

# Bipolar Affektive Störungen im Kindes- und Jugendalter

Wolfgang Aichhorn<sup>1</sup>, Christoph Stuppäck<sup>1</sup>, Karl Kralovec<sup>1</sup>,  
Kurosch Yazdi<sup>1</sup>, Monika Aichhorn<sup>3</sup> und Armand Hausmann<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, PMU Salzburg*

<sup>2</sup> *Klinische Abteilung für Allgemeine Psychiatrie, Universitätsklinik für Psychiatrie, Medizinische Universität Innsbruck*

<sup>3</sup> *Psychotherapeutin, Rainbows Salzburg*

## Schlüsselwörter:

Bipolar affektive Störung – Kinder – Jugendliche – Phasenprophylaktika – Antipsychotika

## Keywords:

Bipolar disorder – children – adolescents – mood stabilizer – antipsychotics

## Bipolar Affektive Störungen im Kindes- und Jugendalter

Der Beginn einer bipolar affektiven Störung vor dem 10. Lebensjahr ist selten. Das Erstmanifestationsalter dieser Erkrankung liegt zumeist zwischen dem 15. und 30. Lebensjahr. Kinder aus Familien, in denen eine bipolare Erkrankung bereits aufgetreten ist, besitzen ein 5-fach erhöhtes Risiko, selbst an einer bipolaren Störung zu erkranken. Daher ist eine ausführliche Familienanamnese für die Beurteilung von fraglich manischen oder depressiven Symptomen bei Kindern und Jugendlichen immer von großer Bedeutung. Grundsätzlich gelten für alle Altersgruppen die selben Diagnosekriterien nach ICD 10. Durch die unterschiedliche Symptomatik bei Kindern und Jugendlichen ist aber eine frühe Diagnosestellung oft erheblich schwieriger als im

Erwachsenenalter. Vor dem 10. Lebensjahr sind manische Episoden meist durch eine gesteigerte Aktivität, risikofreudiges Verhalten und eine erhöhte emotionale Labilität gekennzeichnet. Bei Jugendlichen stehen hingegen eher Verhaltensauffälligkeiten mit asozialem Verhalten und Drogenkonsum im Vordergrund. Typische Fehldiagnosen wie hyperkinetische Störungen oder eine Störung des Sozialverhaltens bei Kindern und Jugendlichen kommen daher immer wieder vor. Erschwerend kommt hinzu, dass beide Differentialdiagnosen in bis zu 90 % auch gemeinsam mit einer bipolaren Erkrankung auftreten können. Weiters treten häufiger als bei Erwachsenen psychotische Symptome auf. Die Stimmung ist meist eher gereizt als deutlich euphorisch oder depressiv. Im Unterschied zu Erwachsenen kommen auch kaum symptomfreie Intervalle vor und häufig ist mit einem raschen Wechsel zwischen „Hochs“ und „Tiefs“ zu rechnen (rapid cycling). Entscheidend für die Prognose ist eine frühzeitige Diagnose und damit verbunden eine ehest mögliche spezifische Behandlung. Unerlässlich ist eine strukturelle (CCT oder MRI) und laborchemische Abklärung zum Ausschluss von endokrinen und hirnorganischen Erkrankungen. Neben psychotherapeutischen und psychoedukativen Methoden, immer unter Einbeziehung der Eltern bzw. der wichtigsten Bezugspersonen, ist die

psychopharmakologische Behandlung ein wesentlicher Teil einer multimodalen Therapie. Die zur Verfügung stehenden Substanzen sind zum Teil seit Jahren im Einsatz und auch an jungen Menschen erprobt. Dazu zählen Stimmungsstabilisatoren wie Lithium, Valproinsäure und Carbamazepin, die neben ihrer akuten antimanischen Wirkung auch phasenprophylaktische Eigenschaften besitzen. Auch atypische Antipsychotika wie Risperidon, Olanzapin und Quetiapin gewinnen in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung. Der Einsatz von Antidepressiva sollte bei Kindern und Jugendlichen aufgrund fraglicher Wirkung und eventuell schwerwiegender Nebenwirkungen, wie z.B. der Verstärkung von Suizidgedanken nur mit größter Vorsicht erfolgen.

## Child and Adolescent Bipolar Disorder

The onset of bipolar disorders before the age of 10 is rare. First manifestation occurs most frequently between the age of 15 to 30. Children of a parent with bipolar disorder are at a fivefold risk for developing a bipolar disorder. Therefore, an elaborate family-history is essential for the assessment of potentially manic or depressive symptoms in children and adolescents. Basically, for all age-groups the same diagnostic criteria

according to ICD 10 are applied. Due to the differing symptoms for children and adolescents the finding of a diagnosis is considerably harder than for adults. Manic episodes before the age of 10 are characterized by increased activity, more risk taking behaviour and elevated emotional instability. In adolescents, however, behavioural disturbance with antisocial behaviour and drug-abuse are more common. Thus, typical misdiagnosis as ADHD or conduct disorders for children and adolescents are frequent. Aggravating the complexity, in up to 90 % both differential-diagnosis may occur as comorbid disorders. Furthermore, psychotic symptoms are more common than in adults and dysphoria is more likely than euphoric or depressive mood. Asymptomatic intervals rarely exist, whereas “ups” and “downs” in rapid succession are prevailing (rapid cycling). An early diagnosis, leading specific treatment, is essential for the prognosis of bipolar disorders. Additionally, structural (CCT or MRI) and laboratory examination are essential to expel endocrine or brain-organic diseases. Besides psychotherapeutic and psychoeducative methods, always including parents and attached persons, the psychopharmacological treatment is a major part of a multimodal treatment. The available substances partly have been in use for years and are appropriate for youngsters. These include mood stabilizers like lithium, divalproex and carbamazepine, which provide besides their acute antimanic effects also relapse-prophylactic properties. In addition atypical antipsychotics like risperidone, olanzapine and quetiapine have gained more and more importance in the treatment of manic states in children and adolescents during the last years. However the use of antidepressants in children and adolescents should be considered with great caution due to arguable efficacy and potentially severe adverse effects, i.e. amplification of suicidal ideation.

