

Aus der Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik
der Universität Augsburg

Verletzen sich jugendliche Patienten unter einer Medikation mit Benzodiazepinen in einem stationären jugendpsychiatrischen Setting häufiger selbst?

Kumulative Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med.

eingereicht an der

Medizinischen Fakultät der Universität Augsburg

von

Vincent Eggart

München, 06.11.2023



Eidesstattliche Versicherung und Erklärung

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass die vorliegende Dissertation von mir selbständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt wurde. Zudem wurden keine anderen als die angegebenen Quellen verwendet. Außerdem versichere ich, dass die Dissertation keiner anderen Prüfungskommission vorgelegt wurde und ich mich nicht anderweitig einer Doktorprüfung ohne Erfolg unterzogen habe.

München, 06.11.2023

Statutory declaration and statement

I declare that I have authored this thesis independently, that I have not used other than the declared sources/resources. As well I declare that I have not submitted a dissertation without success and not passed the oral exam. The present dissertation (neither the entire dissertation nor parts) has not been presented to another examination board.

München, 06.11.2023

Dissertation eingereicht am: 06.11.2023

Erstgutachter: Herr Prof. Dr. Alkomiet Hasan

Zweitgutachter: Herr Prof. Dr. Dr. Michael Frühwald

Tag der mündlichen Prüfung: 02.08.2024

Inhaltsverzeichnis

1 Publikationen	5
2 Beiträge zu den Publikationen	6
3 Einleitung	7
4 Darstellung der Methodik und Ergebnisse der ersten Publikation	12
5 Darstellung der Methodik und Ergebnisse der zweiten Publikation	14
6 Diskussion	18
7 Zusammenfassungen	21
8 Literaturverzeichnis	23
9 Appendix	27
I Abkürzungsverzeichnis	27
II Abbildungsverzeichnis	28
III Tabellenverzeichnis	28
IV Danksagung	29
V Eigene Veröffentlichungen und Kongressteilnahmen	30

1. Publikationen

Publikation 1

Eggart V, Cordier S, Hasan A, Wagner E. Psychotropic drugs for the treatment of non-suicidal self-injury in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2022;272(8):1559-68. doi: 10.1007/s00406-022-01385-w. Impact factor (2022): 4,7.

Publikation 2

Eggart V, Mortazavi M, Kirchner SK, Keeser D, Brandstetter L, Hasan A, Wagner E. Association of Four Medication Classes and Non-suicidal Self-injury in Adolescents with Affective Disorders - A Retrospective Chart Review. Pharmacopsychiatry. 2023 Sep 18. doi: 10.1055/a-2153-4370. Epub ahead of print. PMID: 37722411. Impact factor (2022): 4,4.

2. Beiträge zu den Publikationen

2.1 Beitrag zur Publikation 1

Der Autor wirkte in der Erstellung des Konzeptes der Publikation und des Suchalgorithmus zur systematischen Literaturrecherche mit. Er beurteilte die detektierten Publikationen auf Titel/Abstract-Ebene und bei positiver Bewertung auf Volltextebene. Der Autor diskutierte die Ergebnisse, erstellte das Manuskript und reichte dieses sowie die gewünschte Revision als korrespondierender Autor bei einem peer-reviewed Journal ein. Alle statistischen Auswertungen wurden gemeinsam mit dem Letztautor der Publikation durchgeführt (Herr Prof. Dr. med. Elias Wagner).

2.2 Beitrag zur Publikation 2

Der Autor erstellte die Forschungshypothese, wirkte in der Erstellung des Konzeptes der Forschungsarbeit mit und stellte einen entsprechenden Ethikantrag (Ethikkommission der medizinischen Fakultät der LMU München (Nr.: 20-0804)). Der Autor erstellte eine Datenbank aus klinischen Routinedaten. Er diskutierte die Ergebnisse, erstellte das Manuskript und die gewünschte Revision für die Einreichung bei einem peer-reviewed Journal. Alle statistischen Analysen wurden gemeinsam mit Zweitautor der o.g. Publikation, Herrn Martin Mortazavi (geteilte Erstautorenschaft), und Herr Prof. Dr. med. Alkomiet Hasan durchgeführt.

3. Einleitung

Nichtsuizidales selbstverletzendes Verhalten (NSSV) ist definiert als eine freiwillige, direkte Zerstörung oder Veränderung des eigenen Körpergewebes ohne suizidale Absicht, die sozial nicht akzeptiert ist, direkt und repetitiv ausgeführt wird sowie meist zu kleineren oder moderaten Schädigungen führt (1). Im Gegensatz dazu ist selbstschädigendes Verhalten (englisch: „self-harm“ (SH)) eine Art übergeordnete Kategorie und summiert neben NSSV auch selbstverletzendes Verhalten in (para-)suizidaler Absicht und damit ebenso Suizidversuche (2). Viele internationale Reviews und Leitlinien beziehen sich auf diese übergeordnete Kategorie des SH (2), obwohl es gute Gründe gibt selbstschädigendes Verhalten bei Jugendlichen hinsichtlich der sich im Hintergrund befindenden Intention (nichtsuizidal vs. suizidal) zu unterscheiden (1). Ein Grund diese Differenzierung vorzunehmen ist die sehr hohe Prävalenz speziell von NSSV im Jugendalter. In der Situation nach NSSV ergibt sich im Vergleich zum Zustand nach einer Selbstschädigung in suizidaler Absicht eine andere akute Gefährdungsbeurteilung und ein entsprechend angepasster Behandlungsalgorithmus (1). Auch dieser Grund führte zu der Entwicklung der deutschen Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) S2k-Leitlinie für NSSV im Jugendalter (1).

NSSV tritt vor allem bei Jugendlichen häufig auf (1). Neuere Studien zeigen eine entsprechend hohe Prävalenz von NSSV (definiert nach den DSM-V-Kriterien (3)) in Allgemeinbevölkerungsstichproben von Jugendlichen (6,7–7,6%), wobei signifikant mehr Mädchen (11,1–11,7 %) als Jungen (2,3–2,9 %) die diagnostischen Kriterien erfüllen (4, 5). Ein Review beziffert die Lebenszeitprävalenz von NSSV auf 6,2% im Kindesalter (Alter <11 Jahre) und zeigt eine Steigerung dieser im Jugendalter (Alter 11-18 Jahre) auf durchschnittlich 18,0% (6). Die Prävalenz von NSSV erreicht dabei in der Mitte der Adoleszenz (etwa 15-16 Jahre) ihren Höhepunkt und nimmt im Anschluss im Rahmen der späten Adoleszenz hin zum Erwachsenenalter kontinuierlich ab (7).

NSSV scheint eine maladaptive Emotionsregulationsstrategie zu sein und tritt in der Adoleszenz daher auch häufig zusammen mit affektiven Störungen auf (8). Dabei zeigen Jugendliche mit selbstverletzendem Verhalten eine deutlich erhöhte psychiatrisch bedingte Hospitalisierungsrate und es wird geschätzt, dass bis zu 70% aller stationär psychiatrisch behandelten jugendlichen Patient:innen NSSV zeigen (9). Diese jugendlichen Patient:innen leiden dabei neben dem NSSV nicht nur unter affektiven

Störungen, insbesondere Depressionen, sondern öfters auch an einer Borderline-Persönlichkeitsstörung (oder Teilaspekten dieser, einer Störung der Emotionsregulation), häufig an einer Angststörung, posttraumatischen Belastungsstörung, an einer Aufmerksamkeitsdefizit und Hyperaktivitätsstörung (ADHS), einem Missbrauch von Drogen oder aber auch an einer Essstörung (1, 10). NSSV ist alleine schon auf Grund seiner hohen Prävalenzzahlen in Allgemeinbevölkerungsstichproben, und vor allem bei stationär psychiatrisch behandelten Jugendlichen, ein sehr bedeutendes klinisches Symptom. Diese Bedeutung wird durch die Tatsache untermauert, dass NSSV bei Jugendlichen nicht nur ein signifikanter Prädiktor für zukünftiges NSSV, sondern auch für Suizidgedanken und Suizidversuche ist (11-14).

