einer CBT wirksamer war als der alleinige Gebrauch des SSRIs. Damit wurde die Wirksamkeit einer Therapie mit Fluoxetin nachgewiesen, weshalb es durch die EMA (europäische Arzneimittelbehörde) und die amerikanische FDA (Food and Drug Administration) zur Depressionsbehandlung im Kindes- und Jugendalter zugelassen wurde (15,19).

Weitere SSRI, wie Citalopram, Sertralin und Venlafaxin, sind ebenfalls in der Therapie der Depression sowie der OCD im Kindes- und Jugendalter zugelassen. Nebenwirkungen können in drei Gruppen (nicht-psychiatrische, psychiatrische und suizidale) eingeteilt werden. Suizidale wurden bereits oben besprochen. Zu den nicht-psychiatrischen zählen Allgemeinsymptome wie Kopfschmerz und Übelkeit. Psychiatrische Nebenwirkungen werden zwar kaum beobachtet, jedoch kann ein Wechsel in eine Manie oder in eine sogenannte „behavioral activation“ (=Agitiertheit, Rastlosigkeit, Schlafstörungen, Affektinstabilität) stattfinden, was zu einer Reduktion der SSRI-Dosis führen sollte (15).

Eine Therapie mit einem SSRI wird zur Prävention von Nebenwirkungen in niedrigen Dosen begonnen und wöchentlich langsam gesteigert, die Einnahme erfolgt morgens. Vor Therapiebeginn sollte ebenfalls eine ausführliche physikalische Untersuchung erfolgen (1).

Zu der Gruppe der Antidepressiva, welche im Kindes- und Jugendalter angewandt werden können, zählen weiters Mirtazapin, ein *tetrazyklisches*, und Venlafaxin, ein *selektives serotoninerges und noradrenerges Antidepressivum* (1).

Trazodon greift ebenfalls ins serotoninerge System ein, blockiert die Wiederaufnahme und antagonisiert den 5-HT₂-Rezeptor, es zählt zur Gruppe der *SARI (Serotonin Agonist Reuptake Inhibitor)*. Da es neben den Serotoninrezeptoren auch Histamin H₁- und alpha-2-Rezeptoren beeinflusst, wirkt Trazodon in niedrigen Dosen schlafanstoßend, was man sich in der off-label-Therapie der Angst- und Schlafstörungen zunutze macht (20).

1.3.3. Antipsychotika

Neben psychosozialen, psychotherapeutischen und edukativen Interventionen stellen Antipsychotika einen Hauptpfeiler in der Therapie kindlicher/jugendlicher Schizophrenien, Ticstörungen und bipolaren Störungen dar. Arzneimittel dieser Gruppe blockieren dopaminerge Rezeptoren (speziell die D₂-Rezeptoren) im Gehirn, es resultiert eine verminderte Wirksamkeit des Dopamins als Transmitter und somit werden Symptome wie Aggression, Psychose und/oder Manie reguliert. In niedrigen Dosierungen wirken diese Medikamente auch entspannend, angstlösend und schlafanstoßend (16,21).

Antipsychotika werden in zwei Kategorien eingeteilt, „typischen“ first-generation Antipsychotika (FGA) und „untypische“ second-generation Antipsychotika (SGA) (22). In der Kinder- und Jugendpsychiatrie werden aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils die SGA als Standardmedikation bei oben genannten Indikationen angesehen. Jedoch treten auch bei deren Anwendung unerwünschte Wirkungen auf, welche durch Blockade anderer, nicht-dopaminerger Rezeptoren, erklärt werden können (21). Vorwiegend sind dies Gewichtszunahme, die durch Blockade der Histamin-H₁-Rezeptoren über Steigerung des Appetits erklärt werden kann, und Hypertension, Tachykardien und Obstipation durch Blockade muscarinergen- M₂₋₅-Rezeptoren (23).

Die Blockade der D₂-Rezeptoren kann neben erwünschten Wirkungen auch zu extrapyramidale Symptome (EPS), tardive Dyskinesien, Akathisie und einer Erhöhung des Prolactinspiegels führen (16,23). Je stärker dabei der Dopaminrezeptor blockiert wird, umso eher werden EPS ausgelöst. FGAs sind dabei potenter als SGAs, speziell hochpotente typische Antipsychotika (Haloperidol, Fluphenacin u.a.) erhöhen das Risiko (1). Studien ergaben auch, dass das Auftreten von EPS altersabhängig ist, sodass Kinder und Jugendliche parkinsonoide Nebenwirkungen (Tremor, Rigor, Amimie, Brady- oder Akinesie) und Dystonie eher entwickeln als Erwachsene. Tardive Dyskinesien, sogenannte Spätdyskinesien (grimassieren, orale Dyskinesien, choreiforme Bewegungen) treten allerdings weniger häufig auf (23). Hyperprolaktinämie kann ebenfalls zum Problem bei der Therapie mit atypischen und typischen Antipsychotika werden, da es Einfluss auf die Entwicklung des kindlichen/jugendlichen Körpers übt und so zu Zyklusstörungen,

Libidoverlust, Gynäkomastie u.v.m. führen kann (16).

Die Wahl des Antipsychotikums richtet sich neben den Indikationen oft auch nach den oben genannten Nebenwirkungen (22). Deshalb ist neben der Routineuntersuchung auch eine Risikoeinschätzung der Patienten durch ausführliche Familienanamnese, persönliche Anamnese und Fragen nach dem Lebensstil durchzuführen. Da einige Antipsychotika eine krampfschwellensenkende Wirkung haben, sollte zu Beginn auch eine EEG-Kontrolle durchgeführt werden. Laborkontrollen und Erfassung etwaiger Nebenwirkungen erfolgen sodann in regelmäßigen Abständen (16,23).

Zur Therapie bipolarer Störungen und Schizophrenien sind laut FDA Aripiprazol, Olanzapin, Quetiapin und Risperidon zugelassen. Außerdem kommen Aripiprazol und Risperidon zur Behandlung von Tic-Störungen und hyperkinetischen Störungen in Frage (15).

1.3.4. Stimmungsstabilisatoren

Stimmungsstabilisatoren finden ihren Einsatz in der Behandlung akuter Episoden affektiver Störungen sowie zur Prophylaxe weiterer Episoden. Dazu zählen (1):

- 1) Lithium
- 2) Antikonvulsiva, die bei bipolaren Störungen im Erwachsenenalter angewandt werden (Valproinsäure, Lamotrigin etc.)
- 3) Antipsychotika (Risperidon, Olanzapin, Quetiapin etc.)
- 4) Antikonvulsiva, die off-label verschrieben werden (Carbamazepin)

Die genaue Wirkung von *Lithium* ist noch nahezu ungeklärt. Vermutet wird eine Beeinflussung des Elektrolytgleichgewichts und des Stoffwechsels der biogenen Amine, wodurch einerseits die Konzentration von Dopamin und Noradrenalin präsynaptisch vermindert und andererseits deren Effekte postsynaptisch stabilisiert werden können. Lithium wird klinisch-therapeutisch zur Prävention von Erkrankungsrezidiven bei bipolaren Störungen eingesetzt, wobei es mindestens ein Jahr eingenommen werden sollte um prophylaktisch wirksam zu sein (16).

Versagen Lithiumsalze, werden Antikonvulsiva oder Antipsychotika als Stimmungsstabilisatoren eingesetzt. Einzeltherapien sowie Kombinationstherapien im

Kindes- und Jugendalter sind wenig erforscht, Placebo-kontrollierte Studien fehlen, weshalb man sich beim Einsatz dieser Medikamente an Fall-Berichte und offene klinische Studien orientieren muss. Die Verschreibung findet immer off-label statt (1).

1.3.5. Stimulanzien

Stimulanzien sind die in der Kinder- und Jugendpsychiatrie am häufigsten eingesetzten Psychopharmaka (16). 1937 wurde eine günstige Wirkung von Amphetaminen auf das Verhalten von stationär betreuten Kindern beobachtet. Im Laufe der Zeit stellte sich heraus, dass nahezu 70-80 % der Patienten von einer solchen Medikation profitieren. In den letzten zehn Jahren stieg die Verordnung von Stimulanzien dramatisch an (1). In den USA erreichen sie nach Asthmamedikation Platz zwei der am häufigsten eingesetzten Dauermedikation (24). Am häufigsten werden Stimulanzien zwischen dem 10. und 14. Lebensjahr verschrieben. Seit kurzem zeichnet sich in den USA auch der Trend ab, sie 0-4 Jährigen zu verordnen, die Verordnungen übersteigen derzeit jene in Westeuropa um das 25-fache (2).

Amphetamin und Methylphenidat beziehungsweise deren Derivate sind dabei die am verbreitetsten bei ADHS eingesetzten Medikamente. Beide wirken im dopaminergen und noradrenergen System über Erhöhung dieser Neurotransmitter und Blockade einer Wiederaufnahme. Im retikulären System, der *Formatio reticularis*, verbessern sie die Aufmerksamkeit und beeinträchtigen den Schlaf (16). Die Therapie kann gut individualisiert werden. So gibt es neben den unterschiedlichsten Verordnungsformen (Kapseln, Säfte, Pflaster, Kautabletten u.v.m.) auch die Wahlmöglichkeit unterschiedlicher Wirkungsdauer durch Gabe von Kurz-, Mittellang-, und Langzeitstimulantien (15).

Atomoxetin zählt zur Gruppe der *Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (NARI)*, wird jedoch, da es an sich zur Therapie von hyperkinetischen Störungen von der FDA zugelassen wurde, hier unter dem Kapitel „Stimulanzien“ behandelt. Durch eine hochselektive Hemmung des präsynaptischen Noradrenalintransporters führt es zu einer Erhöhung der NoradrenalinKonzentration im synaptischen Spalt. Im Vergleich zu

Methylphenidat zeigt es ähnlich gute Wirkung bei ADHS, darüber hinaus hat Atomoxetin ein günstigeres Nebenwirkungsprofil. Neben der niedrigeren Sucht- und Missbrauchsgefahr verursacht es auch seltener Tics und Psychosen, auch ein sogenannter Rebound-Effekt tritt nicht auf (1,25). Dieser wird durch Reduktion des Stimulans sowie durch niedrige Konzentrationen im Serum erzeugt und umfasst Schlaflosigkeit, Irritabilität, Dysphorie, aber auch den „Zombie-Effekt“, bei welchem das Kind/der Jugendliche als passiv, hyperfokussiert beschrieben wird (1,26).

Eine relative Kontraindikation für den Einsatz von Stimulanzien ist u.a. eine bereits bestehende Tic-Störung, weshalb in diesem Fall andere Wirkstoffe wie zum Beispiel das oben genannte Atomoxetin empfohlen werden (26).

1.3.6. Anxiolytika

Anxiolytika dienen der Behandlung von Angst- und Spannungszuständen. Zu ihnen zählen die klassischen Benzodiazepine, jedoch auch Beta-Blocker, Antihistaminika und atypische Anxiolytika (z.B. Buspiron) werden eingesetzt (16).

In niedrigen Dosen wirken Benzodiazepine angstlösend, in hohen schlafinduzierend. Ihre Wirkung erklärt sich vor allem durch die Verstärkung des inhibitorischen Neurotransmitters GABA. Aufgrund eines hohen Missbrauchs- und Suchtrisikos steht man einem Einsatz besonders in der Kinder- und Jugendpsychiatrie jedoch kritisch gegenüber. Deshalb finden sie als Akutmedikation bei schweren Angst-, Panik- und Schlafstörungen Verwendung (1,16).

Weiters werden SSRIs und TZAs aufgrund ihres Wirkungs- und günstigeren Nebenwirkungsprofils als Anxiolytika verwendet (1).

1.4. Spezifische Krankheitsbilder der Kinder- und Jugendpsychiatrie

In diesem Kapitel sollen einige der am häufigsten diagnostizierten Krankheitsbilder in der Kinder- und Jugendpsychiatrie beschrieben werden.

1.4.1. Affektive Störungen

Zu den affektiven Störungen zählen jene psychischen Erkrankungen die mit einer Veränderung der Stimmung einhergehen (16). Tabelle 2 zeigt eine Klassifikation gemäß ICD-10.

Tabelle 2: Klassifikation affektiver Störungen nach ICD-10 (16)

Manische Episode
Bipolare affektive Störung
Depressive Episode
Rezidivierende depressive Störung
Zyklothymie
Dysthymie
Kurze depressive Reaktion (Anpassungsstörung)
Lange depressive Reaktion (Anpassungsstörung)
Angst und depressive Reaktion gemischt (Anpassungsstörung)
Störung des Sozialverhaltens mit depressiver Störung

1.4.1.1. Depressive Störungen und Suizidalität

Unter Depression versteht man eine veränderte Stimmungslage, die vor allem durch Verlust an Lebensfreude und erlahmendes Interesse an früher praktizierenden Aktivitäten gekennzeichnet ist (27). Weltweit wird die Prävalenz bei Jugendlichen auf 4-5 % geschätzt, bei Kindern liegt sie bei 2 %. Präpubertal findet sich noch kein Unterschied in der Geschlechterverteilung, ab der Pubertät nimmt jedoch die Prävalenz bei Mädchen deutlich zu. Das Verhältnis Mädchen zu Jungen beträgt schließlich 3 zu 1 (19).

Betrachtet man die Folgen dieser „Erkrankung“ wird einem bewusst, wie wichtig ein fundiertes Wissen über Früherkennung, Prävention und Therapie ist. Neben Beeinträchtigungen in Alltag und Schule, haben diese Kinder und Jugendlichen ein erhöhtes Risiko für Suchterkrankungen, Adipositas und vor allem für Suizidalität. Da ein starker Zusammenhang zur Depression im Erwachsenenalter besteht, wird die Depression im Jugendalter als dessen Frühform angesehen (17).

Zur Diagnose der Depression empfiehlt sich eine ausführliche Eigen- und Familienanamnese (16). Hierbei gilt, dass Informationen und Beobachtungen mehrerer Bezugspersonen die Diagnose erleichtern (17). Andere geeignete diagnostische Mittel sind Fragebögen, die in den letzten Jahren häufiger Verwendung finden. Für die 13- bis 17-Jährigen wird seit kurzem der PHQ-9 Test (Patient Health Questionnaire-9 items) eingesetzt (27). Anschließend erfolgt eine Klassifikation im ICD-10 oder DSM-IV-System.