## Einleitung

Obwohl bereits Emil Kraepelin [1] zu Beginn des letzten Jahrhunderts eine sechs Monate andauernde manische Episode eines fünfjährigen Kindes beschrieb, wurde die Existenz von bipolaren Störungen bei Kindern und Jugendlichen in den folgenden Jahren sowohl im klinischen Alltag als auch in der wissenschaftlichen Literatur kaum weiter beachtet. Die Häufigkeit bipolarer Störungen im Kindes- und Jugendalter wurde daher auch mit einem Prävalenzwert von unter 0,1 % deutlich unterschätzt. Mit ein Grund liegt in der oft schwierigen differentialdiagnostischen Abgrenzung manischer Symptome im Kindesalter von Symptomen einer hyperkinetischen Störung oder einer Sozialverhaltensstörung, klassischen kinder- und jugendpsychiatrischen Erkrankungen die auch komorbid mit bipolaren Störungen auftreten können. Nicht selten wird zu Beginn einer bipolaren Störung der affektive Erkrankungsanteil in der Diagnostik aber zu wenig beachtet. Untersuchungen bei bipolaren Jugendlichen, im Vergleich zu gesunden oder rein unipolar-depressiven, weisen im Verlauf auf eine signifikant höhere Beeinträchtigung sozialer und kognitiver Funktionen, sowie eine erhöhte Suizidgefährdung hin. Zusätzlich leiden diese Jugendlichen gehäuft unter komorbiden Erkrankungen wie Angst- und Sozialverhaltensstörungen [2]. Folgen welche die hohe prognostische Bedeutung einer frühen Diagnosestellung und Behandlung im Kindes- und Jugendalter unterstreichen.

## Prävalenz

Der Beginn einer bipolar affektiven Störung vor dem 10. Lebensjahr ist selten, ist aber mit 0,3-0,5% doch deutlich höher als die bisher in der Literatur angegebenen 0,1% [3]. Das Erstmanifestationsalter einer bipolar

affektiven Störung liegt zumeist zwischen dem 15. und 30. Lebensjahr. Die Prävalenzraten steigen nach dem 15. Lebensjahr bereits in die Nähe derer von Erwachsenen auf 1–1,5% an [2,4,5]. Die hier angegebenen Werte können als derzeitiger Konsens angesehen werden, sind aber aufgrund der heterogenen Datenlage mit Vorsicht zu betrachten. Lewinsohn [2] berichtet von einer Lebenszeitprävalenz für bipolare Störungen bei Jugendlichen von etwa 1%. Je spezifischer die untersuchten Gruppen werden, desto stärker steigen diese Zahlen aber an. So fand z.B. Wozniak [6] in einer kinder-jugendpsychiatrischen Einrichtung 16 % Jugendliche mit der Diagnose einer manischen Episode. Auch in anderen Untersuchungen an klinischen Gruppen wurden ähnlich hohe Prävalenzzahlen von 17–30 % angegeben [3]. Interessant ist in diesem Zusammenhang die Auswertung zweier retrospektiver Studien durch Post [7], nach der 15 bzw. 28 % der untersuchten Erwachsenen den Beginn ihrer bipolar affektiven Störung vor das 13. Lebensjahr datierten. In der zitierten Arbeit zeigt sich weiters, dass ein früher Beginn mit häufigeren Phasen und damit einer schlechteren Prognose verbunden ist, außerdem vergingen im Durchschnitt einige Jahre von der Erstmanifestation bis zur Diagnosestellung und zwar je jünger die Patienten zum Zeitpunkt der Ersterkrankung waren desto länger dauerte die richtige diagnostische Zuordnung.

Während in den USA die Diagnose bipolare Störung des Jugendalters eine hohe Popularität als potentielle Differentialdiagnose zur hyperkinetischen Störung besitzt, war die selbe Diagnose im europäischen Raum bisher eine Rarität [8]. Als Begründung wurden immer wieder die etwas unterschiedlichen Kriterien nach ICD 10 und DSM IV, eine höhere Dichte an spezialisierten Einrichtungen für Kinder- und Jugendpsychiatrie in den USA und sogar eine tatsächlich höhere Prävalenz bipolarer Störungen am

nordamerikanischen Kontinent diskutiert [9].

### Diagnose, Differentialdiagnosen und Komorbidität

Die Diagnosestellung bei Kindern und Jugendlichen mit bipolaren Störungen ist erheblich schwieriger als bei Erwachsenen, da alle gängigen Diagnosekriterien nur auf Erwachsene bezogen sind (Übersicht der Symptome einer manischen Episode nach ICD 10 und DSM IV siehe Tabelle 1). Entscheidend sind aber alterstypische Unterschiede in der Symptomatik. Vor dem 10. Lebensjahr sind manische Episoden durch eine gesteigerte Aktivität, risikofreudiges Verhalten und eine erhöhte emotionale Labilität gekennzeichnet. Bei Jugendlichen stehen dann Verhaltensauffälligkeit mit asozialem Verhalten und Drogenkonsum im Vordergrund [10]. Häufiger als bei Erwachsenen treten psychotische Symptome auf [11,12]. Sowohl manische als auch depressive Phasen sind bei Kindern und Jugendlichen zumeist durch eine dysphorische Stimmungslage gekennzeichnet [8]. Symptomfreie Intervalle sind in dieser Altersgruppe selten [13,14,15]. Rapid cycling (> 4 Episoden jährlich), ultrarapid cycling (> 4 Episoden monatlich), ultradian cycling (> 1 Episode täglich) und gemischte Episoden sind dafür besonders häufig [13,16,17,18]. Fehldiagnosen entstehen vor allem durch mangelnde Exploration der Patienten und ihrer Bezugspersonen [8]. Speziell Jugendliche neigen dazu, ihre manischen und hypomanischen Symptome zu verharmlosen [19].