Etablierte Risikofaktoren für NSSV bei Jugendlichen sind ein Zustand nach Kindesmissbrauch oder -misshandlung, getrennt lebende Eltern, ein Elternteil mit einer psychischen Erkrankung in der eigenen Biographie, Arbeitslosigkeit, (chronische) somatische Beschwerden, das Vorhandensein von affektiven Störungen, Aggressionen, Angstzuständen, einer Alexithymie, sowie geringes Selbstvertrauen, intensive Gefühle der Verzweiflung und dissoziative Zustände (1). Dabei scheinen insbesondere frühe Erfahrungen von Misshandlungen in der Kindheit und andere negative Erfahrungen in diesem Alter wie Beziehungsprobleme, Mobbing oder eine emotionale Dysregulation mit Selbstverletzungen (und damit auch NSSV) im Jugendalter zu korrelieren (15). Dazu passend ist die Feststellung, dass Jugendliche und junge Erwachsene mit schweren depressiven Symptomen und NSSV mehr o.g. Belastungen in ihrer Kindheit erfahren haben als Jugendliche und junge Erwachsene allein mit einer schweren depressiven Störung (16, 17).

Es gibt unterschiedliche psychologische Modelle welche NSSV erklären, die sowohl die Motive von, als auch die Einflussfaktoren auf NSSV beleuchten und damit auch Ansatzpunkte für psychotherapeutische Behandlungsmöglichkeiten ergeben. Eines der am besten untersuchten und am weitesten verbreiteten Modelle ist das von Nock und Prinstein (18, 19), welches als das „Vier-Faktoren-Modell“ des NSSV bekannt ist (1). Dieses zeigt jeweils positive und negative Aspekte der inter- und intrapersonellen Konsequenzen von NSSV auf und ist demnach klar verhaltenstherapeutisch orientiert (18, 19). Am häufigsten benennen Personen, welche NSSV zeigen, als Ursache für ihr Verhalten intrapersonale Konsequenzen (66–81%), und nutzen NSSV dabei primär als

Strategie zur Emotionsregulation negativer Gefühle (63–78%) (20). Zwischenmenschliche Funktionen (z. B. das Ausdrücken bzw. das Sichtbarmachen von innerer Not) ist auch relevant, wird jedoch deutlich seltener berichtet (33–56%) (20).

Diese kurze Übersicht zeigt, dass es ausreichend Evidenz hinsichtlich der Häufigkeit von und der Risikofaktoren für NSSV gibt. Es existieren jedoch nur wenige wissenschaftliche Arbeiten, welche die Behandlungsmöglichkeiten von NSSV (und SH) insbesondere bei Kindern und Jugendlichen untersuchen (1, 21). Das neueste Cochrane-Review zu SH (einschließlich NSSV) bei Jugendlichen beschreibt eine geringe Qualität der vorhandenen Evidenz zur Wirksamkeit psychosozialer (individueller oder gruppenbasierter) Interventionen (2). Die untersuchten Jugendlichen waren dabei meist an einer schweren Depression erkrankt. Das Review benennt vier randomisierte kontrollierte Studien (RCTs), welche die dialektisch behaviorale Therapie für Jugendliche (DBT-A) untersuchen. Die DBT-A stellt in dem o.g. Review die einzige Intervention dar, welche nachweislich zu einer statistisch signifikanten Reduktion der Frequenz von selbstverletzendem Verhalten im Vergleich zu einer Standardbehandlung, einer verbesserten Regelversorgung oder einer alternativen Psychotherapie, geführt hat. Damit kann die DBT-A als psychotherapeutische Behandlungsmethode der Wahl zur spezifischen Behandlung von NSSV bei Jugendlichen genannt werden (2). Neurobiologisch konnten bei Personen mit NSSV Veränderungen im Bereich der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, Funktionsstörungen in der serotonergen und dopaminergen Neurotransmission und Veränderungen im endogenen Opioidsystem gezeigt werden (22, 23). In der Theorie bedeutet dies, dass auch eine Vielzahl von potentiellen Targets für psychopharmakologische Behandlungen bekannt sind. In den aktuellen Reviews und Leitlinien (NSSV und SH) wird hingegen beschrieben, dass es keine Studien gibt, welche eine psychopharmakologische Behandlung von NSSV bei Jugendlichen untersuchen (1, 2, 21, 24). Umso bemerkenswerter ist die Feststellung, dass stationär-psychiatrisch behandelte jugendliche Patient:innen, welche wie oben schon benannt bis zu 70 % NSSV zeigen (9), sehr häufig mit Psychopharmaka behandelt werden (25), obwohl der Einfluss von Psychopharmaka auf NSSV nicht ausreichend sicher untersucht ist. Insbesondere in Bezug auf die Substanzklasse der selektiven Serotonin Wiederaufnahmehemmer (SSRI's) wird jedoch schon seit vielen Jahren kontrovers über eine Zunahme von selbstschädigendem Verhalten (SH, inklusive NSSV) bei Jugendlichen diskutiert. Eine entsprechende Metaanalyse der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) hat eine Zunahme von

selbstschädigenden Gedanken und Impulsen gezeigt, die in der Folge im Jahr 2004 zu einer „Black-Box-Warnung“ geführt hat (26), welche in einem Bericht der FDA aus dem Jahr 2018 erneuert wurde und in veränderter Form auch aktuell noch weiter besteht (27).

Noch häufiger als Antidepressiva werden in der klinischen Praxis im Kindes- und Jugendalter Hypnotika, Sedativa bzw. Benzodiazepine verschrieben (28). Eine große schwedische Registerstudie zeigte, dass 30% der Verschreibungen von Benzodiazepinen bei Kindern und Jugendlichen für einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten erfolgten. In 2,6% der Fälle erfolgte eine Verschreibung von „hohen Dosen“, was als Anhalt für eine beginnende Abhängigkeit gesehen werden kann (29). Wie oben schon benannt, stellt eine psychische Erkrankung ein Hauptrisikofaktor für NSSV im Jugendalter dar (30, 31). Bei diesen Jugendlichen bestehen ebenfalls häufig suizidale Krisen (32). Zur Medikation bei suizidalen Krisen im Jugendalter wird laut aktueller deutscher AWMF S2k-Leitlinie Suizidalität im Kindes- und Jugendalter u.a. der Einsatz von Benzodiazepinen als Bedarfsmedikation beschrieben (32). Gleichzeitig wird in der aktuellen deutschen AWMF S2k-Leitlinie für NSSV der Einsatz von Benzodiazepinen nicht empfohlen (1), da eine einzelne Studie bei einer kleinen Kohorte von Jugendlichen (N=10) eine Zunahme von NSSV unter einer Medikation mit Benzodiazepinen gezeigt hat (33). Darüber hinaus deuten weitere einzelne, teils ältere Fallberichte ebenfalls auf eine mögliche Desinhibition der Verhaltenssteuerung von Kindern und Jugendlichen unter Benzodiazepineinnahme hin (34-36). Eine weitere Evidenz für diese Empfehlung ist dem Autor jedoch nicht bekannt. Eine pathophysiologische Erklärung für eine Zunahme von NSSV unter einer Medikation mit Benzodiazepinen könnte eine dadurch bedingte neuronale Desinhibition sein (37-40). Blickt man auf die Evidenz bei Erwachsenen, beschreiben einzelne Studien eine Zunahme von NSSV unter Benzodiazepineinnahme (v.a. Lorazepam) (41). Andere Studien zeigen hingegen keine Zunahme von impulsiven Verhaltensweisen unter Benzodiazepineinnahme (42).