Im Laufe der Entwicklung ändern sich auch die Symptome der Depression bis sie sich im späten Jugendalter denen der Erwachsenen angleichen. Petermann und Groen unterscheiden im Auftreten der Symptome zwischen:

- Kleinkindalter (1-3 Jahre): u.a. ausdrucksarmes Gesicht, Spielverlust, Schlafstörungen;
- Vorschulalter (3-6 Jahre): u.a. verminderte Gestik und Mimik, stimmungslabil, Essstörungen, trauriger Gesichtsausdruck;
- Schulalter (7-13 Jahre): u.a. suizidale Gedanken, Selbstzweifel, Schulleistungsprobleme;
- Jugendalter (13-18 Jahre): u.a. Apathie, Angst, Konzentrationsmangel, Leeregefühl; (27)

Für die Entstehung und schließlich auch für das wiederholte Auftreten einer Depression konnten einige Ursachen und Risikofaktoren gefunden werden. Der Geschlechterunterschied kann durch die Wirkung des Östrogens erklärt werden, das in Tierversuchen zu einer verstärkten Stressantwort im präfrontalen Kortex führt. Weiters ist der genetische Faktor zu beachten. So haben Kinder depressiver Eltern im Vergleich zu Kindern gesunder Eltern ein dreifach erhöhtes Risiko, an einer Depression zu erkranken. Aber auch soziale Faktoren, gestörte Familienverhältnisse, das ständige „Ausgesetzt-Sein“ stressgeladener Situationen u.v.m. spielen eine Rolle. (17)

Im EEG depressiver Kinder und Jugendlicher wurde als physiologisch beeinträchtigender Faktor eine frontale Alpha-Rhythmus-Asymmetrie, d.h. eine relative Aktivierung der EEG-Ströme der linken gegenüber der rechten Frontalregion, festgestellt. Es zeigte sich

außerdem eine Korrelation von positiven Emotionen mit einer Aktivierung der linken sowie von negativer Emotionen mit einer Aktivierung der rechten Hemisphäre. Kinder depressiver Mütter wiesen eine verstärkte rechte frontale EEG-Aktivität auf (28).

Die Therapie der Depression wird stark kontrovers betrachtet. Studien belegen zwar die Wirksamkeit von Antidepressiva und Psychotherapie für das Kurzzeit-Management, jedoch fehlt nach wie vor Evidenz für Langzeit-Effizienz und damit die Evidenz für die Rezidivvermeidung (29). Psychotherapeutische Ansätze bilden die Verhaltenstherapie (CBT) und interpersonelle Psychotherapie (IPT), medikamentös werden die unter Kapitel 1.3.2. behandelten Psychopharmaka eingesetzt.

1.4.1.2. Bipolare Störung

Zu den Grundsymptomen der bipolaren Störung zählen nach E. Bleuler (16):

- heitere oder depressive Verstimmung
- Ideenflucht oder Hemmung des Gedankengangs
- abnorme Erleichterung oder Hemmung des Entschließens, Handelns und der Motilität

Die Häufigkeit der BP bei Kindern und Jugendlichen liegt bei 0,1 und 1 % (16). Wie auch bei depressiven Störungen wird häufig eine familiären Vorbelastung beschrieben. In der groß angelegten Pittsburgh BIOS (Bipolar Offspring Study) fand man heraus, dass das Risiko von Kindern, bei welchen ein Elternteil an der BP erkrankt war, gegenüber familiär nicht belasteten Kindern um das 13-fache erhöht war (30). Weitere Ursachen liegen vermutlich im Ungleichgewicht beziehungsweise in Rezeptorstörungen von Noradrenalin und Serotonin, aber auch neuroanatomische Faktoren spielen eine Rolle (16).

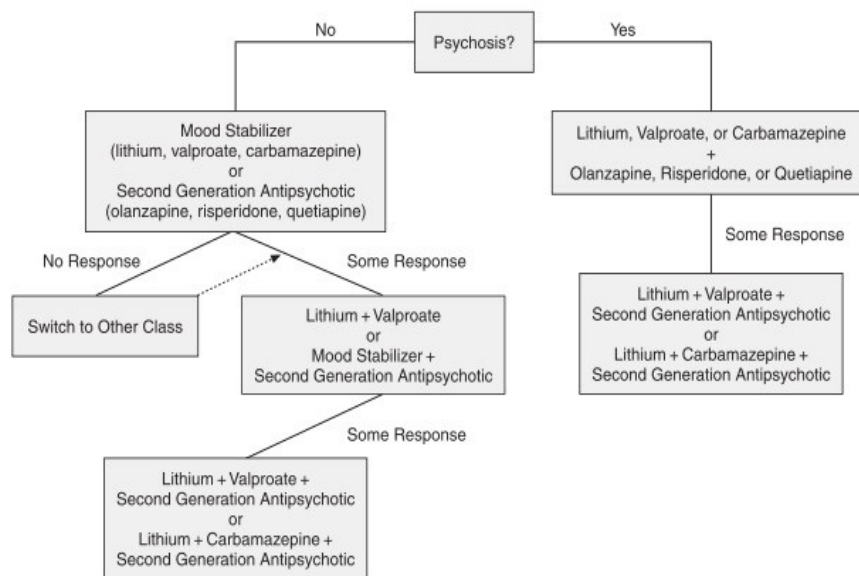
Eine Diagnose wird vor allem dadurch erschwert, dass charakteristische Episoden, die im Erwachsenenalter bekannt sind, bei Kindern und Jugendlichen selten in dieser Form auftreten (31). In dieser Altersklasse wird deshalb eine hohe Erkrankungsdunkelziffer angenommen. Retrospektive Studien ergaben, dass zwei Drittel der erwachsenen Patienten mit einer bipolaren Störung einen nicht diagnostizierten Krankheitsbeginn

bereits vor dem 18. und 28 % vor dem 13. Lebensjahr beschrieben (32). Die frühzeitige Diagnose einer bipolaren Störung anhand von Symptomen verbessert dabei durch unterschiedliche Therapieformen das Langzeit-Outcome dieser Kinder und Jugendlichen (33).

Symptome einer manischen Episode können Euphorie, ausgeprägter Rededrang, vermindertes Schlafbedürfnis, übersteigertes Selbstwertgefühl sein, die einer depressiven Episode wurden im Abschnitt „Depressive Störungen und Suizidalität“ beschrieben. Für die Beurteilung einer Manie ist der sogenannte CMRS-E (Child Mania Rating Scale) Fragebogen, der durch die Eltern ausgefüllt wird, hilfreich (16).

Komorbide Störungen treten bei Jugendlichen mit bipolarer Störung wesentlich häufiger auf (34). Die meisten Kinder und Jugendlichen mit einer BP haben als zusätzliche Diagnose ein ADHS (31). Zu häufigen komorbiden Störungen zählen auch Angst-, Substanzmissbrauchs- und Sozialverhaltensstörungen. Diese Erkrankungsbilder müssen im Rahmen differentialdiagnostischer Überlegungen ausgeschlossen werden. Dabei kommen auch organische Psychosen sowie Schizophrenien in Frage, wobei letztere nicht sicher von einer BP abgegrenzt werden können (16).

Das Auftreten einer bipolaren Störung im Kindes- bzw. Jugendalter ist assoziiert mit einem höheren Risiko für „rapid“ oder „ultrarapid cycling“, also den raschen Wechsel von manischen zu depressiven Phasen, mit höherem Suchtpotenzial sowie erhöhtem Suizidrisiko (31). Als Therapie werden Psychopharmaka immer von Psychoedukation und psychosozialen sowie psychotherapeutischen Interventionen begleitet (32). Abb.3 zeigt ein Schema zur medikamentösen Behandlung der akuten manischen Episode.



⁸Adapted with permission from Madaan and Chang.¹¹

Abbildung 3: Vorschläge zur Therapie der akuten Manie bipolare Störungen im Kindes- und Jugendalter (32)

1.4.2. Hyperkinetische Störungen

Hyperkinetische Störungen, auch Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom (ADHS), sind neuropsychologische Erkrankungen, welche meist im Kindesalter auftreten und bis ins Erwachsenenalter bestehen können. Bedingt durch eine abnormale Dopamin-Transmission in den frontalen Lappen und im frontostriatalen System ist ADHS als Defizit exekutiver Funktionen charakterisiert (1).

Im Schulalter beträgt die Prävalenz 3-5 %, Jungen sind häufiger betroffen als Mädchen. Diagnostiziert wird nach DSM-IV oder ICD-10 Klassifikation. Erstgenannte verlangt zur Diagnose von ADHS das Vorliegen von Symptomen aus zwei Symptomgruppen (Aufmerksamkeitsdefizit bzw. Hyperaktivität/Impulsivität), ICD-10 aus drei Symptomgruppen (Hyperaktivität und Impulsivität werden getrennt gesehen). Deshalb hat die USA, die die DSM-IV Klassifikation bevorzugen, eine höhere Prävalenzrate (25).

Im EEG betroffener Kinder und Jugendlicher fiel eine erhöhte Theta-Aktivität vor allem in der Frontalregion sowie ein verstärktes posteriores Delta auf. Chabot et. al stellte zudem eine Normalisierung des EEGs nach Gabe von Stimulantien bei 56,9 % der Patienten fest (14).

Obwohl der genaue Wirkungsweg der Stimulantien noch nicht vollständig geklärt ist, sind sie die am häufigsten eingesetzte Medikation bei ADHS (14). Als zweite bzw. dritte Wahl gelten trizyklische Antidepressiva, wobei sich deren Anwendung als weniger verträglich und auch weniger wirksam erwies. Seit 2004 wird in Österreich und Deutschland auch der SNRI Atomoxetin zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit ADHS eingesetzt (25).

1.4.3. Angststörungen

Angststörungen sind die am häufigsten diagnostizierten psychiatrischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter (35). Mit einer Prävalenz von 5,7-12,8 % treten sie häufiger als ADHS oder andere Stimmungsstörungen auf (36). Sie sind gekennzeichnet durch eine situations- bzw. objektbezogene Angst, die abnormes Ausmaß annehmen kann. Kennzeichnend ist weiter, dass Angststörungen für die Entwicklungsphase unangemessen, nicht vorübergehend sind, und Probleme im sozialen Umfeld, im Alltag und in der normalen Entwicklung verursachen (16). Meist gehen Angststörungen mit somatischen Beschwerden einher, auch sind sie häufiger mit Komorbiditäten wie Asthma, Migräne und chronisch gastrointestinalen Beschwerden assoziiert (36).

Ursachen der Angststörungen im Kindesalter liegen vorwiegend in äußeren Lebensumständen (Verlust von Bezugspersonen, Trennungserfahrungen u.v.m.), aber auch genetische Vorbelastungen nehmen Einfluss auf die Entstehung (16).

Studien ergaben, dass Angststörungen bei Erwachsenen Delta- und Beta-Oszillationen im EEG verursachen (37). Für Kinder und Jugendliche existieren Studien welche belegen, dass eine rechte frontale Asymmetrie im EEG (die Aktivierung der rechten Hemisphäre ist stärker als die der linken) mit Angst assoziiert ist (38).

CBT wird als Therapie der Wahl angesehen, bei schwereren Fällen von Angststörungen werden Psychopharmaka wie SSRIs und TZAs eingesetzt. Auch Betablocker können z.B. im Falle einer sozialen Phobie verschrieben werden. Zur kurzzeitigen Entlastung kommen Benzodiazepine zum Einsatz (16).

1.4.4. Anpassungs- und Belastungsstörungen

Belastungs- und Anpassungsstörungen sind in der Kinder- und Jugendpsychiatrie die einzigen Erkrankungen, bei denen man einen tatsächlich ätiologischen Bezug zu belastenden Ereignissen und Erfahrungen herstellen kann. Dies und das Fehlen einer klassischen Psychopathologie wirken kennzeichnend. Nach ICD-10 sollen folgende Kriterien bei einer Diagnose hilfreich sein:

- Ein oder zwei ursächliche Faktoren (belastende Lebensereignisse, besondere Lebensveränderungen) liegen vor.
- Die Störungen entstehen als direkte Folge akuter Belastungen bzw. Traumata, die den primären Kausalfaktor darstellen.
- Erfolgreiche Bewältigungsmechanismen werden verhindert und eine Störung der sozialen Leistungsfähigkeit resultiert.

Da diese Kriterien rasch zu einer Überbenutzung dieser Diagnose führen, wurden weitere Kriterien ergänzt. Dennoch ist das Problem einer fehlenden klaren differenziellen Abgrenzung nach wie vor gegeben.

In der Klassifikation nach ICD-10 zählen „Akute Belastungsreaktion“, „Posttraumatische Belastungsstörung (PTSD)“ und „Anpassungsstörung“ zu den bedeutsamsten Untergruppen.

Die akute Belastungsreaktion grenzt sich dabei durch eine kurze Dauer von Stunden bis Tagen von den beiden anderen ab, weshalb sie jedoch noch schwieriger von einer „normalen Reaktion“ abgrenzbar ist. Symptome können sowohl dissoziativ (Depersonalisierung, Empfindungslosigkeit, Apathie u.v.m.) als auch vegetativ auftreten. Oft machen akute Belastungssituationen den Einsatz von Anxiolytika notwendig.

Die Lebenszeitprävalenz von PTSD beträgt 1-14 %. Dabei spielen neben objektiv traumatisierenden Ereignissen auch abnormale Erlebnisverarbeitung eine wesentliche Rolle. Bis ins Alter von 18 Jahren entwickeln 6-8 % der Kinder und Jugendlichen eine derartige Störung. Dabei ist zu beachten, dass die Symptome altersabhängig sind, charakteristisch sind jedoch Wiedererleben (sogenannte Flashbacks)

Vermeidungsverhalten, emotionale Symptome und physiologische Übererregtheit (Schlafstörungen, Reizbarkeit, Wutausbrüche u.v.m.) (16). Betroffene haben zusätzlich ein erhöhtes Risiko für chronische Erkrankungen und Komorbiditäten wie Depression und Persönlichkeitsstörungen (39). In der Therapie der PTSD zeigen kontrollierte Studien keinen Vorteil im Einsatz von Psychopharmaka gegenüber Placebos. Nur im Einzelfall sollte auf Antidepressiva und Anxiolytika zurückgegriffen werden. Eine trauma-fokussierte Verhaltenstherapie reduziert die PTSD-assoziierten Symptome (16,35).