Das Multiaxiale Klassifikationsschema für psychische Störungen des Kindes- und Jugendalters nach ICD 10 (Remschmidt, Schmidt und Poustka, 2001) bietet mit seinen sechs Achsen die Möglichkeit, ein umfassendes Bild der vorliegenden Störung zu erhalten. Neben der psychiatrischen

ICD 10	DSM IV
<b>Symptomatologie</b>	
Situationsinadäquate, anhaltende gehobene Stimmung (sorglos-heiter bis erregt) Selbstüberschätzung Vermindertes Schlafbedürfnis Gesprächigkeit/Rededrang Störung der Aufmerksamkeit und Konzentration, Ablenkbarkeit Hyperaktivität	Eine mindestens einwöchige abgegrenzte Periode abnormer und anhaltend gehobener, expansiver oder reizbarer Stimmung Übersteigertes Selbstwertgefühl oder Größenideen Rededrang/Ideenflucht Erhöhte Ablenkbarkeit Gesteigerte Betriebsamkeit/Aktivität (sozial, sexuell, vermehrte/unsinnige Geldausgabe)
<b>Schweregrad</b>	
Mittelgradig: Manie ohne psychotische Symptome Zusätzlich: berufliche/soziale Funktionsfähigkeit unterbrochen Schwer: Manie mit psychotischen Symptomen Zusätzlich: Wahn	Hypomane Episode: Die Störung ist nicht schwer genug, um eine deutliche Beeinträchtigung der beruflichen und sozialen Funktionen zu verursachen oder eine Hospitalisierung erforderlich zu machen
<b>Mindestdauer</b>	
1 Woche	1 Woche

Tabelle 1: Diagnosekriterien für die Manie nach ICD 10 und DSM IV (nach Laux 2000 [60])

<b>Somatische Störungen, welche eine Manie vortäuschen können:</b>
Endokrine Störungen (z.B. Hyperthyreoidismus, Steroidpsychose) Entzündliche Hirnerkrankungen Schädel-Hirn-Traumata Temporallappenepilepsie Multiple Sklerose Tumore (Orbitallappen) Systemischer Lupus erythematodes Alkohol-Embryopathie/Alkohol bedingte Entwicklungsstörung Morbus Wilson

Tabelle 2: Somatische Störungen als Differentialdiagnose einer bipolaren affektiven Störung [8; 32]

Hauptdiagnose und Komorbidität (Achse I) werden umschriebene Entwicklungsrückstände (Achse II), das Intelligenzniveau (Achse III) [12], somatische Störungen (Achse IV, siehe unten), psychosoziale Faktoren (Achse V) [20] und das psychosoziale Funktionsniveau (Achse VI) [21,22] beurteilt. Da die meisten

psychologischen Testinstrumente zur Diagnosesicherung ursprünglich für Erwachsene entwickelt wurden, fehlen entsprechende Tests für Kinder im deutschen Sprachraum nach wie vor. Folgende Tests für Kinder und/oder Jugendliche sind zumindest im Englischen validiert: MDQ (Mood Disorder Questionnaire), YMRS (Young

Mania Rating Scale), Short Form - GBI (General Behavior Inventory) und K-SADS (Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia). Letztgenannter Test wurde in Form des WASH-U K-SADS (Washington University K-SADS) weiterentwickelt und enthält altersangepasste Items für Manie [17]. Ähnlich gute Diagnoseinstrumente in deutscher Sprache sind dringend notwendig.

Organische Grunderkrankungen (siehe Tabelle 2) bzw. deren medikamentöse Behandlung als Ursache für maniforme Zustände bei Kindern und Jugendlichen sind selten (z.B. Steroid- oder Steroidentzugpsychose), müssen aber im Rahmen der Erstanamnese berücksichtigt werden [8]. Eine organmedizinische Abklärung mit MRI, EEG und Labor inklusive Hormonstatus sind bei einer Erstmanifestation einer bipolaren Störung obligat.

Die wichtigsten Differentialdiagnosen sind in Tabelle 3 dargestellt. An eine differenzierte Diagnostik stellt insbesondere die hyperkinetische Störung (ADHS) eine große Herausforderung. In Bezug auf die Symptomatik gibt es einige Überschneidungen mit der kindlichen Manie [23,24] wie Irritierbarkeit, Hyperaktivität, erhöhtes Sprechtempo und Ablenkbarkeit. Allerdings fehlen bei ADHS die deutlich gehobene Stimmung, Größenvorstellungen, Ideenflucht, Gedankenrasen, ein vermindertes Schlafbedürfnis und Hypersexualität. Mit der Child Behavior Checklist (CBCL) ist ein valides Instrument vorhanden, um zwischen ADHS und bipolarer Störung zu unterscheiden [25].

Die am häufigsten komorbid auftretenden Störungen sind in Tab. 4 angeführt. Neben den angeführten Erkrankungen sind auch noch Zwangsstörungen, Persönlichkeitsstörungen und Essstörungen zu erwähnen. Die zahlreichen Differentialdiagnosen und komorbiden Störungen erschweren oft eine rasche und sichere Diagnosestellung und sind wahrscheinlich mit ein Grund

Psychiatrische Differentialdiagnosen:
ADHS (Aufmerksamkeitsdefizit – Hyperaktivitätsstörung)
Störung des Sozialverhaltens
Schizoaffektive oder schizophrene Psychosen
Angststörung
Substanzmissbrauch
Delir
Posttraumatische Belastungsstörung
Persönlichkeitsstörungen (insbesondere emotional instabile Persönlichkeitsstörung)

Tabelle 3: Differentialdiagnose einer bipolaren affektiven Störung

Komorbidität:	Kinder	Jugendliche
ADHS	70 – 90 %	30 – 60 %
Störung des Sozialverhaltens	60 – 90 %	20 – 30 %
Substanzmissbrauch	10 %	40 – 50 %
Angststörungen	20 – 30 %	30 – 40 %

Tabelle 4: Prävalenzen von komorbiden psychiatrischen Störungen [32]

für die zumeist zu niedrig angegebenen Prävalenzzahlen bipolarer Störungen bei Kindern und Jugendlichen.