In der vorliegenden Arbeit wurde daher zunächst die aktuell vorhandene Evidenz über den Einfluss von Psychopharmaka, insbesondere auch Benzodiazepinen, auf NSSV im Jugendalter im Rahmen einer Übersichtsarbeit zusammengetragen sowie soweit möglich mit einer Metaanalyse quantitativ evaluiert und in einem Peer-Review-Verfahren in einem internationalen Fachjournal veröffentlicht (43). Im Anschluss wurde der Zusammenhang zwischen einer Medikation mit Benzodiazepinen (und anderer Psychopharmaka) und NSSV im stationären jugendpsychiatrischen Setting an einer

größeren Stichprobe von Jugendlichen retrospektiv untersucht und die Ergebnisse ebenfalls in einem Peer-Review-Verfahren in einem weiteren internationalen Fachjournal veröffentlicht (44).

Die hier vorgelegte Promotion hat damit eine hohe Relevanz für die tägliche klinische Arbeit in der Kinder- und Jugendpsychiatrie sowie für die Weiterentwicklung der oben genannten, in der Zusammenschau inkonsistenten Leitlinien über akute Suizidalität und NSSV im Kindes- und Jugendalter (1, 32). Prospektive oder kontrollierte Studien zum Einfluss von Benzodiazepinen auf NSSV im Kindes- und Jugendalter wurden in der systematischen Literaturrecherche nicht detektiert. Die Feststellung, dass im Kindes- und Jugendalter ein Suizidversuch durch vorangehendes NSSV im selben Maße wie durch einen vorangehenden Suizidversuch vorhergesagt wird (12), unterstreicht die hohe klinische Relevanz der Fragestellung.

Die darauf aufbauende primäre Hypothese lautet:

Basierend auf der bisherigen Evidenz, dem pathophysiologischen Modell sowie der klinischen Erfahrung wird angenommen, dass es unter der Einnahme von Benzodiazepinen zu einer statistisch signifikanten Häufung von NSSV bei stationär psychiatrisch behandelten Jugendlichen gekommen ist.

Zur Prüfung dieser Hypothese kommen verschiedene Methoden der evidenzbasierten Medizin zur Anwendung: systematische Literaturrecherche, quantitative Analyse der detektierten Studien (aggregierte Evidenz mit einer Meta-Analyse) und eine retrospektive Analyse klinischer Daten in einem Bereich in dem randomisierte-kontrollierte Studien bisher nicht zur Anwendung gekommen sind.

4. Darstellung der Methodik und Ergebnisse der ersten Publikation (43)

Es wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken PubMed, Embase and PsycInfo durchgeführt (Suchzeitraum 01/1970 bis 04/10/2020). Folgender Suchalgorithmus wurde dabei verwendet: "Self injur* OR self harm* AND children OR adolescent* OR young* AND benzodiazepin* OR tranquil* OR antidepress* OR SSRI* OR antipsychotic* OR neuroleptic* OR mood stabil* OR anticonvuls* OR stimulan* OR opioid receptor antagonist* OR psychopharm*". Alle dadurch identifizierten Treffer (N=2227) wurden vom Autor auf Titel/Abstract Ebene auf ihre Eignung anhand der Einschlusskriterien (siehe unten) hin überprüft. Dieser Prozess wurde zusätzlich von einer weiteren Person durchgeführt. Die Publikationen, welche als potentiell einschlussfähig angesehen wurden (N=144), wurden vom Autor und davon unabhängig von einer weiteren Person auf Volltextebene erneut auf ihre Eignung hin überprüft.

Es wurden alle Publikationen eingeschlossen, welche Informationen über die Häufigkeit von NSSV bei Kindern und Jugendlichen, die mit Psychopharmaka behandelt wurden, im Rahmen von Beobachtungsstudien oder randomisierten kontrollierten Studien (RCT) oder nicht-randomisierten kontrollierten Studien berichteten. Studien wurden dann eingeschlossen, wenn sie die Häufigkeit von NSSV bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) zwischen Jugendlichen mit und ohne einer Psychopharmakotherapie oder zwischen zwei verschiedenen Psychopharmakotherapien oder im Vergleich eines Psychopharmakon zu Placebo berichteten. Die Häufigkeit des berichteten NSSV wurde als primärer Endpunkt definiert. Ausgeschlossen wurden Publikationen, die Personen mit tiefgreifenden Entwicklungsstörungen oder geistiger Behinderung oder mit psychotischen Störungen untersuchten (orientiert an den Diagnoserichtlinien von NSSV des DSM-V (3)). Auch Studien ohne eine Kontrollgruppe oder mit Proband:innen im Alter von 18 Jahren oder älter wurden ausgeschlossen.

Im Rahmen einer quantitativen Auswertung wurden Studien gesammelt, welche eine identische Substanzklasse von Psychopharmaka untersuchten und in eine Metaanalyse einbezogen. Diese Studien wurden anhand der Evidenzbewertung des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) bewertet (45). Die Metaanalyse wurde mit RevMan (Version 5.4) (46) durchgeführt. Das relative Risiko (RR) wurde als Effektstärke für den primären Endpunkt definiert. Die Heterogenität wurde anhand der I²-Statistik bewertet. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha < 0,05$ festgelegt.

Wie oben bereits erwähnt wurden 2227 Artikel über die Literaturrecherche identifiziert. Zwei zusätzliche Artikel wurden durch die manuelle Recherche aktueller

Übersichtsarbeiten identifiziert (47, 48). Nach der Entfernung von Duplikaten wurden 1737 Publikationen auf Abstract-Ebene vom Erstautor beurteilt. Davon wurden 144 Publikationen anhand der definierten Einschlusskriterien als potentiell geeignet eingeschätzt und entsprechend auf Volltextebene begutachtet. Von diesen wurden 137 Publikationen ausgeschlossen. Somit wurden sieben Publikationen (33) (47-52) in die Übersichtsarbeit aufgenommen und qualitativ bewertet. Von diesen sieben Studien untersuchten vier RCTs (33, 48, 50, 51) selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs) als einheitliche Substanzklasse. Daher wurden diese vier Studien mit einer Gesamtpopulation von N = 1193 untersuchten Proband:innen in eine quantitative Analyse (Metaanalyse) eingeschlossen. Diese Analyse zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied in den NSSV-Raten zwischen den beiden Gruppen (Behandlung mit SSRI gegenüber keiner Behandlung oder Behandlung mit Placebo oder Behandlung einem anderen Antidepressivum (Relatives Risiko (RR) = 1,07, 95% Konfidenzintervall (KI) 0,60 bis 1,91, p=0,82)). Die Heterogenität zwischen den Studien war gering ($I^2=12\%$). In einer Sensitivitätsanalyse, bei der spezifisch nur solche Studien eingeschlossen wurden, welche eine Behandlung mit einem SSRI gegenüber der Behandlung mit einem Placebo hinsichtlich des Unterschieds in den NSSV-Raten vergleicht, blieb der Unterschied nicht signifikant (RR = 1,10, 95% KI 0,50 bis 2,45, p = 0,81).

5. Darstellung der Methodik und Ergebnisse der zweiten Publikation (44)

Es wurde eine monozentrische, anonymisierte, retrospektive Datenauswertung von bereits bestehenden klinischen Routinedaten aus Patientenakten des kbo-Heckscher-Klinikums gGmbH, Abteilung Rottmannshöhe, einem kommunalen kinder- und jugendpsychiatrischen Krankenhaus mit Versorgungsauftrag, durchgeführt.

Ethikvotum:

Diese Studie wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München positiv bewertet (Nr.: 20-0804).