Anpassungsstörungen sind Zustände subjektiven Leidens, die als Folge von besonderen Lebensveränderungen und belastenden Lebensereignissen auftreten. Auch hierbei treten die Symptome altersabhängig auf. Bei Jugendlichen sind Anpassungsstörungen durch ängstliche oder depressive Verstimmung erkennbar. Kinder zeigen gehäuft regressive Symptome wie Daumenlutschen oder sekundäre Enuresis. In der Regel bestehen sie nie länger als 6 Monate. In der Therapie konzentriert man sich auf Familien- sowie Psychotherapie. Psychopharmaka sind nur zur vorübergehenden Entlastung indiziert (16).

1.4.5. Essstörungen

Zu den als Essstörungen klassifizierten Erkrankungen zählen nach ICD-10 Anorexia nervosa (extremes Untergewicht gemischt mit der Angst zuzunehmen), Bulimia nervosa (wiederholtes binge eating, sogenannte massive Nahrungszunahme, gefolgt von Methoden das Gegessene wieder von sich zu geben) und atypische Essstörungen (Varianten der erstgenannten Störungen, wie z.B. Erbrechen ohne vorheriges binge eating) (40). Wahrscheinlich durch soziale Faktoren beeinflusst sind Mädchen häufiger betroffen als Jungen, weshalb weibliches Geschlecht an sich bereits einen Risikofaktor darstellt. Die höchste Inzidenz liegt zwischen dem 10. und 19. Lebensjahr, aber auch im Erwachsenenalter können Essstörungen auftreten.

Die verminderte Nahrungszunahme bei Anorexia nervosa, beziehungsweise die wiederholte unphysiologische Nahrungsverwertung bei Bulimia nervosa, verkomplizieren den Krankheitsverlauf. Unter anderem treten kardiale Arrhythmien, Elektrolytimbalancen und Zyklusstörungen auf. Diese Komplikation können durch Verbesserung des

Ernährungszustands und Normalisierung der Nahrungszunahme gelöst und auch rückgängig gemacht werden.

Der Einfluss von Essstörungen auch das EEG wurde in zahlreichen Studien untersucht. Es existieren vor allem Daten zu Anorexia nervosa, wobei ein Zusammenhang zwischen Malnutrition und den daraus folgenden neurobiologischen Konsequenzen erstellt wurde. Beschrieben wurde ein reduzierter Alpha- und ein vermehrter Beta-Rhythmus, vermutlich durch eine verstärkte kortikale Aktivierung. Durch Gewichtszunahme normalisiert sich das EEG jedoch wieder. Auch im Schlaf-EEG zeigt sich nach Verbesserung des Ernährungsstatus eine Verbesserung der Schlafqualität. (41)

Eine multidisziplinäre Therapie wird im Hinblick auf die Komplikationen ehest möglich eingeleitet. Dazu zählen medizinische, ernährungsspezifische, soziale und psychologische Komponenten. In der Therapie der Anorexia nervosa gibt es wenig Evidenz für die Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie. Fluoxetin zeigte in Studien keine Effektivität. Die Anwendung atypischer Antipsychotika, die im dopaminergen System regulierend wirken, damit komorbide Störungen reduzieren und so zu einer Gewichtszunahme führen, ist derzeit noch umstritten. Bulimia nervosa spricht indessen gut auf eine Behandlung mit Antidepressiva an. Hierbei dominiert Fluoxetin, zu anderen SSRIs (Sertralin, Citalopram u.a.) bestehen kaum kontrollierte Studien (40).

2 Material und Methoden

2.1. Studiendesign und PatientInnen

Es ist bekannt, dass viele Psychopharmaka einen Einfluss unterschiedlichen Ausmaßes auf das EEG erwachsener PatientInnen haben. Im Kindes- und Jugendalter wurde ein Zusammenhang diesbezüglich noch kaum mit klinischen Studien belegt. Ziel dieser Pilotstudie ist es herauszufinden, ob die Gabe von Psychopharmaka in dieser Altersgruppe ebenfalls zu Veränderungen (z.B.: Regularisierung/Normalisierung) des Elektroenzephalogramms führt. Zu diesem Zweck wurden Kinder und Jugendliche (n=13) erfasst, welche im Zeitraum zwischen Juni 2012 und Jänner 2013 eine Psychopharmakatherapie am LKH Leoben erhielten.

Einschlusskriterien für die Pilotstudie:

- Alter von 0 bis einschließlich 18 Jahren
- erstmalige Therapie mit Psychopharmaka
- Therapie mit Psychopharmaka, welche nach einer Pause von mindestens einem halben Jahr wieder aufgenommen wurde

Ausschlusskriterien:

- diagnostizierte neurologische Erkrankung
- pathologische Hirnstromkurven mit Hinweisen auf regionale Hirnfunktionsstörungen bzw. auf erhöhte zerebraler Erregungsbereitschaft
- langjährige Therapie mit Psychopharmaka

Nach einer EEG-Erstkontrolle vor Therapiebeginn wurde nach Einverständnis der Eltern sowie der Kinder und Jugendlichen eine weitere EEG-Verlaufskontrolle nach 7 bis 14 Tagen, unabhängig vom Therapiebeginn, durchgeführt. Im Vergleich wurde anschließend besonderes Augenmerk auf EEG-Veränderungen im parieto-temporo-occipitalen Grundrhythmus gelegt.

Die Datenerhebung erfolgte über die Krankengeschichten der Patienten und Patientinnen in der lokalen elektronischen Datenbank (Medocs) des LKH-Leoben vor Ort.

2.2. Material

Vor Studienbeginn wurden je nach Altersgruppe Aufklärungsbögen angefertigt, welche den Kindern und Jugendlichen das Ziel der Studie in einfachen Worten erklären sollten. Auch die Eltern erhielten einen Aufklärungsbogen, um für Kinder unter 14 Jahren der Studienteilnahme mit einer Unterschrift zustimmen zu können. Beispielbögen für jede der Altersgruppen befinden sich im Anhang der Arbeit.

Da die Arbeit mit PatientInnendaten ein Votum der Ethikkommission erfordert, wurde ein Antrag (EK-Nummer: 24-187 ex 11/12) an die Ethikkommission der Univ.-Klinik Graz gestellt. Der positive Bescheid, dass kein Einwand gegen die Durchführung der Studie besteht, wurde am 21. Februar 2012 ausgestellt.

2.3. EEG- Ableitung

Die EEG-Ableitungen wurden bei allen StudienteilnehmerInnen (n=13) im Wachzustand bei geschlossenen Augen durchgeführt. Dabei brachte man die Elektroden nach dem internationalen 10-20-Schema nach Jasper an. Sowohl bipolare als auch Durchschnittsreferenzableitungen wurden verwendet. Eine Videobeobachtung bei EEG-Ableitung fand sowohl bei Erst- als auch bei Kontroll-EEG statt. Bei einem Patienten konnte aufgrund technischer Schwierigkeiten beim Kontroll-EEG keine Videobeobachtung durchgeführt werden. Bei allen StudienteilnehmerInnen wurde das EEG auch bei Hyperventilation und intermittierender Fotostimulation aufgezeichnet. Die in der *Software System Plus* gespeicherten digitalen Aufzeichnungen wurden von OA Dr. Ludwig Rauter, Neuropädiater am LKH Leoben, interpretiert. Im Mittelpunkt der Untersuchung stand der parieto-temporo-occipital abgeleitete Grundrhythmus (Ableitungen P4O2, P3O1, T6O2, T5O1). Hier wurden Veränderungen speziell im Bezug auf dessen Regelmäßigkeit, Rhythmusausprägung und Amplitude festgehalten.

2.4. Statistische Analyse

Vor Auswertung der Daten wurde allen TeilnehmerInnen fortlaufende Nummern zugeordnet und so pseudonymisiert. Eine Liste mit diesen Nummern, Geschlecht, Alter, Diagnosen, medikamentöse Therapie, Dosierungen und Dauer der Psychopharmakaeinnahme vor Zweit-EEG wurde in *Excel* erstellt. Alle Berechnungen wurden mit *SPSS 20.0* durchgeführt. Mit den dabei errechneten Daten wurden anschließend Diagramme mit *Excel* angefertigt, Tabellen mit den deskriptiven Ergebnissen wurden mit *Apache openoffice 3* erstellt.

3 Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Pilotstudie präsentiert. Erst findet eine Darstellung der allgemeinen PatientInnenmerkmale statt. Anschließend werden die Ergebnisse, um eine Interpretation zu erleichtern, speziell nach Psychopharmaka aufgeschlüsselt, präsentiert. Zeigten TeilnehmerInnen Veränderungen im Kontroll-EEG/Zweit-EEG im Vergleich zum Erst-EEG, wurden diese einzeln im Detail und zum Teil mit Vergleichsabbildungen im Anschluss vorgestellt. Eine Interpretation der Ergebnisse ist im Kapitel 3.6. zu finden.

Hier die wichtigsten Begriffe zur Interpretation:

Tabelle 3: Definitionen, die das Verständnis der Ergebnisse erleichtern (4,5)

Begriffe			
	<i>Beschreibung</i>	<i>Einteilung</i>	<i>Erläuterung</i>
Amplitude des Alpha-Grundrhythmus	wird von Minimum bis Maximum der Welle gemessen; vom Grundrhythmusfrequenzbereich abhängig	niederamplitudig	<20 µV
		mittelamplitudig	20-60 µV
		höheramplitudig	>60 µV
		amplitudenmoduliert	an- und abschwelend, spindelförmig moduliert
Ausprägung des Alpha-Grundrhythmus	Anteil an Alphaaktivität; =Alpha-Index	gering	<30 %
		mäßig	30-60 %
		gut	>60 %
Regelmäßigkeit	beschreibt den Anteil an Schwankungen der Grundfrequenz	regelmäßig	kaum Schwankungen der Grundfrequenz
		unregelmäßig	Grundfrequenz schwankt um mehr als 3/sec

3.1. PatientInnenkollektiv und deren Merkmale

3.1.1. Allgemeine Daten zu den TeilnehmerInnen

Tabelle 4: Alter der TeilnehmerInnen in Jahren

Alter					
	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Alter	13	10	18	14,23	2,28

Tabelle 5: Geschlechterverteilung der TeilnehmerInnen (n=13)

Geschlecht		
	Häufigkeit	Prozent
Männlich	5	38,5
Weiblich	8	61,5
Gesamt	13	100

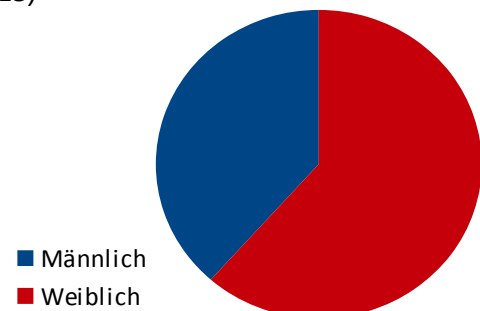


Abbildung 4: Darstellung der Geschlechterverteilung

In der Pilotstudie nahmen 13 PatientInnen (n=13) teil. Der jüngste Teilnehmer war 10 Jahre alt, der Älteste 18 (Mittelwert 14,23 Jahre). Weibliche PatientInnen bildeten mit 61,5 %, bei nur 38,5 % männlichen Teilnehmern, die Mehrheit.

3.1.2. Diagnosen der TeilnehmerInnen

Tabelle 6: Diagnosen der TeilnehmerInnen, alphabetisch geordnet; Mehrfachnennungen möglich

Diagnosen der TeilnehmerInnen		
Diagnosen	n	Prozent der Fälle (n=13)
ADHS	1	7,7
Angststörungen	1	7,7
Anpassungsstörung	2	15,4
Belastungsstörung	3	23,1
Depressive Störung	10	76,9
Essstörung	1	7,7
Selbstverletzung	3	23,1
Störung des Sozialverhaltens	2	15,4

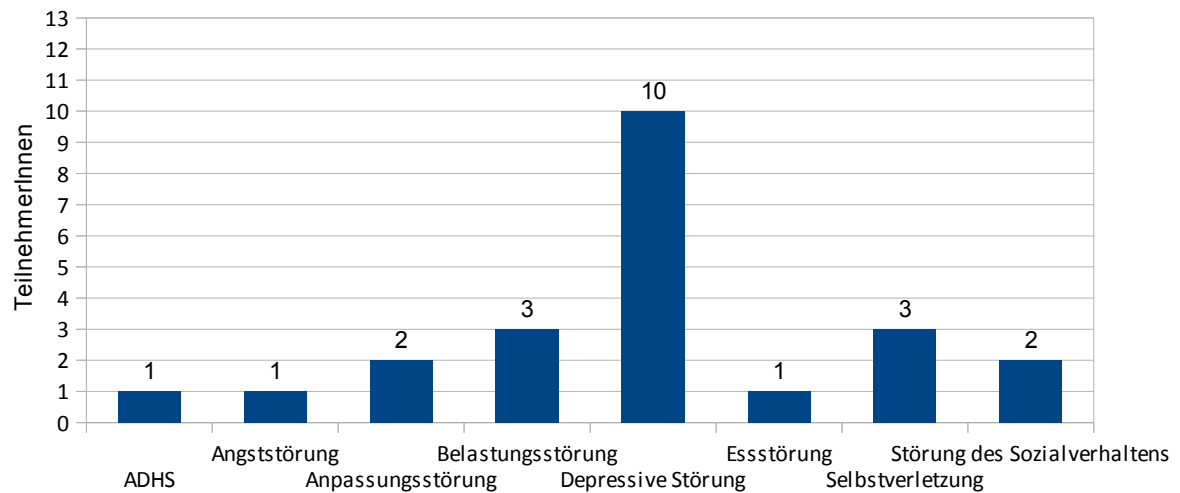


Abbildung 5: Darstellung der Häufigkeitsverteilung der Diagnosen; Mehrfachnennung möglich

Wie aus der oben angefügten Grafik zu erkennen ist, wurden 10 der 13 PatientInnen (76,9 %) mit einer „Depressiven Störung“ diagnostiziert. Unter diesem Überbegriff wurden folgende Diagnosen zusammengefasst:

- Depression
- Depressive Episode
- Juvenile Depression
- Rezidivierende depressive Störung

Jeweils drei der 13 TeilnehmerInnen wurden mit den Diagnosen Selbstverletzung und Belastungsstörungen angegeben. Letztere umfasst:

- Panikattacken
- hochgradig psychosoziale Belastung

Alle anderen Diagnosen trafen weniger häufig zu.

