

NÁSILNÉ CHOVÁNÍ A MOŽNOSTI JEHO OVLIVNĚNÍ II. DÍL - NEUROTRANSMITERY A FARMAKOTERAPIE

MUDr. Jan Vevera¹, MUDr. Tereza Uhrová¹, Mgr. Pavel Stopka, Ph.D.², MUDr. Roman Jiráček, CSc.¹,
MUDr. Ilja Žukov, CSc.¹, Ing. Mgr. Vojtěch Ort³

¹Psychiatrická klinika VFN a I. LF UK, Praha

²Přírodovědecká fakulta UK, Laboratoř pro výzkum biodiverzity, Praha

³Sdružení pro audit a řízení informačních systémů, Praha

Autoři popisují vliv neurotransmiterů na násilné chování. V článku jsou dále diskutovány léčebné strategie u akutního/perzistentního nepsychotického a akutního/perzistentního psychotického násilného chování pomocí antipsychotik, beta-blokátorů, benzodiazepinů a thymopropylaktik.

Klíčová slova: agrese, násilí, biologické a environmentální faktory, prevalence, farmakoterapie.

VIOLENT BEHAVIOR AND POSSIBILITIES OF ITS MODIFICATION

PART II - NEUROTRANSMITTERS AND PHARMACOTHERAPY

The authors describe the effect of neurotransmitters on aggressive behavior. Therapeutic strategies with antipsychotics, beta blockers, benzodiazepines and thymoprophylactics in management of acute persistent non psychotic and acute persistent psychotic violent behavior are discussed in this article.

Key words: aggression, violence, biologic and environmental factors, prevalence, pharmacotherapy.

Neurotransmitery podílející se na násilném chování

Významný inhibiční vliv na násilné chování má serotoninergní aktivita v centrálním nervovém systému (CNS), naopak riziko násilí roste se zvýšenou noradrenergí aktivitou (1, 2). Proto bylo zaměřeno výzkumné úsilí na enzymy zapojené v metabolické dráze těchto neurotransmiterů. U serotoninu byly nalezeny dvě různě aktivní alely pro gen tryptofanhydroxylázy – klíčový enzym při syntéze serotoninu. Homozygotní výskyt méně aktivní alely je spojen s násilným chováním u schizofreniků (3) a s hostilním chováním u mužů bělochů s poruchami osobnosti (4).

Studie na zvířatech ukazují na zvýšený výskyt agresivního chování po přímé aktivaci centrálních katecholaminergních jader. V Cloningerově modelu impulzivita souvisí s temperamentovými dimenzemi, vyhýbáním se poškození (harm avoidance) modulovaným serotoninem a vyhledáváním nového (novelty seeking) modulovaným dopaminergním systémem. Když byla měřena hladina noradrenalinu v plazmě zdravých mužů během experimentálně navozené agrese, zjistilo se, že u osob, jejichž bazální hladina agresivity byla vyšší, byla nalezena vyšší hladina noradrenalinu, testosteronu, růstového hormonu a kortizolu (5). Dále je známo, že beta-adrenergí agonisté redukuje agresivní chování (6). Tyto výsledky potvrzují, že noradrenergí systém může modulovat agresivní chování. Katecholaminy uvolněné při nervovém vzruchu do synapse jsou ve velké míře zpětně vychytávány do nervových zakončení, difundují či jsou odbourávány intracelulárně nebo extracelulárně. Při jejich katabolismu hrají významnou roli monoaminoxidáza (MAO) a catechol-O-methyl transferáza (COMT).

Monoaminoxidáza se účastní vnitrobuněčné degenerace monoaminergních transmitterů. Oba typy (A i B) se nacházejí v mozku a typ B také na krevních destičkách. MAO B se uplatňuje až postnatálně a její role s věkem stoupá.

Byla nalezena zvýšená hladina agresivního chování u MAO A deficientních myši (7). Další práce potvrdila, že

inhibice MAO A během vývoje CNS vede u myši k patologicky agresivnímu chování (32).