### Biologische und funktionelle Befunde

Die Neurobiologie bipolarer Störungen wird zwar erst in Ansätzen verstanden, könnte aber zukünftig für die Diagnosestellung eine entscheidende Bedeutung gewinnen. Gerade bei Jugendlichen scheint eine höhere genetische Belastung ursächlich mit dem frühen Beginn in Zusammenhang zu stehen. Kinder von Eltern mit einer bipolar affektiven Erkrankung besitzen im Vergleich zu unbelasteten Kindern ein ca. fünffach erhöhtes Risiko selbst an einer bipolaren Störung zu erkranken [26]. Daher könnten neurobiologische Befunde, die an betroffenen Kindern und Jugendlichen erhoben werden, einen großen Beitrag zur Frühdiagnostik und einem besseren Verständnis dieser Erkrankung beitragen.

Typische Befunde sind eine Verminderung der Zahl und Dichte von Gliazellen im präfrontalen Cortex und Hippocampus, eine erhöhte Konzentration von Neuropeptiden im Hypothalamus, so genannte „white matter lesions“ (ein Verlust von Myelinscheiden und Axonen im Frontalhirn), eine verminderte Größe des Cerebellums und eine reduzierte Aktivität im präfrontalen Cortex während der depressiven Phase. Für eine ausführliche Zusammenfassung aller neurophysiologischen Befunde bei bipolaren Kindern und Jugendlichen verweisen wir auf eine rezente Übersicht von Melissa DelBello [27].

Besonders interessant sind aktuelle funktionelle Befunde, die bei Kindern mit bipolaren Störungen eine Überaktivierung der Amygdala links im Vergleich zu gesunden Kindern zeigen. Alle Kinder mussten bei dieser Testreihe, die 2006 am NIMH durchgeführt wurde, eine Beurteilung der Angst in bewusst neutral gewählten Gesichtern vornehmen [28]. Dabei werden cerebrale Regelkreise bei bipolaren Jugendlichen überaktiviert, um so deutlicher, je mehr die

Jugendlichen die Gesichter als feindselig „fehlinterpretieren“. Diese Fehl-wahrnehmung könnte auch Ursache für die bekannt schlechten sozialen Fertigkeiten, das erhöhte Aggressionspotential und die leichtere emotionale Irritierbarkeit von bipolar affektiv erkrankten Jugendlichen sein. Auch Kinder mit bipolaren Störungen haben grundsätzlich Schwierigkeiten, einen Gesichtsausdruck zu deuten und sind leichter frustrier- und ablenkbar. Der Nucleus accumbens, das Putamen und der linke präfrontale Cortex sind beim Lösen emotionaler Aufgaben hyperaktiviert. Im Hintergrund steht die Hypothese, dass ontogenetische Fehlentwicklungen cerebraler Regelkreise die Ursache von psychiatrischen Erkrankungen sein könnten. Ergebnisse von vergleichenden MRI Untersuchungen zeigen, dass die Amygdala bei erkrankten Kindern im Vergleich zu gesunden Kindern kleiner sind. Ein Befund der bei Erwachsenen bisher nicht bestätigt werden konnte. Hier zeigt sich evtl. ein Zusammenhang mit der deutlich schlechteren Prognose einer bipolaren Störung bei frühem Beginn der Erkrankung.

Derzeit laufende f-MRI Untersuchungen des Aktivierungsniveaus der Amygdala an gesunden, aber genetisch belasteten Kindern könnten weitere Aufschlüsse über Pathophysiologie der zugrunde liegenden cerebralen Regelkreise bringen.

## Behandlung

Neben Psychotherapie und Psychoedukation stellen v.a. Psychopharmaka einen wesentlichen Teil der multimodalen Therapie dar. Vergleichbar der Therapie bei Erwachsenen sind Stimmungsstabilisatoren und atypische Antipsychotika dabei die Mittel erster Wahl.

### Lithium

Lithium ist das einzige in Österreich sowohl zur Behandlung der akuten Manie als auch in der Phasenprophylaxe bipolar affektiver Störungen bei Kindern und Jugendlichen (ab 12 Jahren) zugelassene Medikament. Etwa 40 % der Kinder und Jugendlichen sprechen im Rahmen einer akuten manischen oder gemischten Phase gut auf eine Lithium-Monotherapie an [29]. In einer prospektiven, plazebokontrollierten Studie über 6 Wochen bei 25 Jugendlichen mit einer bipolar affektiven Störung und einem komorbid vorliegendem Substanzmissbrauch erwies sich Lithium als effiziente Therapie für beide Störungen [30]. Schlechteres Ansprechen auf Lithium bei akuter Manie wird bei Jugendlichen mit ADHS beschrieben [31].

Die Zieldosis beträgt 30 mg/kg/d aufgeteilt auf 2-3 Einzeldosen mit einem anzustrebenden therapeutischen Serumspiegel von 0,8 bis 1,2 mmol/L. Hypothyreose, Übelkeit, Polyurie, Polydipsie, Tremor, Akne, und Gewichtszunahme werden als häufigste Nebenwirkungen beschrieben. Regelmäßige Kontrollen des Lithiumspiegels, der Nieren- und Schilddrüsenfunktion sind notwendig [32].

### Valproinsäure

Die Ansprechraten für Kinder und Jugendliche mit akuter (Hypo-) Manie oder einer gemischten Phase liegen bei über 50% [29,33]. In einer über 18 Monate gehenden kontrollierten Vergleichsstudie zwischen Lithium und Valproinsäure zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Substanzen hinsichtlich der Zeit bis zu einer neuerlichen affektiven Episode [34]. Eine Dosis von 20 mg/kg/d führt normalerweise zu einem therapeutischen Serumspiegel von etwa 80 bis 120 µg/mL. Häufige Nebenwirkungen sind Gewichtszunahme, Übelkeit, Sedierung und Tre-

mor [32,34]. Zu beachten sind Berichte über ein gehäuftes Auftreten von polyzystischen Ovarien und damit verbundene erhöhte Androgenwerte unter Einnahme von Valproinsäure bei Frauen mit Epilepsie, insbesondere wenn sie bereits unter 20 Jahren behandelt wurden [35]. Daher sollten Menstruationsstörungen, Hirsutismus, Akne und die pathogenetisch möglicherweise in Zusammenhang stehende Gewichtszunahme bei Mädchen und jungen Frauen immer sorgfältig beobachtet werden.