3.1.3. Medikation der TeilnehmerInnen (n=13)

Tabelle 7: Psychopharmaka, die von den TeilnehmerInnen eingenommen wurden; Mehrfachnennung möglich

Psychopharmaka der TeilnehmerInnen		
	n	Prozent der Fälle (n=13)
Fluoxetin	7	53,8
Quetiapin	2	15,4
Sertralin	4	30,8
Trazodon	5	38,5

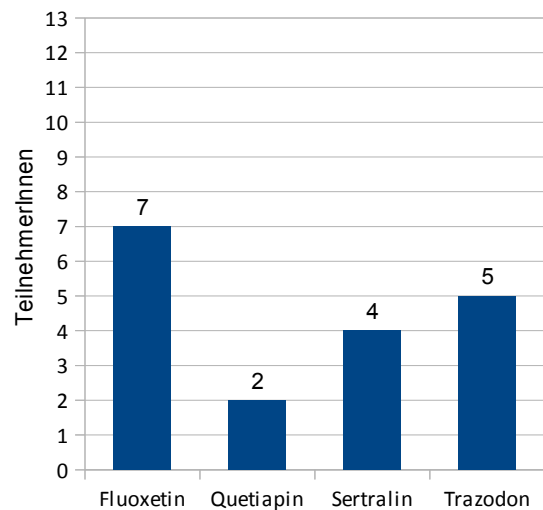


Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung der Psychopharmaka; Mehrfachnennung möglich

Es wurden 4 unterschiedliche Psychopharmaka eingenommen, Fluoxetin, Quetiapin, Sertralin und Trazodon. Dabei erhielt die Mehrheit der TeilnehmerInnen, nämlich 53,8% (n=7), Fluoxetin, Quetiapin wurde nur 15,4 % der PatientInnen (n=2) verordnet.

3.1.4. EEG-Veränderungen nach Psychopharmakaeinnahme

Tabelle 8: EEG-Veränderungen nach Psychopharmakaeinnahme

Veränderung nach Medikamenteneinnahme		
	Häufigkeit	Prozent
Ja	5	38,5
Nein	8	61,5
Gesamt	13	100

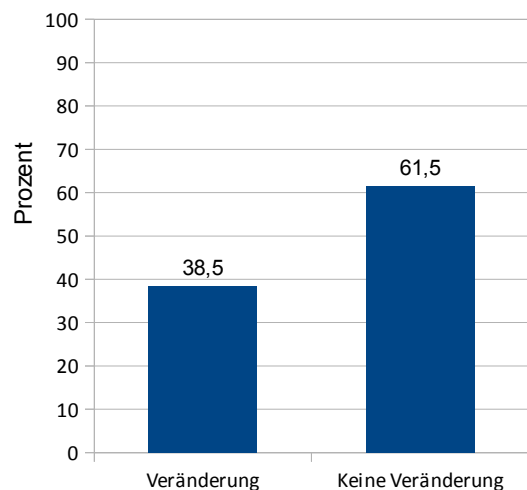


Abbildung 7: Darstellung der Häufigkeiten an EEG-Veränderungen in Prozent (%)

5 (38,5 %) der 13 TeilnehmerInnen zeigten nach Medikamenteneinnahme Veränderungen des EEGs. 8 (61,5 %) zeigten hingegen keine.

3.2. Fluoxetin

Tabelle 9: Alter der PatientInnen unter Fluoxetintherapie in Jahren

Alter					
	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Alter	7	10	17	14,14	2,1

Tabelle 10: Dauer der Fluoxetineinnahme vor Durchführung des Zweit-EEG in Tagen

Dauer					
	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Tage	7	7	12	8,14	1,77

Tabelle 11: Geschlechterverteilung

Geschlecht		
	Häufigkeit	Prozent
Männlich	1	14,3
Weiblich	6	85,7
Gesamt	7	100

Tabelle 12: Fluoxetindosierung in mg

Dosierung		
	Häufigkeit	Prozent
10 mg	3	42,9
20 mg	4	57,1
Gesamt	7	100

Tabelle 13: Veränderungen des EEGs nach Fluoxetineinnahme

Veränderung		
	Häufigkeit	Prozent
Ja	2	28,6
Nein	5	71,4
Gesamt	7	100

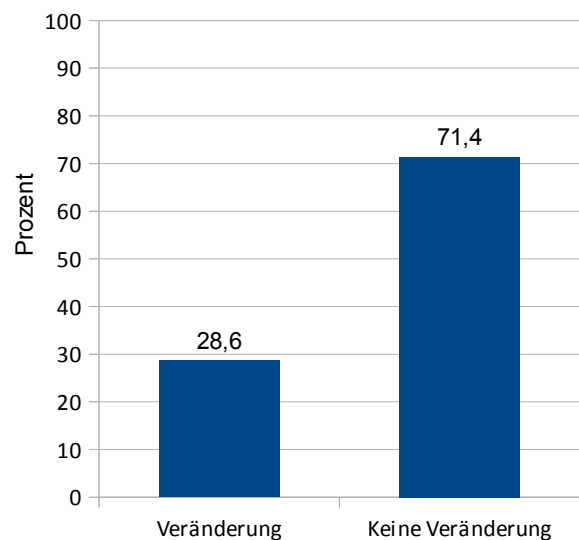


Abbildung 8: Darstellung der Häufigkeiten an EEG-Veränderungen unter Fluoxetineinnahme in Prozent (%)

Fluoxetin wurde von 7 PatientInnen (n=7) eingenommen, davon waren 6 weiblich (85,7 %) und 1 Patient männlich (14,3 %). Das durchschnittliche Alter betrug im Mittel 14,1 Jahre. 4 PatientInnen erhielten 20 mg Fluoxetin, die 3 anderen 10 mg. Ein Kontroll-EEG wurde nach durchschnittlich 8,1 Tage (=Mittelwert) nach Ersteinnahme des SSRIs durchgeführt. Dabei zeigte sich bei 28,6 % (n=2) eine Veränderung zum Erst-EEG. Es folgt die Darstellung der Details zu diesen PatientInnen.

Patientin 1

- Alter: 15
- Geschlecht: weiblich
- Medikation: Fluoxetin 20 mg 1-0-0-0
- Diagnosen: Emotionale Anpassungsstörung, Selbstverletzung
- Dauer der Fluoxetineinnahme: 7 Tage
- Vigilanz bei den EEG-Ableitungen: bei Erst- und Zweit-EEG wach und ruhig

Tabelle 14: Patientin 1: Veränderungen des EEGs nach Psychopharmakaeinnahme

Art der Veränderung im EEG		
	<i>Erst-EEG</i>	<i>Zweit-EEG</i>
<i>parieto-temporo-occipitaler Grundrhythmus</i>	beiderseits Alpha-Rhythmus	beiderseits Alpha-Rhythmus
<i>Amplitude</i>	mittelamplitudig	mittelamplitudig
<i>Ausprägungsgrad</i>	mäßig ausgeprägt	gut ausgeprägt
<i>Regelmäßigkeit</i>	unregelmäßig	unregelmäßig
<i>Unterlagerung langsamer Frequenzen</i>	ausgeprägte Unterlagerung im Thetaband	mittelgradige Unterlagerung im Thetaband

Patientin 10

- Alter: 15
- Geschlecht: weiblich
- Medikation: Fluoxetin 20 mg 1-0-0-0; Trazodon ret. 75 mg 0-0-0-2/3
- Diagnosen: Juvenile Depression
- Dauer der Fluoxetineinnahme: 8 Tage
- Vigilanz bei den EEG-Ableitungen: bei Erst- und Zweit-EEG wach und ruhig

Tabelle 15: Patientin 10: Veränderungen des EEGs nach Psychopharmakaeinnahme

Art der Veränderung im EEG		
	<i>Erst-EEG</i>	<i>Zweit-EEG</i>
<i>parieto-temporo-occipitaler Grundrhythmus</i>	beiderseits Alpha-Rhythmus	beiderseits Alpha-Rhythmus
<i>Amplitude</i>	mittel- bis höheramplitudig	mittelamplitudig, amplitudenmoduliert
<i>Ausprägungsgrad</i>	gut ausgeprägt	kontinuierlich gut ausgeprägt
<i>Regelmäßigkeit</i>	etwas unregelmäßig	regelmäßig
<i>Unterlagerung langsamer Frequenzen</i>	leichte Unterlagerung im Thetaband	keine Unterlagerungen

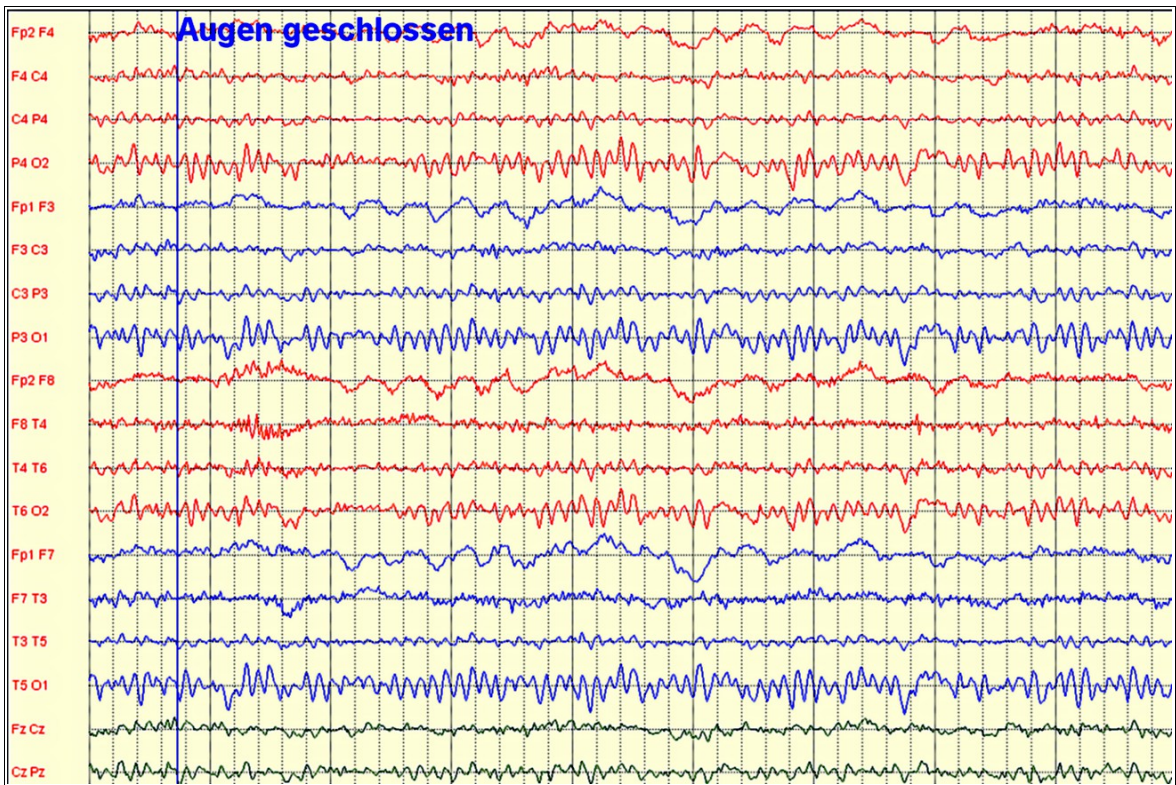


Abbildung 9: Patientin 10: Ausschnitt aus dem Erst-EEG

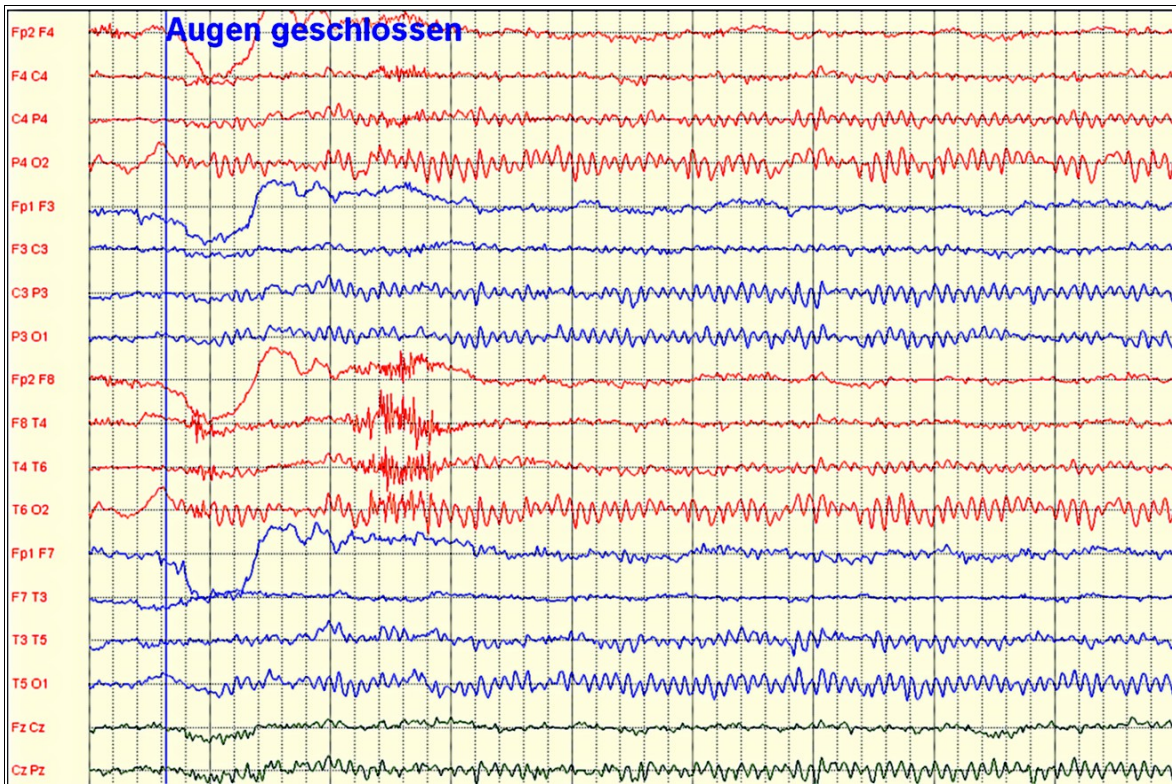


Abbildung 10: Patientin 10: Ausschnitt aus dem Zweit-EEG; Der Alpha-Rhythmus (Ableitungen P4O2, P3O1, T6O2, T5O1) präsentiert sich im Vergleich zum Erst-EEG (Abb.9) amplitudenmoduliert, kontinuierlich gut ausgeprägt und regelmäßig.