Es wurden alle stationären Patient:innen in diese Studie eingeschlossen, welche zwischen dem 01.01.2015 und dem 31.07.2020 aus der stationären Behandlung des kbo-Heckscher Klinikum, Abteilung Rottmannshöhe, entlassen wurden (N=1140). Patient:innen, die zwar in o.g. Zeitraum aus der stationären Behandlung entlassen worden waren, innerhalb dieser einen Suizidversuch (N=8) oder einen Suizid (N=1) unternommen hatten, wurden von den Analysen ausgeschlossen. Vom Erstautor wurden alle Patientenakten, welche o.g. Einschlusskriterien erfüllen, händisch und digital anhand vorher festgelegter Parameter ausgewertet und relevante Informationen in eine Datenbank in Microsoft-Excel extrahiert. Um die Reliabilität der Datenextraktion zu überprüfen, wurden die Daten anteilig von einer weiteren Person unabhängig davon extrahiert und in der Folge verglichen. Vor der Fertigstellung der Datenbank und der Auswertung der Daten wurden diese anonymisiert. Es wurden relevante demografische (Alter, Geschlecht) und diagnostische Informationen (d. h. Haupt- und erste Nebendiagnose) extrahiert. Darüber hinaus wurde die Behandlungsdauer als Ganzes in Tagen sowie unterteilt in die Anzahl an Tagen, an denen die einzelnen Patienten mit jeweils einem fest angesetzten Psychopharmakon (Benzodiazepine, Antidepressiva, nieder- und hochpotente Antipsychotika, dies definiert nach der Eigenschaft den Dopamin-2-Rezeptor zu blockieren (53)) oder ohne fest angesetztes Psychopharmakon behandelt wurden, ausgelesen. Ergänzend wurden sofern vorhanden psychosoziale Risikofaktoren für NSSV extrahiert. Information über NSSV (das Auftreten von NSSV während der Behandlung ja/nein, die Anzahl während der gesamten Behandlungsdauer und die Anzahl pro Behandlungszeitraum mit einem der vier oben beschriebenen oder ohne fest angesetztem Psychopharmakon) wurde ebenfalls aus den medizinischen

Unterlagen extrahiert (Fieberkurve, Dokumentationsblatt über körperliche Untersuchung und der Körpervisite). Die wöchentlichen körperlichen Untersuchungsbefunde im Rahmen der Körpervisite (Sichtbefundung des Integument, zusammen mit einer Befragung über stattgefundenes NSSV) zur Detektion von NSSV wurden bei entsprechendem Risikoprofil routinemäßig durch zwei gleichgeschlechtliche Mitarbeiter:innen des Pflege- und Erziehungsdienstes der Abteilung durchgeführt und NSSV damit entsprechend valide dokumentiert.

Gemischte Modelle (mixed models) wurden verwendet, um den Einfluss verschiedener Klassen von Psychopharmaka auf die Häufigkeit von NSSV zu untersuchen. Diese Analyse vergleicht NSSV zwischen verschiedenen Behandlungszeiträumen (in Tagen) mit unterschiedlichen Medikationsbedingungen. Es wurden hierfür fünf verschiedene Medikationsbedingungen definiert: 1) keine Medikation; Alle anderen vier Kategorien (2 – 5) wurden mit dieser Bedingung verglichen. Zeiträume der Behandlung mit 2) Benzodiazepinen (N = 42), 3) Antidepressiva / selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs; N = 351), 4) niederpotenten Antipsychotika (N = 122) oder 5) hochpotenten Antipsychotika (N = 88). NSSV war die Ergebnisvariable, operationalisiert als die relative Häufigkeit von NSSV während einer der oben beschriebenen Medikationsbedingung. Dies wurde mittels Division der Anzahl der NSSV's durch die Länge des Zeitraums (Anzahl der Tage) berechnet. Der Schwellenwert für das statistische Signifikanzniveau wurde auf einen p-Wert <0,05 festgelegt. Für die statistische Auswertung wurde die graphische Benutzeroberfläche von „Rstudio“ und die Programmiersprache „R“ verwendet.

Ergebnisse: Die Stichprobe (N = 1140, davon 828 weiblich und 312 männlich, Durchschnittsalter 15,34 Jahre, SA = 1,27) charakterisiert sich unter anderem durch einen sehr hohen Anteil von Jugendlichen (38,3%, N = 437/1140) bei welchen mindestens ein Elternteil unter einer psychischen Erkrankung leidet und sogar einen Mehrheitsanteil von 50,4% (N = 574/1140) von Jugendlichen, die vor der stationären Behandlung NSSV zeigten. Insgesamt wurde während der stationären Behandlung bei knapp ein Drittel der Patient:innen NSSV (31,9%, N = 364/1140) dokumentiert. Fast die Hälfte der Patient:innen, die vor der Behandlung NSSV zeigten, wiesen während der stationären Behandlung kein NSSV auf (46,2%, N = 265/574). Wenige begannen während der stationären Behandlung mit NSSV (4,8%, N = 55/1140). Für die Analysen wurde die Kohorte in Jugendliche mit primär affektiven Erkrankungen (N = 715), welche fast ausschließlich Depressionen waren (N = 662), und nicht-affektiven Erkrankungen (N = 425) unterteilt.

Bei den Patient:innen der Stichprobe mit einer depressiven Störung als Hauptdiagnose waren Behandlungszeiträume ohne Medikation im Vergleich zu Behandlungszeiträumen mit jeweils einer der vier Medikationsklassen mit signifikant weniger NSSV/Tag assoziiert (Benzodiazepine $p < 10^{-8}$, Antidepressiva/SSRIs $p = 0,0004$, hochpotente Antipsychotika $p = 0,0009$, niedrigpotente Antipsychotika $p < 10^{-4}$). Unter den Kovariaten war vor allem das Auftreten von NSSV bereits vor der stationären Behandlung (in allen Modellen) signifikant mit dem Auftreten von NSSV ($p < 10^{-4}$) während der Behandlung assoziiert. Auch die absolute Länge des Krankenhausaufenthalts in Tagen zeigte eine tendenzielle Assoziation mit dem Auftreten von NSSV ($p < 0,06$).

Zu der Überprüfung, ob die Assoziation zwischen NSSV und den verschiedenen Medikamentenklassen durch die Variable Alter moduliert wurde, ist das mediane Alter der Jugendlichen der Stichprobe mit primär affektiven Erkrankungen (= 15 Jahre alt) verwendet worden, um zwei Untergruppen mit Patient:innen in der frühen (≤ 15 Jahre alt, $N = 375$, mittleres Alter = $14,4 \pm 0,04$) und mittleren Adoleszenz (> 15 Jahre alt, $N = 340$, mittleres Alter = $16,45 \pm 0,03$) zu bilden. Die Behandlungszeiträume ohne Medikation waren im Vergleich zu Behandlungszeiträumen mit Antidepressiva/SSRIs und hochpotenten Antipsychotika sowohl in der Gruppe der frühen als auch in der mittleren Adoleszenz mit signifikant weniger NSSV assoziiert ($p < 0,03$). Signifikant weniger NSSV/Tag zeigte sich im Vergleich der Behandlungszeiträume ohne Psychopharmakon zu den Behandlungszeiträumen mit einer Medikation mit Benzodiazepinen ($p < 10^{-7}$) und niederpotente Antipsychotika ($p < 10^{-5}$) nur in der Gruppe der frühen, nicht aber in der Gruppe der mittleren Adoleszenz.

Bei der Hochrisikogruppe der Jugendlichen mit affektiver Störung als Hauptdiagnose und einer selbst berichteten Vorgeschichte eines Missbrauchs ($N = 160$) trat in den Behandlungszeiträumen ohne Medikation signifikant weniger NSSV auf als in Behandlungszeiträumen mit einer Medikation mit Benzodiazepinen ($p < 10^{-8}$), Antidepressiva/SSRIs ($p = 0,03$) und niederpotenten Antipsychotika ($p = 0,002$). NSSV war vergleichbar häufig in Behandlungszeiträumen ohne Psychopharmaka Festmedikation und den Behandlungszeiträumen mit einer Medikation von hochpotenten Antipsychotika ($p = 0,27$).