U agresivně se chovajících mužů z holandské rodiny byla nalezena bodová mutace v genu pro MAO A (8). Aktivita MAO B byla nižší u impulzivnějších a agresivnějších studentů (mužů i žen) ve věku 17–19 let (9). Nízká aktivita MAO byla nalezena u násilných nepsychotických agresorů (10) a je spojována se zvýšenou impulzivitou a agresivitou u normálních mužů (11).

Naproti tomu bohaté zkušenosti s inhibitory MAO nesvědčí pro to, že by u pacientů, kterým jsou podávány, docházelo k vyššímu výskytu násilného chování. Je možné, že klíčovou roli hraje doba, kdy dochází k inhibici MAO: prenatálně či celoživotně, jak je tomu např. u geneticky „knockoutovaných“ jedinců, oproti postnatální expozici u pacientů léčených inhibitory MAO. Tento mechanismus by se též mohl uplatňovat u gravidních žen, které kouří. Je známo, že kouření cigaret a expozice nikotinem se podílejí na inhibici MAO (33). Jiná práce zase prokázala, že kouření matek v graviditě zvyšuje riziko násilného chování u jejich synů (30).

Další práce (12), které se věnoval i denní tisk, ukázala, že u dětí, u kterých bylo dokumentováno špatné zacházení (maltreatment), se s větší pravděpodobností projevovalo antisociální chování. Tato studie rovněž dokumentuje, navzdory novinovým titulům kde byla anoncována jako práce odhalující gen agresivity, že rozhodující pro vznik antisociálního chování byly faktory prostředí (tedy špatné zacházení) a nikoliv faktory genetické. U chlapců s nižší aktivitou MAO A, u kterých nedocházelo ke špatnému zacházení, nebyla pravděpodobnost vzniku antisociálního chování zvýšena.

Catechol-O-methyl transferáza (COMT) má na starosti extracelulární odbourávání katecholaminů. COMT se vyskytuje ve dvou variantách: membránově vázaná (MB-COMT) a rozpustná (S-COMT). Byl zjištěn statisticky významný vztah mezi homozygotní alelou L kódující

variantu s nízkou aktivitou a vysokým rizikem násilného chování (3) a zabití (13) u hospitalizovaných schizofreniků. Další nález u pacientů ze schizofrenií tyto výsledky nepotvrdil (14) a jedna práce došla k opačnému nálezu (15). Už dlouho se ovšem uvažuje o roli COMT při vzniku schizofrenie a nedávna práce tento vztah potvrdila (16). Mimo to Herkanen (5) popsal rozdíly mezi schizofreniky s L/L a L/H a H/H genotypem. Je možné, že výše uvedené práce dospěly k rozdílným výsledkům, protože srovnávaly různé podskupiny pacientů se schizofrenní poruchou. Přesto považujeme za pravděpodobné, že polymorfismus COMT se podílí na modifikování impulzivního, agresivního a násilného chování u schizofreniků (18, 19).

Z těchto poznatků vyplývala snaha ovlivnit násilné chování pomocí látek ovlivňujících hladiny uvedených neurotransmiterů.

Farmakologické ovlivnění násilného chování u pacientů

Násilí není diagnostickou kategorií a nejsou k dispozici léky schválené cíleně k této indikaci, s výjimkou několika zmínek o tzv. serenících (34). Ideální farmakoterapeutický přístup by byl přístup kauzální, ten je však možný praktikovat jen u malého počtu případů, kdy je násilné chování vyvoláno např. hypoglykemií, infekcí, hypotenzí či epilepsií. Terapeutický postup při zvládání násilného chování se v mnohém překrývá se zvládáním akutního neklidu. Stav však nelze zaměňovat. Pro porovnání je přiloženo schéma ovlivnění neorganického – psychotického neklidu (vnitřní „guidelines“ PK VFN a I. LF UK dle Uhrové) – schéma 1.

Obecná pravidla

Prvním krokem při zvládání násilných epizod je navázání verbálního kontaktu s nemocným, který v lehčích případech může sám postačit ke zvládnutí situace. V závažnějších případech pak může usnadnit vlastní aplikaci psychofarmaka a vést alespoň k částečnému zklidnění před nástupem účinku léků (20). Ve vyhrocených situacích je nutno přistoupit k mechanickému omezení. Zde je dobré mít na paměti, že samo omezení může znovu zhoršit násilné chování. Ve všech případech je nutná trvalá observace a samozřejmostí je důkladná anamnéza včetně ošetřovatelské, ve které často nalezneme odlišné chování než před lékařem.