3.3. Sertralin

Tabelle 16: Alter der PatientInnen unter Sertralintherapie in Jahren

Alter					
	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Alter	4	12	17	13,5	2,38

Tabelle 17: Dauer der Sertralineinnahme vor Durchführung des Zweit-EEGs in Tagen

Dauer					
	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Tage	4	1	15	7,75	5,74

Tabelle 18: Geschlechterverteilung

Geschlecht		
	Häufigkeit	Prozent
Männlich	3	75
Weiblich	1	25
Gesamt	4	100

Tabelle 19: Sertralindosierung in mg

Dosierung		
	Häufigkeit	Prozent
50 mg	3	75
75 mg	1	25
Gesamt	4	100

Tabelle 20: Veränderungen des EEGs nach Sertralineinnahme

Veränderung		
	Häufigkeit	Prozent
Ja	1	25
Nein	3	75
Gesamt	4	100

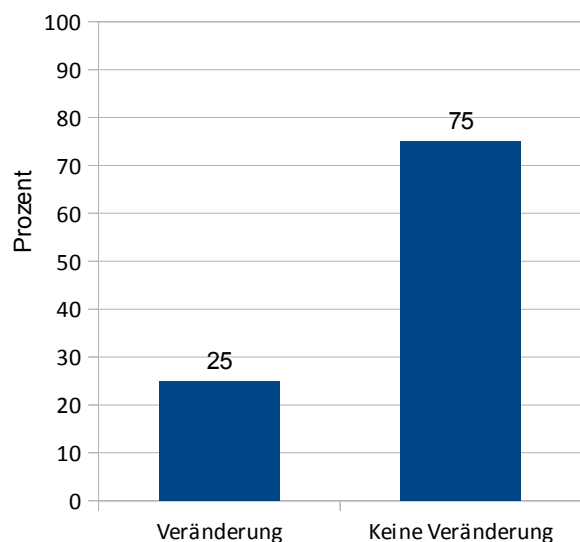


Abbildung 11: Darstellung der Häufigkeiten an EEG-Veränderungen unter Sertralineinnahme in Prozent (%)

Sertralin wurde von 4 PatientInnen (n=4) eingenommen, davon waren 3 männlich (75 %) und eine Patientin weiblich (25 %). Das durchschnittliche Alter betrug im Mittel 13,5 Jahre. 1 Patient erhielt 75 mg, die anderen TeilnehmerInnen 50 mg. Ein zweites EEG wurde durchschnittlich 7,8 Tage (=Mittelwert) nach Ersteinnahme des SSRIs durchgeführt. Dabei zeigte sich bei 25 % (n=1) eine Veränderung zum Erst-EEG. Es folgt die Darstellung der Details zu diesem Patienten.

Patient 6

- Alter: 12
- Geschlecht: männlich
- Medikation: Sertralin 50 mg 1½-0-0-0
- Diagnosen: Panikattacken, Ängstliche Depression
- Dauer der Sertralineinnahme: 8 Tage
- Vigilanz bei den EEG-Ableitungen: bei Erst- und Zweit-EEG wach und ruhig

Tabelle 21: Patient 6: Veränderungen des EEGs nach Psychopharmakaeinnahme

Art der Veränderung im EEG		
	<i>Erst-EEG</i>	<i>Zweit-EEG</i>
<i>parieto-temporo-occipitaler Grundrhythmus</i>	beiderseits Alpha-Rhythmus	beiderseits Alpha-Rhythmus
<i>Amplitude</i>	mittel- bis höheramplitudig	höheramplitudig, amplitudenmoduliert
<i>Ausprägungsgrad</i>	gut ausgeprägt	kontinuierlich gut ausgeprägt
<i>Regelmäßigkeit</i>	etwas unregelmäßig	regelmäßig
<i>Unterlagerung langsamer Frequenzen</i>	leichte Unterlagerung im Thetaband	keine Unterlagerungen

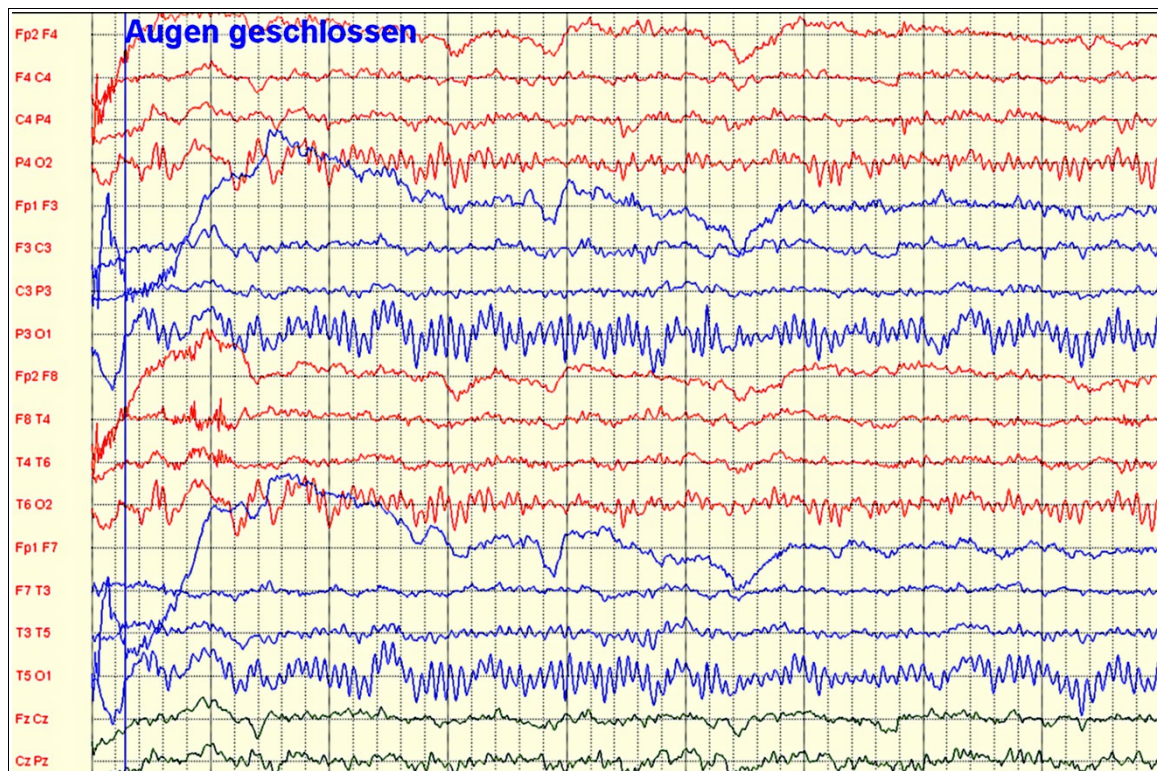


Abbildung 12: Patient 6: Ausschnitt aus dem Erst-EEG

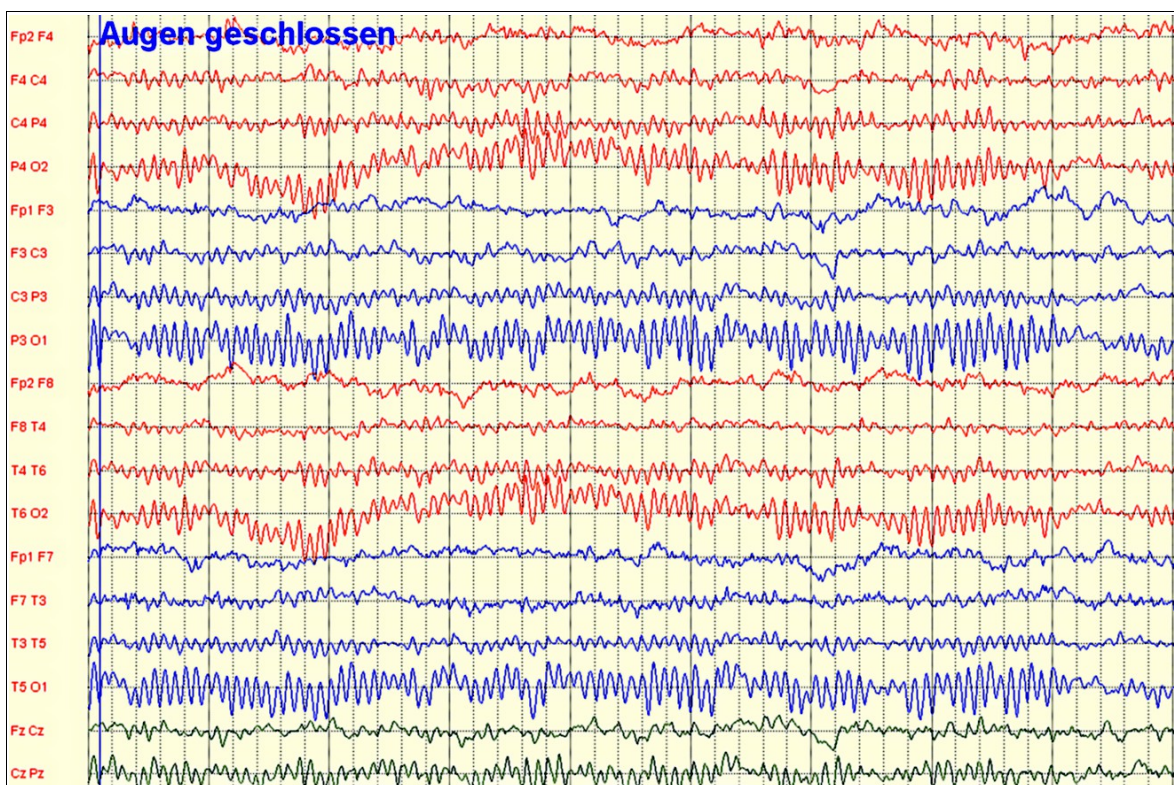


Abbildung 13: Patient 6: Ausschnitt aus dem Zweit-EEG; Der Alpha-Rhythmus (Ableitungen P4O2, P3O1, T6O2, T5O1) präsentiert sich im Vergleich zum Erst-EEG (Abb.12) amplitudenmoduliert, kontinuierlich gut ausgeprägt und regelmäßig.

3.4. Trazodon

Tabelle 22: Alter der PatientInnen unter Trazodonthherapie in Jahren

Alter					
	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Alter	5	13	17	14,6	1,52

Tabelle 23: Dauer der Trazodoneinnahme vor Durchführung des Zweit-EEGs in Tagen

Dauer					
	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Tage	5	8	9	8,4	0,55

Tabelle 24: Geschlechterverteilung

Geschlecht		
	Häufigkeit	Prozent
Männlich	0	0
Weiblich	5	100
Gesamt	5	100

Tabelle 25: Trazodondosierung in mg

Dosierung		
	Häufigkeit	Prozent
50 mg	3	60
75 mg	2	40
Gesamt	4	100

Tabelle 26: Veränderungen des EEGs nach Trazodoneinnahme

Veränderung		
	Häufigkeit	Prozent
Ja	2	40
Nein	3	60
Gesamt	5	100

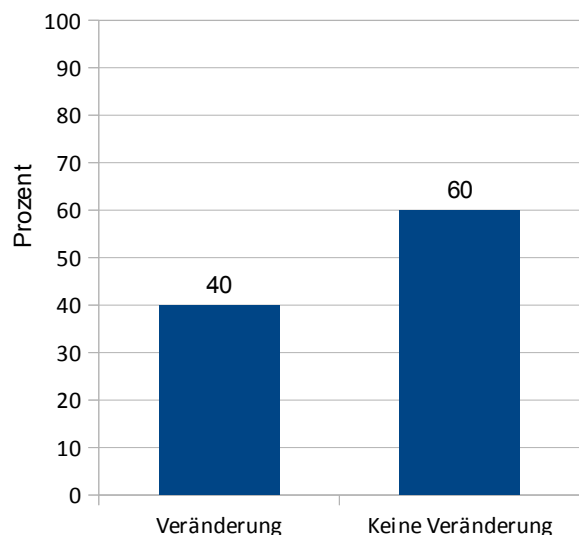


Abbildung 14: Darstellung der Häufigkeiten an EEG-Veränderungen unter Trazodoneinnahme in Prozent (%)

Trazodon wurde von 5 PatientInnen (n=5) eingenommen, alle TeilnehmerInnen waren weiblich (100 %). Das durchschnittliche Alter betrug im Mittel 14,6 Jahre. 2 PatientInnen erhielten 75 mg Trazodon, die anderen 3 erhielten 50 mg. Ein zweites EEG wurde durchschnittlich 8,4 Tage (=Mittelwert) nach Ersteinnahme des SARIs durchgeführt. Dabei zeigte sich bei 40 % (n=2) eine Veränderung zum Erst-EEG. Es folgt die Darstellung der Details zu diesen Patientinnen.