Innerhalb der Stichprobe der Jugendlichen ohne affektive Störungen als Hauptdiagnose war NSSV in den Behandlungszeiträumen ohne Medikation ($0,0 \pm 0,0$ NSSV/Tag) signifikant seltener als in den Behandlungszeiträumen mit einer Behandlung mit Benzodiazepinen ($0,03 \pm 0,02$ NSSV/Tag, $p = 0,005$), aber auch mit Antidepressiva/SSRIs ($0,01 \pm 0,0$ NSSV/Tag, $p = 0,01$). NSSV war in der Häufigkeit in

den Behandlungszeiträumen ohne Medikation vergleichbar mit den Behandlungszeiträumen mit einer Behandlung mit hochpotenten ($0,01 \pm 0$ NSSV/Tag, $p = 0,89$) und niederpotenten Antipsychotika ($0,01 \pm 0$ NSSV/Tag, $p = 0,53$). Es zeigte sich, dass auch in dieser Untergruppe das Auftreten von NSSV vor der Behandlung signifikant mit dem Auftreten von NSSV während der Behandlung assoziiert war ($p < 10^{-5}$).

6. Diskussion

Das Ziel dieser Promotion war es, die Hypothese zu prüfen, dass es bei stationär psychiatrisch behandelten Jugendlichen unter der Einnahme von Benzodiazepinen zu einer statistisch signifikanten Häufung von NSSV gekommen ist. Hierzu werden zwei Publikationen in meiner Erstautorenschaft vorgelegt.

Durch die systematische Literaturrecherche und Metaanalyse, welche in Form eines „systematischen Reviews“ veröffentlicht wurde (Publikation 1 (43)) konnte keine neue Evidenz gefunden werden die oben genannte Hypothese untersucht. Die einzige dazu veröffentlichte Studie ist die von Brent und Kollegen (33), die bei einer kleinen Kohorte von Jugendlichen (N=10), in einer sekundären Auswertung, eine Zunahme von NSSV unter einer Medikation mit Benzodiazepinen gezeigt hat. Alleinig diese Empfehlung hatte bisher zu der Empfehlung in den AWMF S2k-Leitlinien für NSSV im Jugendalter geführt, bei dieser Gruppe von Jugendlichen Benzodiazepine nicht einzusetzen, auch nicht als Bedarfsmedikation (1). Herauszustellen ist die Tatsache, dass es trotz der Häufigkeit des Einsatzes von Benzodiazepinen im Jugendalter (28) und der hohen Prävalenz von NSSV in dieser Altersgruppe (6) keine Studien gibt, welche den Einfluss von Benzodiazepinen auf NSSV untersuchen. Auch für den Einfluss von anderen Psychopharmaka auf NSSV wurde nur eine sehr begrenzte Evidenz gefunden (sechs Studien). Vier RCT's untersuchten dabei eine gemeinsame Substanzklasse, die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs) mit einer Gesamtpopulation von N = 1193 Patient:innen. Die daraufhin durchgeführte Metaanalyse dieser Studien fand keinen Zusammenhang zwischen einer Behandlung mit einem SSRI und NSSV im Jugendalter (43), was die oben beschriebene „Black Box Warning“ der FDA (26) nicht unterstützt, welche eine Erhöhung des Risikos von selbstschädigenden Verhaltensweisen bei Jugendlichen unter einer Medikation mit einem SSRI formuliert.

Hingegen wurde das Ergebnis der Studie von Brent und Kollegen (33) in der durchgeführten retrospektiven Auswertung von Patientenakten auch unter Berücksichtigung wichtiger Kovariaten bestätigt, da sich eine klare Assoziation zwischen Behandlungstagen mit einer Festmedikation mit einem Benzodiazepin und NSSV bei stationär behandelten Jugendlichen mit affektiven Erkrankungen, aber auch mit einer anderen psychischen Erkrankung als Erstdiagnose, sowie für die Risikogruppe der Jugendlichen mit Angabe eines Missbrauchs in der Vergangenheit zeigte. Bei den Jugendlichen mit affektiven Erkrankungen zeigte sich dieser Zusammenhang für die

Gruppe der Jugendlichen unter 16 Jahre, nicht aber für die Gruppe der Jugendlichen zwischen 16 und 18 Jahren. Betrachtet man dieses Ergebnis singular, unterstützt dies nicht nur das Ergebnis der Studie von Brent und Kollegen (33) sondern damit auch die einleitend formulierte Hypothese des Autors. Hierbei scheint vor allen Dingen bei Jugendlichen unter 16 Jahren eine Medikation mit Benzodiazepinen mit einer Häufung von NSSV assoziiert zu sein. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass Jugendliche in der frühen Adoleszenz per se eine erhöhte Impulsivität zeigen (54), welche diese Gruppe auch anfälliger für NSSV macht (55). Benzodiazepine mit ihrer postulierten neuronalen Desinhibition (37-40) könnten wiederum genau diese fehlende Steuerungsfähigkeit von Impulsen innerhalb dieser Altersgruppe noch weiter verstärken und damit zu einer erhöhten Vulnerabilität für NSSV führen.

Es muss jedoch festgestellt und als Limitation betrachtet werden, dass für die untersuchte Gruppe von stationär psychiatrisch-psychotherapeutisch behandelten Jugendlichen mit einer affektiven Erkrankung auch alle anderen untersuchten Psychopharmaka (SSRI's, hoch- und niederpote Antipsychotika) mit einer statistisch signifikanten Häufung von NSSV assoziiert waren. Dies lässt einen kausalen Zusammenhang dieser Assoziationen eher unwahrscheinlich erscheinen, da die untersuchten Psychopharmaka auf unterschiedlichsten neurobiologischen Wirkmechanismen aufgebaut sind (53). Auch war die absolute Länge des stationären Aufenthaltes sowie das Vorhandensein von NSSV vor der stationären Behandlung jeweils positiv mit der Frequenz von NSSV während der Behandlung assoziiert. Dies alles lässt vermuten, dass NSSV bei Jugendlichen auf einen ausgeprägteren Schweregrad ein und derselben ICD-10 Diagnose hindeutet und es daher wahrscheinlicher macht, dass diese Jugendlichen mit einem Psychopharmakon behandelt werden. Auch ist die Größe der Stichprobe von Jugendlichen mit einer Festmedikation mit Benzodiazepinen (N = 42) bei gleichzeitig vielen anderen Parametern in dem gemischten Regressionsmodell (N = 8) unzureichend. Zusammen mit dem retrospektiven Studiendesign sind dies weitere Limitationen dieser Arbeit und erschweren die Interpretation der Ergebnisse.

Da die Daten jedoch eine erhöhte Wahrscheinlichkeit von NSSV bei stationär behandelten Jugendlichen in Zeiten mit einer Psychopharmakotherapie anzeigen, sollten Benzodiazepine, aber auch Psychopharmaka im Allgemeinen, diesen Ergebnissen folgend, am besten unter engmaschiger ärztlicher Kontrolle bei Jugendliche

verabreicht werden, welche weitere Risikofaktoren für NSSV haben. Dies trifft insbesondere für Jugendliche unter 16 Jahren und für Jugendliche mit affektiven Störungen zu. Die Ergebnisse geben zudem keine Anhaltspunkte für eine wirksame medikamentöse Behandlungsoption von NSSV bei Jugendlichen, wobei vor allem hochpotente Antipsychotika diesbezüglich weiter untersucht werden sollten, da es in der Stichprobe von Jugendlichen ohne affektive Störung, in der Gruppe der Jugendlichen zwischen 16-18 Jahren und in der Gruppe der Jugendlichen mit affektiver Störung als Hauptdiagnose und einem Missbrauch in der Vergangenheit zumindest zu keiner Zunahme von NSSV in den Zeiten mit einer Festmedikation mit eben dieser Klasse der hochpotenten Antipsychotika kam. Dies muss vor dem Hintergrund bewertet werden dass, wie oben beschrieben, möglicherweise generell ein erhöhtes Risiko für NSSV in der Gruppe der psychopharmakologisch behandelten Jugendlichen besteht.