Specifické farmakologické postupy

Pro terapeutické ovlivnění násilného chování je výhodné rozlišovat čtyři základní typy tohoto chování:

1. akutní nepsychotické násilné chování
2. perzistentní nepsychotické násilné chování
3. akutní psychotické násilné chování
4. perzistentní psychotické násilné chování.

1. U akutního nepsychotického násilného chování je na prvním místě medikace benzodiazepiny – lorazepam, diazepam. Nejvýhodnější je i.v. aplikace, prováděná ale velmi pomalu pro riziko útlumu dechového centra. Je popisováno, že pacienti se mohou zklidnit rychleji po perorální medikaci poté, co si uvědomí, že se něco děje v jejich prospěch

a že je jim poskytována pomoc (21). Intramuskulární aplikace má nejpomalejší nástup účinku, špatné vstřebávání a nevýhodu časového odstupu před event. další aplikací. Při neúspěchu dále zvažujeme podávání antipsychotik, na prvním místě tiaprid ve velmi individuálním dávkování 100–800 mg i.v. či i.m. Při dalším selhání postupujeme obdobně jako při tlumení akutního psychotického násilného chování – viz dále. Specifická situace u pacientů s organickým postižením je diskutována níže.

2. U perzistentního nepsychotického násilného chování dokumentuje řada studií pozitivní efekt SSRI u impulsivně násilného chování (např. 22). Další práce poukazují na dobré zkušenosti s použitím beta-blokátorů u dlouhodobého násilného chování, především u pacientů s organickým postižením CNS. Jediná dvojité slepá, placebem kontrolovaná studie, zaměřená na ovlivnění útočného chování u pacientů s demencí propranololem prokázala zlepšení u 7 z 9 pacientů (23). Nástup účinku se projevuje po 4 až 8 týdnech po dosažení terapeutické dávky. Ty se v různých studiích pohybovaly většinou od 40 do 600 mg/den propranololu, či 40–160 mg/den nadololu. Bohužel se lékaři často obávají k této medikaci přikročit pro riziko přílišného snížení tlaku a případně až kardiální dekompenzace.

3. U akutního psychotického násilného chování musíme v první řadě určit jeho etiologii. Násilné chování může totiž vzniknout *v důsledku nežádoucích účinků* antipsychotické léčby, především *akatie*. Pak léčba spočívá hlavně v korekci těchto účinků a úpravě základní medikace.

Pokud je násilné chování vyvoláno vlastní psychotickou produkcí, volíme terapii antipsychotiky. Vždy je však třeba mít na paměti zvýšené riziko extrapyramidových příznaků (nejvyšší u haloperidolu) a pečlivě uvážit volbu preparátu s přihlédnutím k celkovému kontextu dle následujícího schématu (tabulka 1).