Patientin 9

- Alter: 14
- Geschlecht: weiblich
- Medikation: Trazodon 75 mg 0-0-0-1
- Diagnosen: Depressive Episode, Störung des Sozialverhaltens, Selbstverletzung, PTDS
- Dauer der Trazodoneinnahme: 8 Tage
- Vigilanz bei den EEG-Ableitungen: bei Erst- und Zweit-EEG ruhig und müde

Tabelle 27: Patientin 9: Veränderungen des EEGs nach Psychopharmakaeinnahme

Art der Veränderung im EEG		
	<i>Erst-EEG</i>	<i>Zweit-EEG</i>
<i>parieto-temporo-occipitaler Grundrhythmus</i>	beiderseits Alpha-Rhythmus	beiderseits Alpha-Rhythmus
<i>Amplitude</i>	niederamplitudig	niederamplitudig
<i>Ausprägungsgrad</i>	gering ausgeprägt	gut ausgeprägt
<i>Regelmäßigkeit</i>	unregelmäßig	etwas unregelmäßig
<i>Unterlagerung langsamer Frequenzen</i>	Unterlagerung im Thetaband	leichte Unterlagerungen im Thetaband

Patientin 10

Siehe Kapitel 3.2. und Abbildung 9 und 10

3.5. Quetiapin

Tabelle 28: Alter der PatientInnen unter Quetiapintherapie in Jahre

Alter					
	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Alter	2	13	18	15,5	3,54

Tabelle 29: Dauer der Quetiapineinnahme vor Durchführung des Zweit-EEGs in Tagen

Dauer					
	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Tage	2	2	8	5	4,34

Tabelle 30: Geschlechterverteilung

Geschlecht		
	Häufigkeit	Prozent
Männlich	1	50
Weiblich	1	50
Gesamt	2	100

Tabelle 31: Quetiapindosierung in mg

Dosierung		
	Häufigkeit	Prozent
25 mg	1	50
50 mg	1	50
Gesamt	2	100

Tabelle 32: Veränderungen des EEGs nach Quetiapineinnahme

Veränderung		
	Häufigkeit	Prozent
Ja	1	50
Nein	1	50
Gesamt	2	100

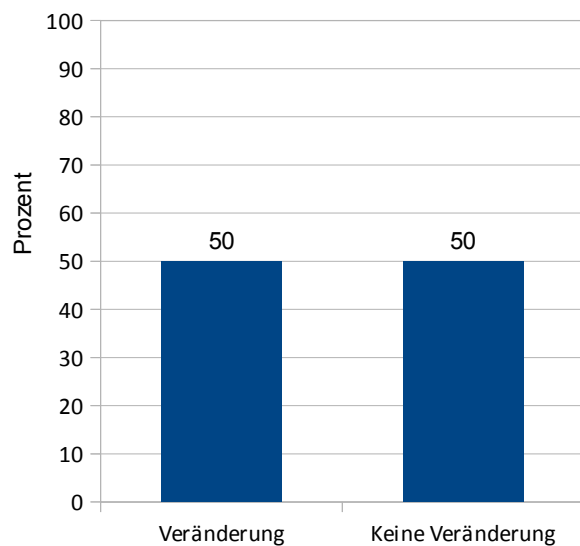


Abbildung 15: Darstellung der Häufigkeiten an EEG-Veränderungen unter Quetiapineinnahme in Prozent (%)

Quetiapin wurde von 2 PatientInnen (n=2) eingenommen, davon war ein Patient männlich (50 %) und eine weiblich (50 %). Das durchschnittliche Alter betrug im Mittel 15,5 Jahre. Ein Patient erhielt 25 mg Quetiapin, die andere Patientin erhielt 50 mg. Ein zweites EEG wurde durchschnittlich 5 Tage (=Mittelwert) nach Ersteinnahme des atypischen Antipsychotikums durchgeführt. Dabei zeigte sich bei 50 % (n=1) eine Veränderung zum Erst-EEG. Es folgt die Darstellung der Details zu diesem Patient.

Patient 8

- Alter: 18
- Geschlecht: männlich
- Medikation: Quetiapin 25 mg 1-0-0-0
- Diagnosen: ADHS
- Dauer der Quetiapineinnahme: 2 Tage
- Vigilanz bei den EEG-Ableitungen: bei Erst-EEG ruhig und wach, bei Zweit-EEG ruhig und müde

Tabelle 33: Patient 8: Veränderungen des EEGs nach Psychopharmakaeinnahme

Art der Veränderung im EEG		
	<i>Erst-EEG</i>	<i>Zweit-EEG</i>
<i>parieto-temporo-occipitaler Grundrhythmus</i>	beiderseits Alpha-Rhythmus	beiderseits Alpha-Rhythmus
<i>Amplitude</i>	mittel- bis höheramplitudig	mittel- bis höheramplitudig, amplitudenmoduliert
<i>Ausprägungsgrad</i>	gut ausgeprägt	kontinuierlich gut ausgeprägt
<i>Regelmäßigkeit</i>	etwas unregelmäßig	regelmäßig
<i>Unterlagerung langsamer Frequenzen</i>	leichte Unterlagerung im Thetaband	keine Unterlagerungen

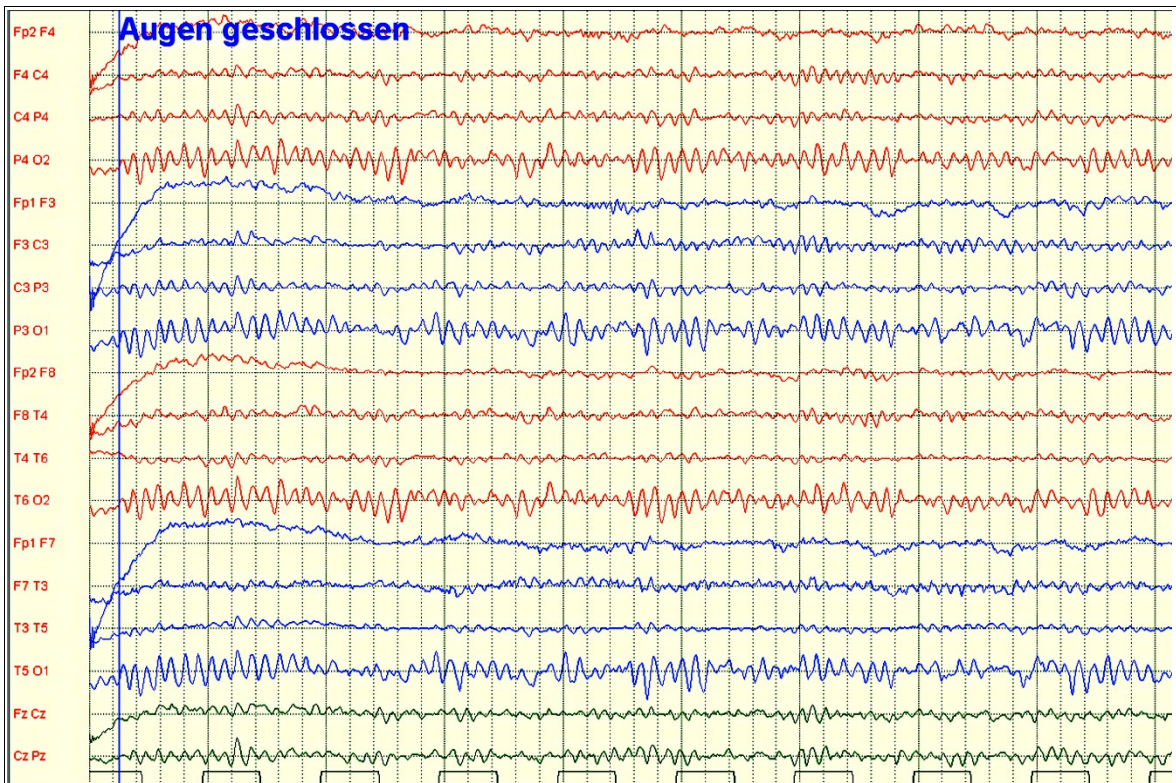


Abbildung 16: Patient 8: Ausschnitt aus dem Erst-EEG.

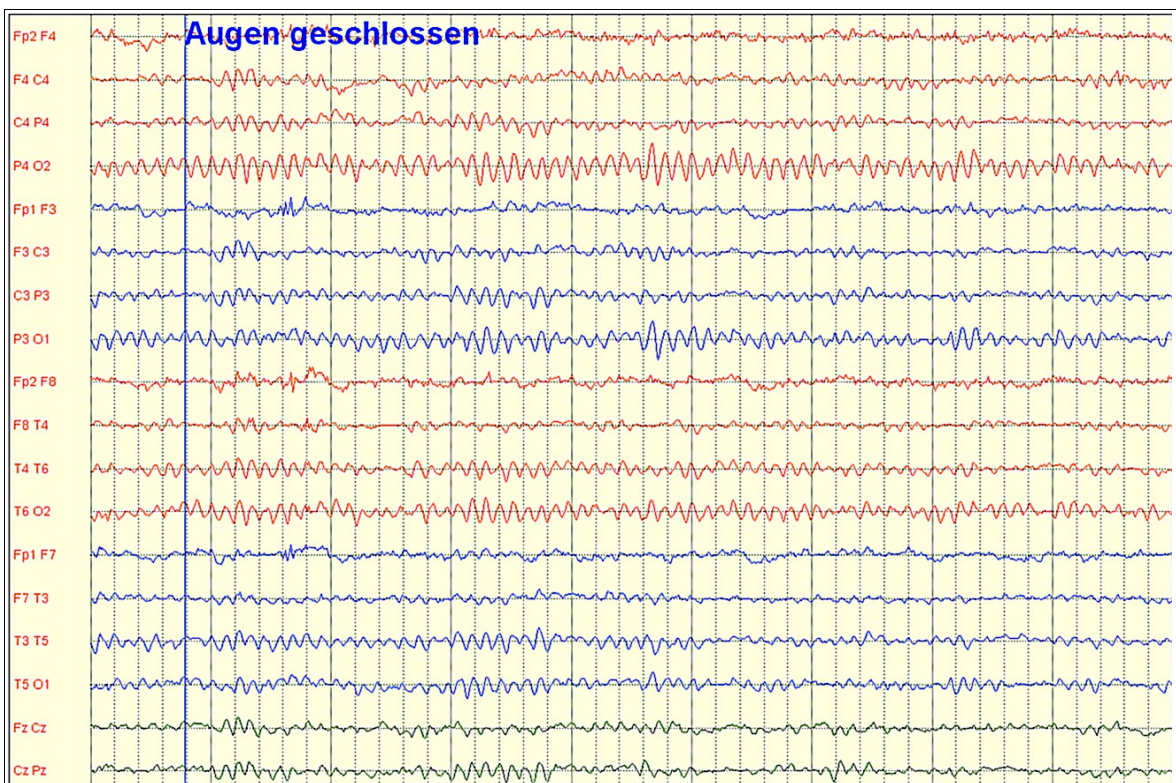


Abbildung 17: Patient 8: Ausschnitt aus dem Zweit-EEG; Der Alpha-Rhythmus (Ableitungen P4O2, P3O1, T6O2, T5O1) präsentiert sich im Vergleich zum Erst-EEG (Abb.16) amplitudenmoduliert, kontinuierlich gut ausgeprägt und regelmäßig.

3.6. Interpretation der Ergebnisse

3.6.1. Antidepressiva

Fluoxetin

In der Pilotstudie zeigten 28,6 % (n=2) der 7 TeilnehmerInnen, welche Fluoxetin einnahmen, eine Veränderung der Hirnstromkurve.

Im EEG von Patientin 1 zeigten sich leichte Veränderungen nach Psychopharmakaeinnahme. Hier änderte sich der Ausprägungsgrad des Alpha-Grundrhythmus von mäßig bis gut ausgeprägt. Auch Unterlagerungen langsamer Frequenzen im Theta-Band nahmen ab.

Patientin 10 wies eindrucksvolle Veränderungen des EEGs in allen Kriterien auf. Sowohl der Ausprägungsgrad als auch die Regelmäßigkeit des Alpha-Grundrhythmus verbesserten sich. Die Amplitude war im mittelamplitudigen Bereich moduliert. Ob sich diese Veränderung durch Trazodon, Fluoxetin, einer Kombination beider Medikamente oder durch andere Ursachen zeigte, kann hiermit jedoch nicht geklärt werden.

Die vorliegenden Ergebnissen beweisen nicht, dass der SSRI Fluoxetin zu einer Veränderung im Sinne einer Regularisierung/Normalisierung des EEGs bei Kindern und Jugendlichen nach Psychopharmakaeinnahme führt.

Sertralin

Es zeigen 25 % (n=1) der 4 TeilnehmerInnen, welche Sertralin einnahmen, eine Veränderung der Hirnstromkurve.

Im EEG von Patient 6 zeigten sich in jedem Kriterium Veränderungen. Es wies eine Verbesserung der Regelmäßigkeit sowie des Ausprägungsgrades des Alpha-Grundrhythmus auf, auch war die Amplitude spindelförmig im höheramplitudigen Bereich moduliert. Unterlagerungen langsamer Frequenzen im Theta-Band waren nicht mehr vorhanden. Des Weiteren fällt auf, dass dieser Patient 75 mg Sertralin einnahm und damit der einzige Kandidat war, dem das Medikament in einer höheren Dosierung verordnet wurde. Ein Zusammenhang mit den Veränderungen im EEG kann durch die niedrige TeilnehmerInnenzahl jedoch nicht eindeutig beschrieben werden.

Der SSRI Sertralin führt nach den vorliegenden Ergebnissen (75 % zeigten keine Veränderungen) zu keiner allgemeinen Regularisierung/Normalisierung der Hirnstromkurve.

Trazodon

Es zeigten 40 % (n=2) der 5 TeilnehmerInnen, welche Trazodon einnahmen, eine Veränderung der Hirnstromkurve.

Das EEG von Patientin 10 wurde bereits unter „Fluoxetin“ beschrieben.

Im EEG von Patientin 9 zeigte sich eine leichte Veränderung des EEGs. Es wies vor allem eine Veränderung im Ausprägungsgrad des Alpha-Grundrhythmus von gering auf gut ausgeprägt auf. Ebenfalls nahmen im Zweit-EEG die Unterlagerungen langsamer Frequenzen im Theta-Band ab. Bei der Patientin fand man auch ein Niederspannungs-EEG, welches in 10 % der Bevölkerung eine Normvariante des EEGs darstellt.

Da 60 % der TeilnehmerInnen keine Veränderungen im Kontroll-EEG nach Trazodoneinnahme aufwiesen, kann eine Regularisierung/Normalisierung des EEGs durch den SARI nicht bewiesen werden.

3.6.2. Antipsychotika

Quetiapin

Es zeigten 50 % (n=1) der 2 TeilnehmerInnen, welche Quetiapin einnahmen, eine Veränderung der Hirnstromkurve.

Im EEG von Patient 8 zeigten sich in jedem Kriterium Veränderungen. Es wies eine Verbesserung der Regelmäßigkeit sowie des Ausprägungsgrades des Alpha-Grundrhythmus auf, auch war die Amplitude spindelförmig im mittel- bis höheramplitudigen Bereich moduliert. Unterlagerungen langsamer Frequenzen im Theta-Band waren nicht mehr vorhanden. Der Patient nahm zum Zeitpunkt des Kontroll-EEGs das Medikament zum zweiten Mal und im Vergleich zur zweiten Patientin die niedrigere Dosierung von 25 mg des Antipsychotikums. Ob diese Faktoren zu einer Veränderung der Hirnstromkurve führten, kann durch die niedrige TeilnehmerInnenzahl schwer bewiesen werden. Ebenso wenig kann durch die vorliegenden Ergebnisse eine

Regularisierung/Normalisierung des EEGs bei Kindern und Jugendlichen durch Einnahme von Quetiapin als Regelfall beschrieben werden.