Letztendlich bleibt festzustellen, dass NSSV eine Verhaltensstörung ist, welche durch multiple (auch akute) psychosoziale Faktoren moderiert und beeinflusst wird (18, 19) und daher wahrscheinlich nur bedingt positiv durch Psychopharmaka beeinflusst werden kann. Der Einfluss von Psychopharmaka, insbesondere auch von Benzodiazepinen, auf diese Verhaltensstörung kann unter Berücksichtigung dieser Tatsache wahrscheinlich auch zukünftig nur schwer untersucht werden. Bezogen auf die Weiterentwicklung der oben genannten AWMF S2k-Leitlinie über NSSV bei Jugendlichen könnten die Ergebnisse dieser Promotion jedoch bedeuten, dass die darin ausgesprochene Empfehlung, Benzodiazepine nicht als Bedarfsmedikation bei Jugendlichen mit Anspannungszuständen und NSSV einzusetzen, auf die Altersgruppe der unter 16-jährigen spezifiziert wird. Gleichzeitig könnte diese Empfehlung für Jugendliche unter 16 Jahren mit affektiven Störungen auch auf niederpotente Antipsychotika erweitert werden. Im Gesamten könnte darauf hingewiesen werden, dass alle Psychopharmaka bei Jugendlichen mit affektiven Störungen und NSSV nur unter engmaschiger ärztlicher Kontrolle verabreicht werden sollten.

Die oben formulierte Hypothese, dass es bei stationär behandelten Jugendlichen unter der Einnahme von Benzodiazepinen zu einer statistisch signifikanten Häufung von NSSV gekommen ist wurde bestätigt. Auf Grund der aufgeführten vielseitigen Limitationen kann daraus jedoch keine kausale oder gar inhaltliche Schlussfolgerung abgeleitet werden. Der Einfluss von Benzodiazepinen auf NSSV konnte daher durch diese Arbeit nicht geklärt werden. Um diese Frage weiter zu beantworten bedarf es Studien mit größeren Stichproben und prospektivem Studiendesign.

7. Zusammenfassung

Hintergrund: Nichtsuizidales selbstverletzendes Verhalten (NSSV) ist die freiwillige, direkte Zerstörung oder Veränderung des eigenen Körpergewebes ohne suizidale Absicht. NSSV tritt häufig bei Jugendlichen mit einer psychiatrischen Erkrankung auf. Diese Jugendliche werden psychopharmakologisch regelhaft mit Benzodiazepinen behandelt. Die Evidenz und die Risiko-Nutzen-Bewertung für solche Strategien sind jedoch begrenzt. Darauf aufbauend untersucht diese Promotion die Fragestellung, ob es unter der Einnahme von Benzodiazepinen zu einer statistisch signifikanten Häufung von NSSV bei stationär behandelten Jugendlichen gekommen ist.

Methoden: Zunächst wurden nach systematischer Literaturrecherche ein Review und eine Metaanalyse über den Einfluss von Psychopharmaka auf NSSV bei Jugendlichen durchgeführt und veröffentlicht. Eingeschlossen wurden Beobachtungsstudien oder randomisierte kontrollierte Studien (RCT) oder nicht-randomisierte kontrollierte Studien. N=7 Studien wurden qualitativ beurteilt und davon N=4 Studien (Fallzahl: N=1193) in die Metaanalyse eingeschlossen. Darüber hinaus wurde eine retrospektive Übersichtsarbeit aus klinischen Routinedaten einer großen Kohorte (N=1140) von stationär behandelten Jugendlichen mit psychiatrischen Erkrankungen (mittleres Alter = $15,3 \pm 1,3$ Jahre; 72,6% weiblich) durchgeführt und veröffentlicht. In vier separaten gemischten Regressionsmodellen wurde die Häufigkeit von NSSV zwischen Behandlungsperioden ohne Medikation und vier Medikamentenkategorien (Benzodiazepine, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs), hoch- und niederpote Antipsychotika) untersucht.

Ergebnisse: Es wurde gezeigt, dass nur eine geringe Evidenz für den Einfluss von Psychopharmaka auf NSSV bei Kindern und Jugendlichen besteht (N=7 Studien). Die retrospektive Datenauswertung ergab u.a. für Jugendliche mit einer affektiven Störung als Hauptdiagnose für die Behandlungszeiträume mit einer Festmedikation mit Benzodiazepinen signifikant mehr NSSV/Tag ($p < 10^{-8}$). Dies traf ebenfalls auf die drei anderen untersuchten Medikationskategorien zu.

Schlussfolgerungen: Es existiert wenig Evidenz über den Einfluss einer Behandlung mit Benzodiazepinen auf die Frequenz von NSSV bei Jugendlichen. In der Untersuchung korrelierte NSSV mit einer Behandlung mit Benzodiazepinen. Aufgrund der Assoziation der weiterer Psychopharmaka mit NSSV und des retrospektiven Designs der Studie bleibt es jedoch unklar, inwieweit Benzodiazepine die Häufigkeit von NSSV bei stationär behandelten Jugendlichen tatsächlich verändern.

Summary

Background: Non-suicidal self-injurious behavior (NSSI) is the voluntary, direct destruction or alteration of one's own body tissue without suicidal intent. NSSI often occurs in adolescents with psychiatric disorders. These adolescents are regularly treated psychopharmacologically with benzodiazepines. However, the evidence and the risk-benefit evaluation for such strategies is limited. Based on this, this study examines the question of whether there is a statistically significant accumulation of NSSI in hospitalized adolescents taking benzodiazepines.

Methods: First, after a systematic literature search, a review and a meta-analysis about the impact of psychopharmaca on NSSI was carried out and published. N=7 studies were included in the qualitative analysis and N=4 studies (number of cases: N=1193) in the quantitative analysis (meta-analysis). In addition, a retrospective review of routine clinical data from a large cohort (N=1140) of hospitalized adolescents with psychiatric disorders (mean age = 15.3±1.3 years; 72.6% female) was conducted and also published. Using four separate mixed regression models, the frequency of NSSI between non-drug treatment periods and treatment periods with four different drug categories (benzodiazepines, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), high- and low-potency antipsychotics) was investigated.

Results: Our review showed only little evidence on the association between psychotropic drugs and NSSI in children and adolescents (N=7 studies) and found only one study, investigating the influence of benzodiazepines on the incidence of NSSI in this age group. Retrospective data analysis showed significantly more NSSI/day for adolescents with a mood disorder as the main diagnosis for treatment periods with fixed medication with benzodiazepines ($p < 10^{-8}$). However, this was also true for all other medication categories examined.

Conclusion: Minimum evidence exists for the association between benzodiazepine treatment and NSSI in adolescents. In this study, treatment with benzodiazepines correlated with NSSI in children and adolescents with psychiatric disorders. However, due to the correlation of other psychotropic drugs with NSSI and the retrospective design of the study, it remains elusive to what extent benzodiazepines alter the incidence of NSSI in hospitalized adolescents.