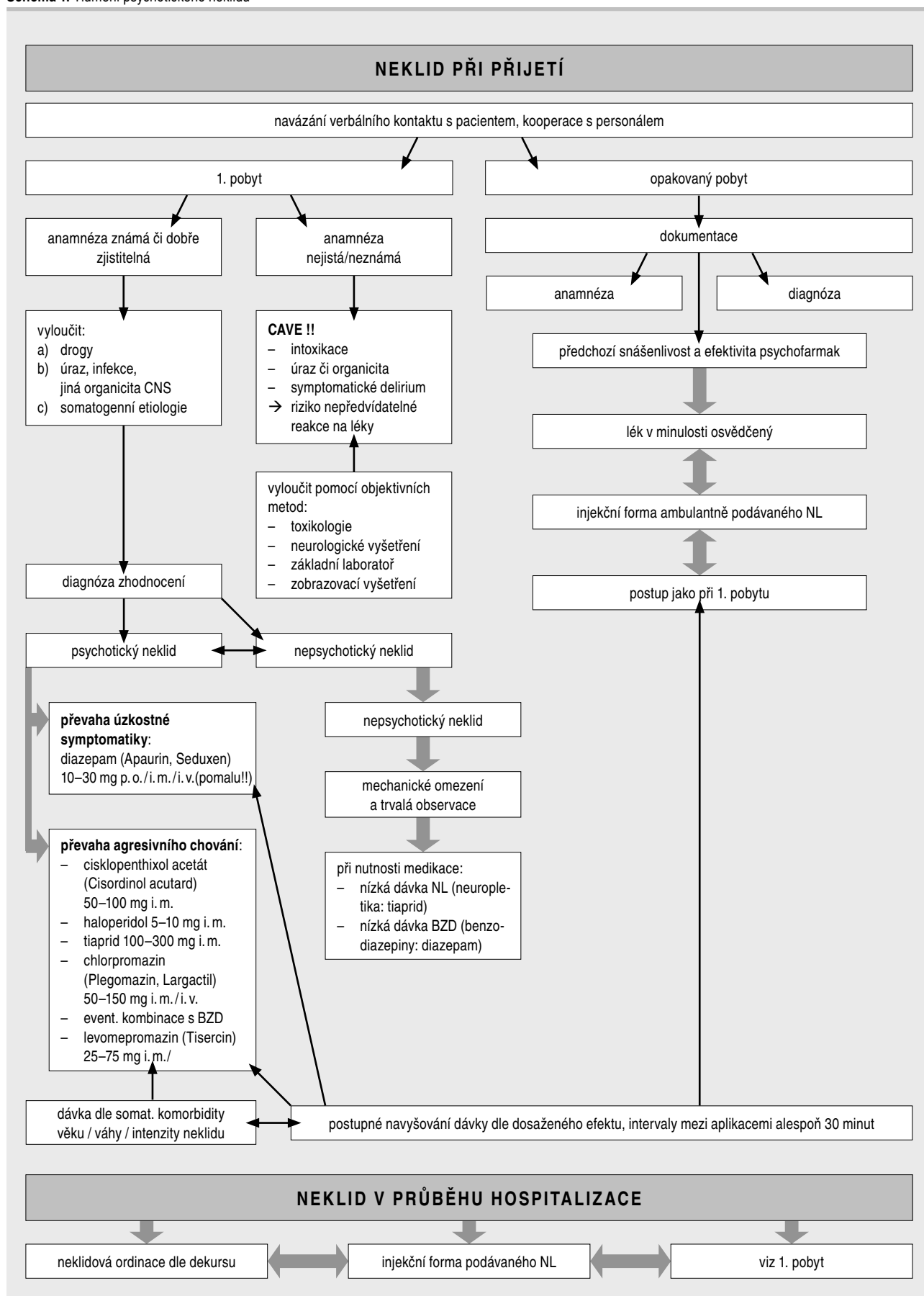
4. U perzistentního psychotického násilného chování je opět nutné odlišení etiologie jako u předchozího bodu. Podle některých prací se zdá, že clozapin má specifický antiagresivní účinek (24). Podle našich zkušeností lze v této indikaci použít též antipsychotika II. generace ve vyšších dávkách (risperidon 6–8 mg a olanzapin 20 mg). Dále zvažujeme terapii thymoprofylaktiky a beta-blokátory.

Další terapeutické možnosti

U psychotických i nepsychotických stavů při dlouhodobém výskytu násilného chování zvažujeme podávání thymoprofylaktik.

Carbamazepin snižuje intenzitu a frekvenci agitovaných stavů u pacientů s poruchami osobnosti (25), používá se jako adjuvantní terapie u schizofrenních onemocnění a uplatňuje se i u farmakorezistentních pacientů s organickým postižením CNS a demencí (26, 27, 28). Ze skupiny stabilizátorů jsou studie dokumentující efekt carbamazepinu na násilné chování nejpřesvědčivější. Byl též popsán dobrý efekt terapie *valproátem* na snížení „agresivního“

Schéma 1. Tlumení psychotického neklidu



Tabulka 1.