### Carbamazepin

Die Ansprechrate von Carbamazepin als Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen mit akuter Manie oder einer gemischten Phase liegt mit Lithium vergleichbar bei etwa 40 % [29]. Bei einer Zieldosis von 15 mg/kg/d ist ein Serumspiegel von 7 bis 10 µg/mL zu erwarten. Interaktionen, wie z.B. mit Kontrazeptiva sind aufgrund der Induktion von CYP450 3A4 Enzymen zu beachten. Mögliche Nebenwirkungen, wenn auch selten, sind eine aplastische Anämie oder ein Stevens-Johnson-Syndrom, weiters wurden auch Hyponatriämien, und ein gehäuftes Auftreten von Übelkeit und Sedierung beschrieben [32].

### Weitere Antiepileptika

Für Oxcarbazepin, möglicherweise viel versprechend für die Behandlung bipolarer Störungen bei Erwachsenen [36,37], gibt es noch kaum Daten die eine Anwendung im kinder- und jugendpsychiatrischen Bereich rechtfertigen würden. In einer plazebokontrollierten Studie bei Kindern und Jugendlichen mit Bipolar-I-Störung und akut manischen oder gemischten Phasen zeigte Oxcarbazepin als Monotherapie keine Wirksamkeit [38].

In einer offenen Studie erwies sich Lamotrigin bei bipolarer Depression im Jugendalter in Kombination

und auch in Monotherapie als wirksam [39]. Ähnlich wie bei Erwachsenen wurde in dieser Studie bei den jugendlichen Teilnehmern keine Gewichtszunahme gefunden. Kontrollierte Untersuchungen sind zur Bestätigung dieser positiven Befunde aber notwendig. Das Risiko dermatologischer Nebenwirkungen dürfte aber bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren größer sein als bei Erwachsenen, wobei auch bei Kindern die Häufigkeit mit einer langsamen Dosissteigerung verringert werden kann [32,39].

Nur ein Fallbericht eines 12jährigen Knaben mit einer Bipolar-II-Störung und ADHS beschreibt einen stimmungsstabilisierenden Effekt von Gabapentin über 6 Monate [40].

Etwas bessere Daten gibt es zu Topiramaten. Eine retrospektive Chartanalyse und eine kontrollierte Pilotstudie, beide von DelBello, weisen auf eine Wirksamkeit von Topiramaten in der Behandlung bipolar affektiv erkrankter Kinder und Jugendlicher hin [41,42].

Hinweise gibt es auch für die Sinnhaftigkeit von Kombinationstherapien zweier Stimmungsstabilisatoren [43]. So konnte Findling in zwei prospektiven Untersuchungen Vorteile einer Kombinationstherapie von Lithium und Valproinsäure gegenüber einer Monotherapie mit einer dieser Substanzen, sowohl in der Akut- als auch in der Erhaltungstherapie, nachweisen [34,44,45].

## Atypische Antipsychotika

Eine retrospektive Untersuchung an bipolar affektiv erkrankten Kindern und Jugendlichen von Frazier zeigt, dass mit Risperidon eine Verbesserung der manischen und aggressiven Symptomatik in ca. 80% und eine Verbesserung der psychotischen Symptome in ca. 70% zu erzielen ist [46].

Auch für Olanzapin gibt es mehrere Fallberichte von Jugendlichen, die eine gute Wirksamkeit bei der Behand-

lung einer akuten Manie dokumentieren [47,48]. Chang berichtet über die rasche Besserung der manischen Symptomatik bei drei Kindern nach Kombination von Olanzapin und einem Stimmungsstabilisator [49]. Eine prospektive Studie von Frazier über 8 Wochen beschreibt eine Ansprechrate von 61% bei Kindern und Jugendlichen mit akuter Manie, Hypomanie oder gemischten Zustandsbildern unter Olanzapin-Monotherapie [50].

Eine kontrollierte doppelblinde Studie von DelBello konnte weiters zeigen, dass eine Kombinationstherapie von Quetiapin und Valproinsäure bei Jugendlichen effektiver in der Behandlung der akuten Manie und eines Mischbildes ist als eine Valproinsäure-Monotherapie [51].

Bei den Nebenwirkungen von atypischen Antipsychotika ist vor allem an die Gewichtszunahme und an die damit verbundenen metabolischen Störungen wie z.B. einen Diabetes mellitus zu denken. Langzeitdaten bei Kindern und Jugendlichen sind hierzu aber noch nicht publiziert. Eine Gewichtszunahme bei Kindern und Jugendlichen dürfte aber stärker ausgeprägt sein als bei Erwachsenen [52].

## Allgemeine Behandlungsstrategien

Grundsätzlich sollte bei einer bipolar affektiven Erkrankung im Kindes- und Jugendalter zuerst die Stimmung stabilisiert werden und dann allfällige Komorbiditäten wie z.B. ein ADHS oder eine Angststörung behandelt werden [53,54]. Vorpubertäre Kinder mit bipolar affektiver Störung präsentieren zumeist ein hypomanes oder gemischt dysphorisches Zustandsbild und sprechen meist gut auf eine Monotherapie mit einem atypischen Antipsychotikum (Risperidon oder Olanzapin) oder einen Stimmungsstabilisator wie Lithium oder Valproinsäure an [32]. Aufgrund der früheren Wirksamkeit, bedingt auch durch die Möglichkeit einer rascheren Dosissteigerung sind

atypische Antipsychotika zunehmend die erste Therapieoption für manische, hypomane und gemischte Episoden bei Kindern und Jugendlichen [32,55]. Bei einer klassisch euphorischen Manie ohne psychotische Symptome ist die Gabe von Lithium zu erwägen. Bei psychotischen Symptomen als Teil der Manie sind zusätzlich atypische Antipsychotika indiziert [32,56].