4 Diskussion

In der Literatur finden sich kaum Studien, die eine Wirkung von Psychopharmaka auf das kindliche bzw. jugendliche EEG beschreiben. In Zeiten in denen in der Kinder- und Jugendpsychiatrie immer häufiger auf medikamentöse Therapie zurückgegriffen wird, ist es umso wichtiger, Wissen über Wirkung und Nebenwirkung der eingesetzten Medikamente zu erlangen, sei es auf pharmakologischer, klinischer oder diagnostischer Ebene.

In dieser Pilotstudie wurden Veränderungen des EEGs nach Psychopharmakaeinnahme bei Kindern und Jugendlichen untersucht. 5 TeilnehmerInnen (38,5 %) wiesen eine Veränderung der Hirnstromkurve im Vergleich zu einer vor der Therapie durchgeführten EEG-Ableitung auf. Untersucht wurden dabei 4 unterschiedliche Psychopharmaka, Fluoxetin, Sertralin, Trazodon und Quetiapin. Die Mehrheit (61,5 %) der PatientInnen wies dabei keine Veränderung des EEGs auf. Zeigten sich Veränderungen, so waren diese sehr unspezifisch und können ebenso bei Veränderung der Vigilanz auftreten. Zwischen den verschiedenen Präparaten zeigte sich kein spezifischer Unterschied.

Auf die Veränderungen sowie deren mögliche Ursachen und Relevanz wird im folgenden Abschnitt näher eingegangen.

4.1. Der Vergleich mit den Erwachsenen

Im EEG Erwachsener werden zwei medikamentenunspezifische Veränderungen nach Psychopharmakaeinnahme beobachtet. Einerseits ist dies die Frequenzzunahme und Auslösung besonderer Beta-Aktivität, andererseits eine Frequenzabnahme der Grundaktivität (3,5). In dieser Pilotstudie wurde keine dieser beiden Effekte im kindlichen und jugendlichen EEG nach Psychopharmakaeinnahme beobachtet. Veränderungen, die sich zeigten, waren medikamentenunspezifisch.

Die Medikamente aus der Gruppe der SSRIs und SARI haben im Erwachsenenalter kaum Auswirkungen auf das EEG (3–5,7). Auch konnte im Rahmen dieser Arbeit im EEG von

Kindern und Jugendlichen keine wesentlichen Veränderungen nach Einnahme dieser Präparate festgestellt werden. Die Ergebnisse stimmen hierbei mit denen der Erwachsenen überein. Lediglich 28,6 % der PatientInnen (n=2) mit Fluoxetin, 25 % (n=1) mit Sertralin und 40 % (n=2) mit dem SARI Trazodon zeigten eine Veränderung. Vor allem änderte sich bei diesen PatientInnen die Alpha-Rhythmus-Ausprägung und -Regelmäßigkeit. Modifikationen dieser Art zeigen sich auch bei Erwachsenen im Zustand seelisch-geistiger Entspannung (3,5). Auf einen ursächlichen Zusammenhang wird im nächsten Kapitel eingegangen. Die Mehrheit der TeilnehmerInnen, 71,4 % mit Fluoxetin, 75 % mit Sertralin und 60 % mit Trazodon, zeigte eine unveränderte Hirnstromkurve.

In der Pilotstudie wurde lediglich von 2 Patienten ein Antipsychotikum eingenommen. Quetiapin, ein Neuroleptikum vom Dibenzepin-Typ, zeigte im EEG Erwachsener Frequenzverlangsamungen im Delta- und Theta-Bereich, vielfach aber auch gar keine EEG-Veränderungen (3,4). Veränderungen dieser Art wurden in unserer Pilotstudie nicht beobachtet. Patient 8 wies im Gegenteil weniger Unterlagerungen langsamer Frequenzen im Kontroll-EEG auf als im Erst-EEG. Der Alpha-Grundrhythmus war ausgeprägter, regelmäßiger und zeigte spindelförmige, regelmäßige Modulationen in der Amplitude. Auch eine anfallssteigernde Wirkung, die zum Beispiel durch das Antipsychotikum Clozapin verursacht wird, wurde nicht beobachtet. Im Vergleich zu den Veränderungen durch Antidepressiva zeigten sich keine Unterschiede, sodass man von keiner spezifischen Veränderung durch Quetiapin ausgehen kann.

4.2. Die Frage der Vigilanz und Entspannung

Die Veränderungen der Hirnstromkurve, die 5 (38,5 %) der 13 Kinder und Jugendlichen nach Psychopharmakaeinnahme aufwiesen, müssen wahrscheinlich multifaktoriell betrachtet werden.

Aufmerksamkeit und Entspannungsgrad der PatientInnen werden als große Einflussfaktoren in der Beurteilung eines EEGs angesehen. Umso wichtiger ist es, signifikante bzw. spezifische Veränderungen im EEG von solchen Vigilanzschwankungen zu

unterscheiden. Oftmals zeigen sich bereits bei leichten Vigilanzminderungen Unregelmäßigkeiten oder Verlangsamungen im Grundrhythmus, sowie Unterlagerungen von Theta-Wellen (4,5).

Im EEG Erwachsener zeigt sich seelig-geistige Entspannung durch Optimierung des Ausprägungsgrades und der Regelmäßigkeit des Alpha-Rhythmus sowie in verminderter Unterlagerungen langsamer Frequenzen (3,5).

Im Bezug auf die Pilotstudie sind ebenfalls Überlegungen hinsichtlich dieser Einflussfaktoren anzustellen. Bei allen TeilnehmerInnen (n=13) wurde bei EEG-Ableitung deren Vigilanz (wach, ruhig, müde, schläfrig) schriftlich festgehalten und (mit einer Ausnahme bei Zweit-EEG) mittels Videobeobachtung überprüft. Keine/r der PatientInnen wies dabei eine Veränderung der Vigilanz im Vergleich zum Erst-EEG auf. Leichte Vigilanzminderungen sind jedoch schwer objektiv festzustellen.

Zur Objektivierung des Entspannungszustands gibt es kaum Möglichkeiten. Um einen Vergleich anstellen zu können, wäre grundsätzlich die subjektive Beurteilung mittels Fragebögen durch die PatientInnen möglich gewesen, eine solche wurde jedoch nicht erhoben.

Alle 5 (38,5 %) TeilnehmerInnen, die im Vergleich zum Erst-EEG Veränderungen zeigten, wiesen ähnliche Modifikationen auf. Einerseits war dies die Verbesserung des Ausprägungsgrades des Alpha-Grundrhythmus, andererseits waren auch Unterlagerungen langsamer Frequenzen im Theta-Band vermindert bzw. traten nicht mehr auf. All diese Veränderungen sprechen auch für eine Verbesserung der Vigilanz bzw. des Entspannungsgrades.

Gemäß der Hypothese können diese Verbesserungen durch die Therapie mit Psychopharmaka auftreten. Antidepressiva wurde eine stimmungsharmonisierende, angstlösende und antriebssteigernde Wirkung zugeschrieben. Neuroleptika wirken bereits in niedrigen Dosierungen entspannend und angstlösend (16). Durch deren Einnahme können sich folglich der Entspannungszustand und auch die Vigilanz der PatientInnen verbessern.

Aber auch äußere Umstände, wie stationärer Aufenthalt, psychologische Begleitung,

stressfreie Umgebung als Auslöser verbesserter Vigilanz bzw. Entspannung müssen in Betracht gezogen werden.

Deshalb kann nur spekuliert werden ob die reine medikamentöse Therapie, das veränderte Umfeld oder aber eine Kombination aus beiden zu diesen Effekten führte.

4.3. Limitationen

Die Aussagekraft der Pilotstudie wird vor allem durch eine relativ geringe Teilnehmerzahl beschränkt. Gründe dafür waren einerseits die fehlende Zustimmung der Eltern, andererseits auch das Ausschlusskriterium der langjährigen Psychopharmakotherapie. Viele Kinder und Jugendliche, die im Zeitraum von Juni 2012 bis Januar 2013 auf der psychosomatischen Station des LKH Leoben behandelt wurden, standen bereits seit längerer Zeit unter einer solchen Therapie. Um zu einer größeren Studienteilnehmerzahl zu gelangen, wäre die Planung einer Studie an mehreren Zentren oder eine längere Studiendauer notwendig.

Zur eingeschränkten Beurteilbarkeit trägt auch bei, dass viele der TeilnehmerInnen mehrere Medikamente einnahmen. Ein Beispiel dafür ist Patientin 10, welche 2 Präparate einnahm und beim Kontroll-EEG eine deutliche Veränderung zeigte. Ob sich diese aufgrund eines der beiden Medikamente oder deren Kombination einstellte, kann schlecht zurückverfolgt bzw. nachgewiesen werden. Eine weitere Limitation stellt die Heterogenität bezüglich Erkrankungen und Therapie dar, diese war aber seitens der Untersuchung nicht beeinflussbar.

Grundsätzlich hätte eine detailliertere Interpretation beider Hirnstromkurven etwaige spezifischere Veränderungen aufdecken können. Im Rahmen dieser Studie war jedoch lediglich ein Vergleich der parieto-temporo-occipitalen Grundrhythmen vorgesehen. Dort finden sich zwar gemäß Literatur die häufigsten Veränderungen hinsichtlich Frequenzverlangsamung, Ausprägung und Amplitude, jedoch weisen viele Antipsychotika, wie z.B. Olanzapin, Clozapin u.v.m., und auch Lithium vor allem auch frontal betonte Abwandlungen zum normalen EEG auf (3,5,12). Eine derartige Beurteilung hätte in unserer Studie aufgrund der geringen Fallzahl und der Heterogenität keine spezifische

Aussage erwarten lassen.

4.4. Ein Ausblick

Das EEG ist eine einfache, gut verfügbare und kostengünstige Untersuchungsmethode, die in der Psychiatrie zum Ausschluss hirnerkranklicher Veränderungen einen festen Platz gefunden hat. Bereits in der letzten Hälfte des 20. Jahrhunderts setzte man sich immer stärker mit dem Einfluss von Psychopharmaka auf das EEG Erwachsener auseinander. Mit Hilfe technologischer Entwicklungen, wie dem quantitativen EEG, versucht man Vorhersagen über das Ansprechen einer Therapie zu treffen. Sogenannte Biomarker, wie zum Beispiel der ATR (antidepressants treatment response index) in der Therapie mit Antidepressiva, sollen dabei helfen, eine personalisierte psychopharmakologische Therapie zu ermöglichen (42).

Inwieweit diese neuen Erkenntnisse in der Kinder- und Jugendpsychiatrie Einsatz finden und erforscht werden, wird sich in den nächsten Jahren zeigen.

5 Schlussfolgerung

Die Hypothese „Unter Therapie mit Psychopharmaka bei Kindern und Jugendlichen kommt es zum Auftreten von Veränderungen im EEG“ konnte mit der Pilotstudie nicht bewiesen werden. In nur 38,5 % der 13 TeilnehmerInnen zeigten sich Veränderungen, welche auch im Rahmen von Änderungen der Vigilanz und des Entspannungszustandes auftreten können.

Die Studie bildet jedoch einen Ansatz, dem immer wichtiger werdenden Thema „Folgen einer Psychopharmakatherapie bei Kindern und Jugendlichen auf diagnostischer Ebene nachzugehen. Das EEG stellt dabei als billige, stets verfügbare und einfache Untersuchungsmethode, eine praktikable Möglichkeit dar, Veränderungen direkt im Vergleich festzustellen. Signifikante Ergebnisse können jedoch nur in groß angelegten Studien, mit längerer Dauer und auch homogeneren PatientInnen gut erzielt werden.

Anhang

Informationsblatt für Kinder zur Teilnahme an der Studie 'EEG-Veränderungen bei Kindern und Jugendlichen unter Therapie mit Psychopharmaka'



Lieber Patient, liebe Patientin!

Als du hier zu uns ins Krankenhaus gekommen bist, hat man mit dir eine Untersuchung, das EEG, durchgeführt. Man hat dir eine Mütze mit kleinen Knöpfen aufgesetzt oder die Knöpfen ohne Mütze am Kopf festgemacht. Daran waren sehr viele Kabel befestigt, die dann deine Hirnströme gemessen haben. Kannst du dich erinnern?

Wenn du es erlaubst, würden wir diese Untersuchung gerne noch einmal durchführen um zu sehen ob sich, seit du hier bist und die neue Medizin nimmst, etwas in deinen Hirnströmen verändert hat.

Wie du weißt solltest du während der Untersuchung ganz still liegen. Du wirst kaum etwas spüren.

Bist du einverstanden?

*Information und Einwilligungserklärung für Jugendliche zur Teilnahme
an der Studie 'EEG-Veränderungen bei Kindern und Jugendlichen
unter
Therapie mit Psychopharmaka'*



Liebe Patientin, lieber Patient!

Nachdem du jetzt schon einige Tage deine neuen Medikamente / dein neues Medikament nimmst, fragen wir uns ob sich im Verlauf deiner Hirnströme etwas verändert hat.

Um das zu überprüfen, würden wir gerne ein zweites Elektroenzephalogramm (auch EEG genannt) machen, also dieselbe Untersuchung, die wir bereits vor Beginn deiner Therapie gemacht haben.

Dabei werden sogenannte Knopfelektroden auf deinem Kopf fixiert, oder eine Mütze mit Knopfelektroden aufgesetzt, die über viele Kabel deine Hirnströme auf ein Gerät übertragen. Du spürt kaum etwas und es ist eine ungefährliche Untersuchung, die weder Risiken noch Nebenwirkungen hat.

Wir weisen darauf hin, dass die Teilnahme an dieser Studie freiwillig ist. Ein Rücktritt kann unbegründet erfolgen und zieht keine Nachteile mit sich.

Solltest du dich für die Teilnahme entscheiden, werden die bei der Studie ermittelten Daten vertraulich behandelt und nicht weitergegeben.

Schriftliche Einwilligung:

Ich habe die Information gelesen, verstanden und nehme freiwillig an dieser Untersuchung teil. Wenn mir etwas nicht klar war, konnte ich einen Arzt/eine Ärztin fragen und erhielt auch zufriedenstellende Antworten.