8. Literaturverzeichnis

1. Plener PL, Brunner R, Fegert JM, Groschwitz RC, In-Albon T, Kaess M, et al. Treating nonsuicidal self-injury (NSSI) in adolescents: consensus based German guidelines. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2016;10:46.
2. Witt KG, Hetrick SE, Rajaram G, Hazell P, Taylor Salisbury TL, Townsend E, et al. Interventions for self-harm in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3(3):Cd013667.
3. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed.)*. 2013. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>.
4. Buelens T, Luyckx K, Kiekens G, Gandhi A, Muehlenkamp JJ, Claes L. Investigating the DSM-5 criteria for non-suicidal self-injury disorder in a community sample of adolescents. *J Affect Disord*. 2020;260:314-22.
5. Zetterqvist M, Lundh LG, Dahlström O, Svedin CG. Prevalence and function of non-suicidal self-injury (NSSI) in a community sample of adolescents, using suggested DSM-5 criteria for a potential NSSI disorder. *J Abnorm Child Psychol*. 2013;41(5):759-73.
6. Liu RT, Walsh RFL, Sheehan AE, Cheek SM, Sanzari CM. Prevalence and Correlates of Suicide and Nonsuicidal Self-injury in Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2022;79(7):718-26.
7. Brown RC, Plener PL. Non-suicidal Self-Injury in Adolescence. *Curr Psychiatry Rep*. 2017;19(3):20.
8. Zetterqvist M. The DSM-5 diagnosis of nonsuicidal self-injury disorder: a review of the empirical literature. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2015;9:31.
9. Steinhoff A, Ribeaud D, Kupferschmid S, Raible-Destan N, Quednow BB, Hepp U, et al. Self-injury from early adolescence to early adulthood: age-related course, recurrence, and services use in males and females from the community. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2021;30(6):937-51.
10. Cucchi A, Ryan D, Konstantakopoulos G, Stroumpa S, Kaçar A, Renshaw S, et al. Lifetime prevalence of non-suicidal self-injury in patients with eating disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2016;46(7):1345-58.
11. Asarnow JR, Porta G, Spirito A, Emslie G, Clarke G, Wagner KD, et al. Suicide attempts and nonsuicidal self-injury in the treatment of resistant depression in adolescents: findings from the TORDIA study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50(8):772-81.
12. Wilkinson P, Kelvin R, Roberts C, Dubicka B, Goodyer I. Clinical and psychosocial predictors of suicide attempts and nonsuicidal self-injury in the Adolescent Depression Antidepressants and Psychotherapy Trial (ADAPT). *Am J Psychiatry*. 2011;168(5):495-501.
13. Ribeiro JD, Franklin JC, Fox KR, Bentley KH, Kleiman EM, Chang BP, et al. Self-injurious thoughts and behaviors as risk factors for future suicide ideation, attempts, and death: a meta-analysis of longitudinal studies. *Psychol Med*. 2016;46(2):225-36.
14. Nock MK, Joiner TE, Jr., Gordon KH, Lloyd-Richardson E, Prinstein MJ. Non-suicidal self-injury among adolescents: diagnostic correlates and relation to suicide attempts. *Psychiatry Res*. 2006;144(1):65-72.
15. Kaess M. Self-harm: a transdiagnostic marker of psychopathology and suicide risk during the COVID-19 pandemic? *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2022;31(7):1-3.
16. Peng B, Li J, Liu H, Fang H, Zhao W, Chen G, et al. Childhood Maltreatment, Low Serum Cortisol Levels, and Non-Suicidal Self-Injury in Young Adults With Major Depressive Disorders. *Front Pediatr*. 2022;10:822046.

17. Qian H, Shu C, Feng L, Xiang J, Guo Y, Wang G. Childhood Maltreatment, Stressful Life Events, Cognitive Emotion Regulation Strategies, and Non-suicidal Self-Injury in Adolescents and Young Adults With First-Episode Depressive Disorder: Direct and Indirect Pathways. *Front Psychiatry*. 2022;13:838693.
18. Nock MK, Prinstein MJ. A functional approach to the assessment of self-mutilative behavior. *J Consult Clin Psychol*. 2004;72(5):885-90.
19. Nock MK, Prinstein MJ. Contextual features and behavioral functions of self-mutilation among adolescents. *J Abnorm Psychol*. 2005;114(1):140-6.
20. Taylor PJ, Jomar K, Dhingra K, Forrester R, Shahmalak U, Dickson JM. A meta-analysis of the prevalence of different functions of non-suicidal self-injury. *J Affect Disord*. 2018;227:759-69.
21. National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines. Self-harm: assessment, management and preventing recurrence. [NG225]. Published: 07 September 2022. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Copyright © NICE 2022.
22. Kaess M, Hille M, Parzer P, Maser-Gluth C, Resch F, Brunner R. Alterations in the neuroendocrinological stress response to acute psychosocial stress in adolescents engaging in nonsuicidal self-injury. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(1):157-61.
23. Groschwitz RC, Plener PL, editors. The neurobiology of non-suicidal self-injury (NSSI): a review 2012.
24. Carter G, Page A, Large M, Hetrick S, Milner AJ, Bendit N, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guideline for the management of deliberate self-harm. *Aust N Z J Psychiatry*. 2016;50(10):939-1000.
25. Akram G. Profiling psychotropic discharge medication from a children's psychiatric ward. *Int J Clin Pharm*. 2015;37(5):753-7.
26. Friedman RA. Antidepressants' Black-Box Warning — 10 Years Later. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(18):1666-8.
27. FDA. Suicidality in children and adolescents being treated with antidepressant medications 2018 (Available from: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patientsand-providers/suicidality-children-and-adolescents-being-treatedantidepressant-medications.com>).
28. Abbas S, Ihle P, Adler JB, Engel S, Günster C, Linder R, et al. Psychopharmacological Prescriptions in Children and Adolescents in Germany. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(22-23):396-403.
29. Sidorchuk A, Isomura K, Molero Y, Hellner C, Lichtenstein P, Chang Z, et al. Benzodiazepine prescribing for children, adolescents, and young adults from 2006 through 2013: A total population register-linkage study. *PLoS Med*. 2018;15(8):e1002635.
30. Fox KR, Franklin JC, Ribeiro JD, Kleiman EM, Bentley KH, Nock MK. Meta-analysis of risk factors for nonsuicidal self-injury. *Clin Psychol Rev*. 2015;42:156-67.
31. Barrocas AL, Giletta M, Hankin BL, Prinstein MJ, Abela JR. Nonsuicidal self-injury in adolescence: longitudinal course, trajectories, and intrapersonal predictors. *J Abnorm Child Psychol*. 2015;43(2):369-80.
32. Becker K, Adam H, In-Albon T, Kaess M, Kapusta N, Plener PL, et al. Diagnostik und Therapie von Suizidalität im Jugendalter: Das Wichtigste in Kürze aus den aktuellen Leitlinien. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*. 2017;45(6):485-97.
33. Brent DA, Emslie GJ, Clarke GN, Asarnow J, Spirito A, Ritz L, et al. Predictors of spontaneous and systematically assessed suicidal adverse events in the treatment of SSRI-resistant depression in adolescents (TORDIA) study. *Am J Psychiatry*. 2009;166(4):418-26.