Die Rolle von Antidepressiva bei bipolarer Depression bei Kindern und Jugendlichen ist noch kaum wissenschaftlich untersucht. Biederman beschreibt zwar in einer retrospektiven Studie eine Besserung der depressiven Symptomatik unter SSRIs, gleichzeitig war aber auch das Risiko, unter antidepressiver Therapie manische Symptome zu entwickeln um das Dreifache erhöht [57]. Wie bereits erwähnt, könnte Lamotrigin in der Behandlung bipolarer Depression im Jugendalter eine neue Alternative darstellen [39]. Umso mehr, da die Gabe von Antidepressiva an Kinder und Jugendliche und der eventuell damit verbundenen Gefahr vermehrter Suizidgedanken nur nach strengster Indikationsstellung erfolgen sollte. Vorsicht ist auch bei jugendlichen Patienten mit einer bipolar affektiven Störung in Kombination mit einer Angst- oder Zwangsstörung geboten. Möglicherweise kann auch hier durch die höhere Dosierung der Antidepressiva eine pharmakologisch induzierte Manie ausgelöst werden. In solchen Fällen sollte eine kognitive Verhaltenstherapie die primäre Therapieoption für eine begleitende Angst- oder Zwangsstörung darstellen [58,59].

Psychotherapeutische und psychosoziale Interventionen haben einen entscheidenden Stellenwert im Behandlungsplan der bipolar affektiven Erkrankung im Kindes- und Jugendalter. Aufklärung über die Krankheit, die Medikation, mögliche Nebenwirkungen, die nötigen Kontrolluntersuchen und psychoedukative Maßnahmen für die betroffenen Kinder, Jugendlichen und ihre Eltern sind von entscheidender Bedeutung

für den weiteren Erkrankungsverlauf. Maßnahmen wie ein Einschränken von Perioden der Überstimulation, eine entsprechende Schlafhygiene und regelmäßige Aufzeichnungen der Stimmungslage durch Patient und/oder Eltern haben sich als sehr hilfreich erwiesen [32].

## Zusammenfassung und therapeutische Empfehlungen

Eine sorgfältige Diagnostik ist Voraussetzung für eine effektive Therapie. Bei bipolaren Erkrankungen sollte in jedem Fall eine medikamentöse Behandlung mit Stimmungsstabilisatoren wie Lithium, Valproinsäure, Carbamazepin oder Lamotrigin, eventuell auch in Kombination mit einem Antipsychotikum, erwogen werden. Die pharmakologische Behandlung ist dabei aber immer Teil eines multimodalen Behandlungskonzeptes. Die Entscheidung zur medikamentösen Therapie fällt nach Beurteilung des symptomatischen Schweregrades, der daraus resultierenden Beeinträchtigungen im emotionalen und sozialen Bereich sowie dem zu erwartenden Verlauf. Psychotherapeutische Ansätze, zumeist verhaltenstherapeutisch orientiert, sind insbesondere in depressiven Phasen von großem Nutzen. In manischen Phasen sind psychotherapeutische Methoden aufgrund der mangelnden Einsichtsfähigkeit nur schwer nutzbar. Regelmäßige Psychoedukation, das Erstellen individueller Krisenpläne und die Erarbeitung persönlicher Bewältigungsstrategien unter Einbeziehung der Eltern und anderer wichtiger Bezugspersonen, gehört, auch mit Blick auf die Rückfallprophylaxe, in jeden Behandlungsplan.

## Literatur

- [1] Kraepelin E.: Manic-depressive Insanity and Paranoia. E. & S. Livingstone, Edinburgh 1921.
- [2] Lewinsohn P.M., Klein D.N., Seeley J.R.: Bipolar Disorders in A Community Sample of Older Adolescents - Prevalence, Phenomenology, Comorbidity, and Course. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 34, 454-463 (1995).
- [3] Youngstrom E.A., Duax J.: Evidence-based assessment of pediatric bipolar disorder, part I: Base rate and family history. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 44, 712-717 (2005).
- [4] Jonas B.S., Brody D., Roper M., Narrow W.E.: Prevalence of mood disorders in a national sample of young American adults. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 38, 618-624 (2003).
- [5] Kashani J.H., Beck N.C., Hooper E.W., Fallahi C., Corcoran C.M., Mcallister J.A., Rosenberg T.K., Reid J.C.: Psychiatric-Disorders in A Community Sample of Adolescents. *American Journal of Psychiatry* 144, 584-589 (1987).
- [6] Wozniak J., Biederman J., Kiely K., Ablon J.S., Farone S.V., Mundy E., Mennin D.: Mania-Like Symptoms Suggestive of Childhood-Onset Bipolar Disorder in Clinically Referred Children. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 34, 867-876 (1995).
- [7] Post R.M., Kowatch R.A.: The health care crisis of childhood-onset bipolar illness: Some recommendations for its amelioration. *Journal of Clinical Psychiatry* 67, 115-125 (2006).
- [8] Braun-Scharm H., Bilke O.: Differential diagnosis and pharmacotherapy of juvenile mania - A review. *Psychiatrische Praxis* 33, 40-46 (2006).
- [9] Soutullo C.A., Chang K.D., Diez-Suarez A., Figueroa-Quintana A., Escamilla-Canales I., Rapado-Castro M., Ortuno F.: Bipolar disorder in children and adolescents: international perspective on epidemiology and phenomenology. *Bipolar Disorders*; 7, 497-506 (2005).
- [10] Kutcher S.P., Marton P., Korenblum M.: Relationship Between Psychiatric-Illness and Conduct Disorder in Adolescents. *Canadian Journal of Psychiatry-Revue Canadienne de Psychiatrie* 34, 526-529 (1989).
- [11] Coryell W., Leon A.C., Turvey C., Akiskal H.S., Mueller T., Endicott J.: The significance of psychotic features in manic episodes: a report from the NIMH collaborative study. *Journal of Affective Disorders* 67, 79-88 (2001).
- [12] Shiratsuchi T., Takahashi N., Suzuki T., Abe K.: Depressive episodes of bipolar disorder in early teenage years: changes with increasing age and the significance of IQ. *Journal of Affective Disorders* 58, 161-166 (2000).
- [13] Findling R.L., Gracious B.L., McNamara N.K., Youngstrom E.A., Demeter C.A., Branicky L.A., Calabrese J.R.: Rapid, continuous cycling and psychiatric co-morbidity in pediatric bipolar I disorder. *Bipolar Disorders* 3, 202-210 (2001).
- [14] Geller B., Luby J.: Child and adolescent bipolar disorder: A review of the past 10 years. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 36, 1168-1176 (1997).
- [15] Jones P.M., Berney T.P.: Early Onset Rapid Cycling Bipolar Affective-Disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines* 28, 731-738 (1987).
- [16] Geller B., Zimmerman B., Williams M., Bolhofner K., Craney J.L., DelBello M.P., Soutullo C.A.: Diagnostic characteristics of 93 cases of a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype by gender, puberty and comorbid attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 10, 157-164 (2000).
- [17] Geller B., Zimmerman B., Williams M., Bolhofner K., Craney J.L., DelBello M.P., Soutullo C.: Reliability of the Washington University in St. Louis Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (WASH-U-KSADS) mania and rapid cycling sections. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 40, 450-455 (2001).
- [18] Geller B., Tillman R., Craney J.L., Bolhofner K.: Four-year prospective outcome and natural history of mania in children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *Archives of General Psychiatry* 61, 459-467 (2004).
- [19] Youngstrom E.A., Findling R.L., Calabrese J.R., Gracious B.L., Demeter C., Bedoya D.D., Price M.: Comparing the diagnostic accuracy of six potential screening instruments for bipolar disorder in youths aged 5 to 17 years. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 43, 847-858 (2004).
- [20] Lofthouse N., Fristad M.A.: Psychosocial interventions for children with early-onset bipolar spectrum disorder. *Clinical Child and Family Psychology Review* 7, 71-88 (2004).