Vorname: _____

Nachname: _____

Datum: _____

Unterschrift: _____

*Information für Eltern und
Einwilligungserklärung zur Teilnahme des Kindes/Jugendlichen an der
Studie
'EEG-Veränderungen bei Kindern und Jugendlichen unter
Therapie mit Psychopharmaka'*

Sehr geehrte Eltern!

Nachdem Ihr Kind bereits einige Tage das neue Medikament nimmt, würden wir gerne überprüfen ob sich etwas im Verlauf der Hirnströme verändert hat. Das kann eintreffen, muss aber nicht. Es ist kein spezifischer Messwert zur Beurteilung ob die neue Therapie wirkt oder nicht.

Um nun einen Vergleich anstellen zu können, würden wir gerne, wie vor Beginn der Therapie, ein EEG, Elektroenzephalogramm, bei Ihrem Kind durchführen. Man misst diese Hirnströme mit Messelektroden, die entweder mit einem Gel am Kopf Ihres Kindes befestigt werden, oder sich in einer Mütze, die dem Kind aufgesetzt wird, befinden.

Ihrem Sohn/ Ihrer Tochter kann es unangenehm sein still zu liegen, Risiken und Nebenwirkungen sind bei dieser Untersuchung jedoch nicht bekannt.

Wir weisen darauf hin, dass die Teilnahme Ihres Kindes an dieser Studie freiwillig ist. Ein Rücktritt kann unbegründet erfolgen und zieht keine Nachteile mit sich.

Sollten Sie sich für die Teilnahme entscheiden, werden die bei der Studie ermittelten Daten vertraulich behandelt und nicht weitergegeben.

Schriftliche Einwilligung:

Ich habe dieses Informationsblatt gelesen, verstanden bzw. konnte auftretende Fragen mit einem Arzt oder einer Ärztin klären.

Mit dieser Unterschrift erkläre ich mein Einverständnis, dass ein weiteres EEG bei meiner Tochter/ meinem Sohn durchgeführt wird.

Vorname und Nachname: _____

Name des Kindes: _____

Datum: _____

Unterschrift: _____

Literaturverzeichnis

1. Swaiman, Kenneth; Ashwal, Stephen; Ferriero DM. Pediatric Neurology: Principles & Practice. 4th ed. Mosby Elsevier; 2006.
2. Zito JM, Safer DJ, De Jong-van den Berg LTW, Janhsen K, Fegert JM, Gardner JF, et al. A three-country comparison of psychotropic medication prevalence in youth. Child and adolescent psychiatry and mental health. 2008 Jan;2:26
3. Ebner, A; Deuschl G. EEG. 2nd ed. Thieme; 2006.
4. Wellach, I; Praxisbuch EEG-Einführung in die Befundung, Beurteilung und Differentialdiagnose. 1st ed. Thieme; 2011.
5. Zschocke, S; Hansen H-C. Klinische Elektroenzephalographie. 3rd ed. Springer DE; 2011.
6. Speckmann, EJ; Hescheler J. Physiologie. 5th ed. Elsevier; 2008.
7. Niedermeyer, E; Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
8. Binnie, C; Cooper, R; Maguire, F; Osselton, J; Prior, P; Tedman B. Clinical Neurophysiology: Eeg, Paediatric Neurophysiology, Special Techniques and Applications. 2nd ed. Elsevier B.V.; 2003.
9. Blume, WT; Holloway, GM; Kaibara M; Young GB. Blume's Atlas of Pediatric and Adult Electroencephalography. Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
10. Knott VJ. Quantitative EEG methods and measures in human psychopharmacological research. Human psychopharmacology. 2000 Oct;15(7):479–498.
11. Fink M. Remembering the lost neuroscience of pharmaco-EEG. Acta psychiatrica Scandinavica. 2010 Mar;121(3):161–173.
12. Juckel G. Effekte von Psychopharmaka auf das EEG. Das Neurophysiologie Labor. 2003;25:89–105.
13. Ikeda A, Kato N, Kato T. Possible relationship between electroencephalogram finding and lithium response in bipolar disorder. Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry. 2002 Jun;26(5):903–907.
14. Clarke AR, Barry RJ, Bond D, McCarthy R, Selikowitz M. Effects of stimulant medications on the EEG of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. Psychopharmacology. 2002 Nov;164(3):277–284.
15. Correll CU, Kratochvil CJ, March JS. Developments in pediatric psychopharmacology: focus on stimulants, antidepressants, and antipsychotics. The Journal of clinical psychiatry. 2011 May;72(5):655–670.
16. Steinhausen H-C. Psychische Störungen bei Kindern und Jugendlichen. 7th ed. Elsevier; 2010.
17. Thapar A, Collishaw S, Pine DS, Thapar AK. Depression in adolescence. Lancet. Elsevier Ltd; 2012 Feb 1;379:1056–1067.

18. Hoffmann F, Glaeske G, Petermann F, Bachmann CJ. Outpatient treatment in German adolescents with depression : an analysis of nationwide health insurance data. *Pharmacoepidemiology And Drug Safety*. 2012;21(9):972–9.
19. Aichhorn, W, Fartacek, R, Thun-Hohenstein L. Erhöht die Therapie mit Antidepressiva das Suizidrisiko bei Kindern und Jugendlichen? - Eine Stellungnahme. *Neuropsychiatrie*. 2008;22(1):16–22.
20. Stahl SM. Mechanism of Action of Trazodone : a Multifunctional Drug. *CNS Spectrums*. 2009 Oct ;14:536–546.
21. Ben Amor L. Antipsychotics in pediatric and adolescent patients: a review of comparative safety data. *Journal of affective disorders*. Elsevier B.V.; 2012 Jan;138 Suppl:S22–30.
22. Seida JC, Schouten JR, Boylan K, Newton AS, Mousavi SS, Beath A, et al. Antipsychotics for children and young adults: a comparative effectiveness review. *Pediatrics*. 2012 Mar;129(3):e771–784.
23. Correll CU. Assessing and maximizing the safety and tolerability of antipsychotics used in the treatment of children and adolescents. *The Journal of clinical psychiatry*. 2008 Jan;69 Suppl 4:26–36.
24. Cox ER, Halloran DR, Homan SM, Welliver S, Mager DE. Trends in the prevalence of chronic medication use in children: 2002-2005. *Pediatrics*. 2008 Nov;122(5):e1053–1061.
25. Becker, Katja; Wehmeier Peter; Schmidt M. Das noradrenerge Transmittersystem bei ADHS: Grundlagen und Bedeutung für die Therapie. Thieme; 2005.
26. Greydanus DE, Nazeer A, Patel DR. Psychopharmacology of ADHD in pediatrics: current advances and issues. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2009 Jan;5:171–181.
27. Petermann F. Depressive Kinder und Jugendliche. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2011 Sep; 10:985–994.
28. Feng X, Forbes EE, Kovacs M, George CJ, Lopez-Duran NL, Fox N a, et al. Children’s depressive symptoms in relation to EEG frontal asymmetry and maternal depression. *Journal of abnormal child psychology*. 2012 Feb;40(2):265–276.
29. Thapar A, Collishaw S, Potter R, Thapar a. K. Managing and preventing depression in adolescents. *British medical journal*. 2010 Jan;340:c209–c209.
30. I Goldstein B, Birmaher B. Prevalence, Clinical Presentation and Differential Diagnosis of Pediatric Bipolar Disorder. *The Israel journal of psychiatry and related sciences* . 2012 Jan;49(1):3–14.
31. Leverich GS, Post RM, Keck PE, Altshuler LL, Frye M a, Kupka RW, et al. The poor prognosis of childhood-onset bipolar disorder. *The Journal of pediatrics*. 2007 May;150(5):485–490.
32. Chang KD. The use of atypical antipsychotics in pediatric bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry*. 2008 Jan;69 Suppl 4:4–8.

33. Topor DR, Swenson L, Hunt JI, Birmaher B, Strober M, Yen S, et al. Manic symptoms in youth with bipolar disorder: Factor analysis by age of symptom onset and current age. *Journal of affective disorders*. Elsevier; 2012 Sep;1–4.
34. Goldstein BI. Pediatric bipolar disorder: more than a temper problem. *Pediatrics* . 2010 Jun;125(6):1283–1285.
35. Rynn M, Puliafico A, Heleniak C, Rikhi P, Ghalib K, Vidair H. Advances in pharmacotherapy for pediatric anxiety disorders. *Depression and anxiety*. 2011 Jan;28(1):76–87.
36. Holly J. Ramsawh, Ph.D., Denise A. Chavira, Ph.D., and Murray B. Stein, M.D. MPH. The Burden of Anxiety Disorders in Pediatric Medical Settings: Prevalence, Phenomenology, and a Research Agend. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2011;164(10):965–972.
37. Miskovic V, Moscovitch DA, Santesso DL, McCabe RE, Antony MM, Schmidt LA. Changes in EEG cross-frequency coupling during cognitive behavioral therapy for social anxiety disorder. *Psychological science*. 2011 Apr;22(4):507–516.
38. Hannesdóttir DK, Doxie J, Bell MA, Ollendick TH, Wolfe CD. A longitudinal study of emotion regulation and anxiety in middle childhood: Associations with frontal EEG asymmetry in early childhood. *Developmental psychobiology*. 2010 Mar;52(2):197–204.
39. Seng JS, Graham-Bermann S, Clark MK, McCarthy AM, Ronis DL. Posttraumatic stress disorder and physical comorbidity among female children and adolescents: results from service-use data. *Pediatrics*. 2005 Dec;116(6):e767–76.
40. Treasure J, Claudino AM, Zucker N. Eating disorders. *Lancet*. 2010 Feb;375(9714):583–593.
41. Jáuregui-Lobera I. Electroencephalography in eating disorders. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2012 Jan;8:1–11.
42. Baskaran A, Milev R, McIntyre R. The neurobiology of the EEG biomarker as a predictor of treatment response in depression. *Neuropharmacology*. Elsevier Ltd; 2012 May;

Curriculum vitae

Persönliche Daten

Name	Stefanie Mittmansgruber
Geburtsdatum	07.03.1987
Staatsangehörigkeit	Österreich
Zivistand	Ledig
E-Mail	S.Mittmansgruber@gmx.at



Schulische Laufbahn

1993 – 1997	Volksschule Unterweikersdorf
1997 – 2001	Bundesrealgymnasium Körnerschule, Linz
2001 – 2005	Oberstufenrealgymnasium Adalbert Stifter, Linz
22. 06. 2005	Matura am Adalbert Stifter Gymnasium, Linz

Universitäre Ausbildung

2005 – 2006	Studium der Molekularbiologie an der Universität Salzburg
Seit 2007	Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz 1. Diplomprüfung: Juli 2008 2. Diplomprüfung: Juni 2006 derzeit 12. Semester
Jan. 10 – Mai 10	ERASMUS-Studienaufenthalt an Lunds universitet, Mediciniska fakulteten, Schweden

Spezielle Studienmodule

Jan. 2009	Grundprinzipien der Pharmakotherapie
Feb. 2010	Case-based learning in Klinik und Praxis
Juni 2010	Klinische Endokrinologie - Interdisziplinär
Sept. 2010	Von der Theorie zur Praxis: Chirurgische Operationslehre
Okt. 2011	Minority medicine

Famulaturen (In- und Ausland)

Feb. 2009	KH Freistadt - Abteilung für Chirurgie (2 Wochen)
Aug. 2009	KH der Barmherzigen Schwestern Linz - Abteilung für Anästhesie (3 Wochen)
Feb. 2010	KH der Barmherzigen Schwestern Linz - Abteilung für Kardiologie (2 Wochen)

April – Mai 2011	Centralsjukhuset Kristianstad, Schweden - Abteilung für Pädiatrie (6 Wochen)
Aug. 2011	Kathmandu Model Hospital, Nepal - Abteilung für Pädiatrie (3 Wochen)
Juni 2012	KH Freistadt- Abteilung für Innere Medizin (2 Wochen)

Praktika im 6. Studienjahr

Juli – Aug. 2012	Kantonsspital St. Gallen, Schweiz - Abteilung für Gastroenterologie und Notaufnahme (240h)
Okt. – Dez.2012	Landeskrankenhaus Feldbach - Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin (240h)
Jan. 2013	Dr. Doppler, Facharzt für Allgemeinmedizin (120h)
Feb. 2013	Ostschweizer Kinderspital, Schweiz - Notaufnahme (120h)

Außermedizinische Praktika/Berufe

Juli 2003	Landes- und Betreuungszentrum Schloss Haus, Wartberg, Betreuung geistig und körperlich behinderter Menschen
Juli 2004	Landes- und Betreuungszentrum Schloss Haus, Wartberg, Betreuung geistig und körperlich behinderter Menschen
Aug. 2005	Caritas Seniorenwohnungen St. Anna, Linz
Juli 2006	Landesnervenklinik Wagner Jauregg, Linz, Abteilung für Akut-Psychiatrie
Aug.2006 – Juni 2007	Au Pair in Levanger, Norwegen
Aug. 2007	Caritas Seniorenwohnungen St. Anna, Linz,
Sept. 2007	Landesnervenklinik Wagner Jauregg, Linz, Abteilung für Psychiatrie
Juli 2008	Landesnervenklinik Wagner Jauregg, Linz, Abteilung für Psychiatrie
Aug. 2008	Caritas Seniorenwohnungen St. Anna, Linz
Aug. 2009	Caritas Seniorenwohnungen St. Anna, Linz
Juli 2010	Caritas Seniorenwohnungen St. Anna, Linz
Feb.12 – April 13	Dr. Reiter, Dermatologe, Ordinationsgehilfin

Fremdsprachen

Englisch	Sehr gut in Wort und Schrift
Schwedisch	Gut in Wort und Schrift
Norwegisch	Gut in Wort und Schrift
Niederländisch	Grundkenntnisse
Russisch	Grundkenntnisse

Vertiefende Ausbildungen

Teilnahme am Teddybärkrankenhaus, Universitätsklinik Graz (2006)

Basic medical Englisch: 2 Proseminare im Rahmen des Studiums (Okt. - Juni 2010)

Seminar: Wie sage ich Eltern, dass ihr Kind schwer krank oder behindert ist. (März 2012)

Gebärdensprachkurs 1, Steirischen Landesverband der Gehörlosen (April – Juni 2012)

Interessen

Sport (Wandern, Laufen, Klettern), Reisen, Lesen, Theater, Film&Musik