34. Kandemir H, Yumru M, Kul M, Kandemir SB. Behavioral disinhibition, suicidal ideation, and self-mutilation related to clonazepam. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2008;18(4):409.
35. Commander M, Green SH, Prendergast M. Behavioural disturbances in children treated with clonazepam. *Dev Med Child Neurol*. 1991;33(4):362-3.
36. Reiter S, Kutcher SP. Disinhibition and anger outbursts in adolescents treated with clonazepam. *J Clin Psychopharmacol*. 1991;11(4):268.
37. Tan KR, Brown M, Labouèbe G, Yvon C, Creton C, Fritschy JM, et al. Neural bases for addictive properties of benzodiazepines. *Nature*. 2010;463(7282):769-74.
38. Jones KA, Nielsen S, Bruno R, Frei M, Lubman DI. Benzodiazepines - Their role in aggression and why GPs should prescribe with caution. *Aust Fam Physician*. 2011;40(11):862-5.
39. Lee R, Petty F, Coccaro EF. Cerebrospinal fluid GABA concentration: relationship with impulsivity and history of suicidal behavior, but not aggression, in human subjects. *J Psychiatr Res*. 2009;43(4):353-9.
40. dosReis S, Barnett S, Love RC, Riddle MA. A guide for managing acute aggressive behavior of youths in residential and inpatient treatment facilities. *Psychiatr Serv*. 2003;54(10):1357-63.
41. Neale G, Smith AJ. Self-harm and suicide associated with benzodiazepine usage. *Br J Gen Pract*. 2007;57(538):407-8.
42. Rothschild AJ, Shindul-Rothschild JA, Viguera A, Murray M, Brewster S. Comparison of the frequency of behavioral disinhibition on alprazolam, clonazepam, or no benzodiazepine in hospitalized psychiatric patients. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20(1):7-11.
43. Eggart V, Cordier S, Hasan A, Wagner E. Psychotropic drugs for the treatment of non-suicidal self-injury in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2022;272(8):1559-68.
44. Eggart V, Mortazavi M, Kirchner SK, Keeser D, Brandstetter L, Hasan A, et al. Association of Four Medication Classes and Non-suicidal Self-injury in Adolescents with Affective Disorders - A Retrospective Chart Review. *Pharmacopsychiatry*. 2023.
45. (SIGN) SIGN. A guideline developer's handbook Edinburgh 2019 (Available from: <http://www.sign.ac.uk>).
46. Collaboration TC. Review Manager (RevMan). 5.4 ed. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre; 2014.
47. Gerhard Libal, Paul L. Plener, Andrea G. Ludolph, Joerg M. Fegert. Ziprasidone as a Weight-Neutral Alternative in the Treatment of Self-Injurious Behavior in Adolescent Females. *Child and Adolescent Psychopharmacology News*. 2005;10(4):1-6.
48. Walkup JT, Albano AM, Piacentini J, Birmaher B, Compton SN, Sherrill JT, et al. Cognitive behavioral therapy, sertraline, or a combination in childhood anxiety. *N Engl J Med*. 2008;359(26):2753-66.
49. Findling RL, Robb A, Bose A. Escitalopram in the treatment of adolescent depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2013;23(7):468-80.
50. Melvin GA, Finnin L, Taffe J, Dudley AL, Klimkeit EI, Gordon MS, et al. Adverse events reported by anxious school refusing adolescents receiving cognitive behavioral therapy with and without fluoxetine. *Clin Child Psychol Psychiatry*. 2019;24(4):892-905.
51. Pozzi M, Carnovale C, Mazhar F, Peeters G, Gentili M, Nobile M, et al. Adverse Drug Reactions Related to Mood and Emotion in Pediatric Patients Treated for Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: A Comparative Analysis of the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System Database. *J Clin Psychopharmacol*. 2019;39(4):386-92.

52. Correction to: Adjunctive Sleep Medications and Depression Outcome in the Treatment of Serotonin-Selective Reuptake Inhibitor Resistant Depression in Adolescents Study by Shamseddeen W, Clarke G, Keller MB, Wagner KD, Birmaher B, Emslie GJ, Ryan N, Asarnow JR, Porta G, and Brent DA. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 22:29-36, 2019. DOI: 10.1089/cap.2011.0027. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2019;29(7):573.
53. Benkert Otto HH. *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*. Berlin: Springer Nature; 2021. 257, 8 p.
54. Döpfner M, Hautmann C, Görtz-Dorten A, Klasen F, Ravens-Sieberer U. Long-term course of ADHD symptoms from childhood to early adulthood in a community sample. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2015;24(6):665-73.
55. Hinshaw SP, Owens EB, Zalecki C, Huggins SP, Montenegro-Nevado AJ, Schrodek E, et al. Prospective follow-up of girls with attention-deficit/hyperactivity disorder into early adulthood: continuing impairment includes elevated risk for suicide attempts and self-injury. *J Consult Clin Psychol*. 2012;80(6):1041-51.

9. Appendix

I Abkürzungsverzeichnis

ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit und Hyperaktivitätsstörung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
DBT-A	Dialaktisch behaviorale Therapie für Jugendliche
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
FDA	Food and Drug Administration
gGmbH	gemeinnützige Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HPA	Hypothalamus Hypophysen Nebennierenrinde
ICD-10	10. Version der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
KI	Konfidenzintervall
N	Number/Anzahl
Nr	Nummer
NSSI	Non-suicidal self-injurious behavior
NSSV	Nichtsuizidales selbstverletzendes Verhalten
RCT	Randomisiert kontrollierte Studie
RR	Relative Risiko
SA	Standardabweichung
SH	self harm, selbstschädigendes Verhalten
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SSRI	Selektiver Serotonin Wiederaufnahmehemmer
S2k-Leitlinie	Leitlinie der Entwicklungsstufe S2 mit formaler Konsensfindung

II Abbildungsverzeichnis

Keine Abbildungen.

III Tabellenverzeichnis

Keine Tabellen.

IV Danksagung

An erster Stelle danke ich **Herrn Prof. Dr. med. Alkomiet Hasan** für seine Bereitschaft, die Betreuung dieser Arbeit zu übernehmen. Danken möchte ich insbesondere für seine ausserordentliche und stete Erreichbarkeit, die vielen fachlichen Rückmeldungen, die motivierenden Worte und koordinativen Fähigkeiten. Herzlicher Dank gilt zudem **Herrn Prof. Dr. med. Elias Wagner** für die ebenfalls absolut verlässliche fachliche und persönliche Unterstützung. Beide genannten förderten durch das Vertrauen in meine Fähigkeiten, ihre Anleitung für die angewandten wissenschaftlichen Techniken und ihren immer wertschätzenden Umgang die Entwicklung dieser Arbeit aber auch meine persönliche wissenschaftliche Entwicklung. Dies ist aus meiner Sicht nicht selbstverständlich und daher gebührt Ihnen meine tiefe Dankbarkeit.

Zudem danke ich meiner Ehefrau und meiner Tochter für die gegebenen Freiräume zur Durchführung dieses Vorhabens und die immerwährende und bedingungslose emotionale Unterstützung.

Schließlich gilt mein Dank meinen eigenen Eltern und meiner Schwester für die lebenslange Unterstützung und die mir dadurch gegebenen Entwicklungsmöglichkeiten.

V Eigene Veröffentlichungen und Kongressteilnahmen

Eggart V, Hiemke C, Zernig G. "There is no dose-response relationship in psychopharmacotherapy" vs "pharmacotherapy in psychiatry is based on ligand-receptor interaction": a unifying hypothesis and the need for plasma concentration based clinical trials. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011 Sep;217(2):297-300. Epub 2011 May 4.

Kummer K, Klement S, **Eggart V**, Mayr MJ, Saria A, Zernig G. Conditioned place preference for social interaction in rats: contribution of sensory components. *Front Behav Neurosci*. 2011;5:80. Epub 2011 Nov 30.

Fritz M, El Rawas R, Klement S, Kummer K, Mayr MJ, **Eggart V**, Salti A, Bardo MT, Saria A, Zernig G. Differential effects of accumbens core vs. shell lesions in a rat concurrent conditioned place preference paradigm for cocaine vs. social interaction. *PLoS One*. 2011;6(10):e26761. Epub 2011 Oct 26.

Eggart V, Cordier S, Hasan A, Wagner E. Psychotropic drugs for the treatment of non-suicidal self-injury in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2022;272(8):1559-68.

Eggart V, Mortazavi M, Kirchner SK, Keeser D, Brandstetter L, Hasan A, Wagner E. Association of Four Medication Classes and Non-suicidal Self-injury in Adolescents with Affective Disorders - A Retrospective Chart Review. *Pharmacopsychiatry*. 2023 Sep 18. doi: 10.1055/a-2153-4370. Epub ahead of print. PMID: 37722411.