- [21] Judd L.L., Akiskal H.S., Schettler P.J., Endicott J., Leon A.C., Solomon D.A., Coryell W., Maser J.D., Keller M.B.: Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders - A prospective, comparative, longitudinal study. *Archives of General Psychiatry* 62, 1322-1330 (2005).
- [22] Rucklidge J.J.: Psychosocial functioning of adolescents with and without paediatric bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* 91, 181-188 (2006).
- [23] Faraone S.V., Biederman J., Mennin D., Wozniak J., Spencer T.: Attention-deficit hyperactivity disorder with bipolar disorder: A familial subtype? *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 36, 1378-1387 (1997).
- [24] Faraone S.V., Biederman J., Wozniak J., Mundy E., Mennin D., O'Donnell D.: Is comorbidity with ADHD a marker for juvenile-onset mania? *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 36, 1046-1055 (1997).
- [25] Biederman J., Wozniak J., Kiely K., Ablon S., Faraone S., Mick E., Mundy E., Kraus I.: Cbcl Clinical-Scales Discriminate Prepubertal Children with Structured Interview-Derived Diagnosis of Mania from Those with Adhd. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 34, 464-471 (1995).
- [26] Hodgins S., Faucher B., Zarac A., Ellenbogen M.: Children of parents with bipolar disorder - A population at high risk for major affective disorders. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America* 11, 533 (2002).
- [27] DelBello M.P., Adler C.M., Strakowski S.M.: The neurophysiology of childhood and adolescent bipolar disorder. *Cns Spectrums* 11, 298-311 (2006).
- [28] Rich B.A., Vinton D.T., Roberson-Nay R., Hommer R.E., Berghorst L.H., McClure E.B., Fromm S.J., Pine D.S., Leibenluft E.: Limbic hyperactivation during processing of neutral facial expressions in children with bipolar disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103, 8900-8905 (2006).
- [29] Kowatch R.A., Suppes T., Carmody T.J., Bucci J.P., Hume J.H., Kromelis M., Emslie G.J., Weinberg W.A., Rush A.J.: Effect size of lithium, divalproex sodium, and carbamazepine in children and adolescents with bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 39, 713-720 (2000).
- [30] Geller B., Cooper T.B., Sun K., Zimmerman B., Frazier J., Williams M., Heath J.: Double-blind and placebo-controlled study of lithium for adolescent bipolar disorders with secondary substance dependency. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 37, 171-178 (1998).
- [31] Strober M., DeAntonio M., Schmidt-Lackner S., Freeman R., Lampert C., Diamond J.: Early childhood attention deficit hyperactivity disorder predicts poorer response to acute lithium therapy in adolescent mania. *Journal of Affective Disorders* 51, 145-151 (1998).
- [32] Kowatch R.A., DelBello M.P.: Pediatric bipolar disorder: Emerging diagnostic and treatment approaches. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America* 15, 73 (2006)
- [33] Wagner K.D., Weller E.B., Carlson G.A., Sachs G., Biederman J., Frazier J.A., Wozniak P., Tracy K., Weller R.A., Bowden C.: An open-label trial of divalproex in children and adolescents with bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 41, 1224-1230 (2002).
- [34] Findling R.L., McNamara N.K., Youngstrom E.A., Stansbrey R., Gracious B.L., Reed M.D., Calabrese J.R.: Double-blind 18-month trial of lithium versus divalproex maintenance treatment in pediatric bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 44, 409-417 (2005).
- [35] Isojarvi J.I.T., Laatikainen T.J., Pakarinen A.J., Juntunen K.T.S., Myllyla V.V.: Polycystic Ovaries and Hyperandrogenism in Women Taking Valproate for Epilepsy. *New England Journal of Medicine* 329, 1383-1388 (1993).
- [36] Ghaemi S.N., Ko J.Y., Katzow J.J.: Oxcarbazepine treatment of refractory bipolar disorder: a retrospective chart review. *Bipolar Disorders* 4, 70-74 (2002).
- [37] Hummel B., Walden J., Stampfer R., Dittmann S., Amann B., Sterr A., Schaefer M., Frye M.A., Grunze H.: Acute antimanic efficacy and safety of oxcarbazepine in an open trial with an on-off-on design. *Bipolar Disorders* 4, 412-417 (2002).
- [38] Wagner K.D., Kowatch R.A., Emslie G.J., Findling R.L., Wilens T.E., McCague K., D'Souza J., Wamil A., Lehman R.B., Berv D., Linden D.: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *American Journal of Psychiatry* 163, 1179-1186 (2006).
- [39] Chang K., Saxena K., Howe M.: An open-label study of lamotrigine adjunct or monotherapy for the treatment of adolescents with bipolar depression. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 45, 298-304 (2006).
- [40] Hamrin V., Bailey K.: Gabapentin and methylphenidate treatment of a preadolescent with attention deficit hyperactivity disorder and bipolar disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 11, 301-309 (2001).
- [41] Del Bello M.P., Kowatch R.A., Warner J., Strakowski S.M.: Topiramate treatment for pediatric bipolar disorder: A retrospective chart review. *Biological Psychiatry* 51, 37 (2002).
- [42] DelBello M.P., Findling R.L., Kushner S., Wang D., Olson W.H., Capece J.A., Fazzino L., Rosenthal N.R.: A pilot controlled trial of topiramate for mania in children and adolescents with bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 44, 539-547 (2005).
- [43] Kowatch R.A., Sethuraman G., Hume J.H., Kromelis M., Weinberg W.A.: Combination pharmacotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *Biological Psychiatry* 53, 978-984 (2003).
- [44] Findling R.L., McNamara N.K., Gracious B.L., Youngstrom E.A., Stansbrey R.J., Reed M.D., Demeter C.A., Branicky L.A., Fisher K.E., Calabrese J.R.: Combination lithium and divalproex sodium in pediatric bipolarity. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 42, 895-901 (2003).
- [45] Findling R.L., McNamara N.K., Stansbrey R., Gracious B.L., Whipkey R.E., Demeter C.A., Reed M.D., Youngstrom E.A., Calabrese J.R.: Combination lithium and divalproex sodium in pediatric bipolar symptom restabilization. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 45, 142-148 (2006).
- [46] Frazier J.A., Meyer M.C., Biederman J., Wozniak J., Wilens T.E., Spencer T.J., Kim G.S., Shapiro S.: Risperidone treatment for juvenile bipolar disorder: A retrospective chart review. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 38, 960-965 (1999).
- [47] Khouzam H.R., El Gabalawi F.: Treatment of bipolar I disorder in an adolescent with olanzapine. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 10, 147-151 (2000).
- [48] Soutullo C.A., Sorter M.T., Foster K.D., McElroy S.L., Keck P.E.: Olanzapine in the treatment of adolescent acute mania: a report of seven cases. *Journal of Affective Disorders* 53, 279-283 (1999).
- [49] Chang K.D., Ketter T.A.: Mood stabilizer augmentation with olanzapine in



- acutely manic children. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 10, 45-49 (2000).
- [50] Frazier J.A., Biederman J., Tohen M., Feldman P.D., Jacobs T.G., Toma V., Rater M.A., Tarazi R.A., Kim G.S., Garfield S.B., Sohma M., Gonzalez-Heydrich J., Risser R.C., Nowlin Z.M.: A prospective open-label treatment trial of olanzapine monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 11, 239-250 (2001).
- [51] DelBello M.P., Schwiers M.L., Rosenberg H.L., Strakowski S.M.: A double-blind, randomized, placebo-controlled study of quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 41, 1216-1223 (2002).
- [52] Ratzoni G., Gothelf D., Brand-Gothelf A., Reidman J., Kikinon L., Gal G., Phillip M., Apter A., Weizman R.: Weight gain associated with olanzapine and risperidone in adolescent patients: A comparative prospective study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 41, 337-343 (2002).
- [53] Biederman J., Mick E., Prince J., Bostic J.Q., Wilens T.E., Spencer T., Wozniak J., Faraone S.V.: Systematic chart review of the pharmacologic treatment of comorbid attention deficit hyperactivity disorder in youth with bipolar disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 9, 247-256 (1999).
- [54] Scheffer R.E., Kowatch R.A., Carmody T., Rush A.J.: Randomized, placebo-controlled trial of mixed amphetamine salts for symptoms of comorbid ADHD in pediatric bipolar disorder after mood stabilization with divalproex sodium. *American Journal of Psychiatry* 162, 58-64 (2005).
- [55] Wozniak J.: Recognizing and managing bipolar disorder in children. *Journal of Clinical Psychiatry* 66, 18-23 (2005).
- [56] Kafantaris V., Coletti D.J., Dicker R., Padula G., Kane J.M.: Adjunctive antipsychotic treatment of adolescents with bipolar psychosis. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 40, 1448-1456 (2001).
- [57] Biederman J., Mick E., Spencer T.J., Wilens T.E., Faraone S.V.: Therapeutic dilemmas in the pharmacotherapy of bipolar depression in the young. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 10, 185-192 (2000).
- [58] Masi G., Toni C., Perugi G., Mucci M., Millepiedi S., Akiskal H.S.: Anxiety disorders in children and adolescents with bipolar disorder: A neglected comorbidity. *Canadian Journal of Psychiatry-Revue Canadienne de Psychiatrie* 46, 797-802 (2001).
- [59] Wagner K.D.: Bipolar disorder and comorbid anxiety disorders in children and adolescents. *Journal of Clinical Psychiatry* 67, 16-20 (2006).
- [60] Laux G.: Anhaltende, manische und bipolare Störungen. In: Möller H.J., Laux G., Kapfhammer H.P.: *Psychiatrie und Psychotherapie*. Springer, Berlin Heidelberg New York. 2000.

PD Dr. Wolfgang Aichhorn  
 Univ.-Klinik für Psychiatrie und  
 Psychotherapie  
 PMU Salzburg  
 Christian-Doppler-Klinik  
 w.aichhorn@salk.at