	Incizivní antipsychotika	Bazální antipsychotika
Podávat	dřívější pozitivní odpověď na jejich aplikaci CAVE! starší pacienti – nízké dávky	mladí, somaticky zdraví pacienti
Nepodávat	mladí pacienti, kteří dosud neužívali neuroleptika CAVE! riziko vzniku akutních extrapyramidových nežád. úč.	starší pacienti CAVE! riziko nadměrné sedace, zmatenosti, hypotenze s možnými pády
Preparáty	– haloperidol (Haloperidol) – cisklopenthixol acetát (Cisordinol acutard) méně riskantní z hlediska expy než haloperidol; výhodný prodloužený účinek (24–72 hod.); více sedativní	– chlorpromazin (Plegomazin, Largactil) – levomepromazin (Tisercin)
Poznámky	vhodná kombinace incizivních antipsychotik s benzodiazepiny pro snížení rizika vzniku extrapyramidových příznaků. CAVE! – poddávkování může mít forenzní následky při poranění pacienta	sedativnější než incizivní

chování u pacientů s poruchami osobnosti a s bipolární afektivní poruchou (29).

Lithium v běžných terapeutických dávkách bylo užíváno u osob s násilným chováním a antisociální poruchou osobnosti, u chronických psychotických pacientů a při ovlivňování „agresivního“ chování u dětí a adolescentů (21). Na antiagresivní účinky lithia u mentálně retardovaných poprvé poukázala studie z ČSSR (31). Zdá se tedy, že lithium je efektivní napříč diagnostickými skupinami a především tam, kde „vzteky, hněv a dráždivost byly zvláště výrazné a jednoduše spustitelné“ (21). Vždy je zapotřebí vzít v úvahu riziko předávkování. Doporučené sérové koncentrace lithia, u kterých byl prokázán „antiagresivní“ efekt, se pohybovaly od 0,5 do 1 mEq/l.

Farmakoterapie u pacientů s organickým poškozením CNS

Užití benzodiazepinů při zvládání násilného, agitovaného či úzkostného chování je limitováno možným snížením centrální acetylcholinergní aktivity a takto vzniklým amnestickým působením. Obecně lze říci, že se vyhýbáme benzodiazepinům s dlouhodobým účinkem pro jejich podstatně pomalejší metabolizaci a následnou zvýšenou sedaci, ataxii a vyšší incidenci pádů. Při nasazování antipsychotik (AP) je třeba vybírat preparáty s co nejmenším množstvím vedlejších účinků. Čím více transmitterových systémů AP ovlivňují, tím větší je pravděpodobnost nežádoucích vedlejších účinků.

U akutního nepsychotického násilného chování je na prvním místě tiaprid, který preferujeme před benzodiazepiny i u úzkostných stavů, dále melperon a případně haloperidol. Pokud volíme terapii BZD, jako nejvhodnější jsou doporučovány lorazepam či dikalium clorazepas. Diazepam se raději vyhýbáme pro jeho amnestický efekt.

Literatura

1. Volavka J. Neurotransmitters, Hormones, and Genes. In *Neurobiology of Violence* 2nd. ed. American Psychiatric Publishing, Washington, DC 2002, 45–81.
2. Veveřa J, Žukov I, Papežová H. Genetické koreláty násilného chování. *Psychiatrie* 2001; Suppl 2: 143–144.
3. Volavka J, Mohr P, Nolan KA, Lachman HM. Agresivní chování při schizofrenii: nová genetická data. *Biologické podklady psychických poruch*. Grada 1997.
4. New AS, Gelernter J, Yovell Y, Trestman RL, et al. Tryptophan hydroxylase genotype is associated with impulsive-aggression measures: a preliminary study. *American Journal of Medical Genetics* 1998; 81: 13–17.
5. Gerra G, Zaimovic A, Avanzini P, Chittolini B, Giucastro G, Caccavari R, Palladino M, Maestri D, Monica C, Delsignore R, Brambilla F. Neurotransmitter-neuroendocrine responses to experimentally induced aggression in humans: influence of personality variable. *Psychiatry Res* 1997; 66: 33–43.

U perzistentního nepsychotického násilného chování jsou, stejně jako u pacientů bez organického poškození, popisovány dobré zkušenosti s inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) (např. paroxetin, sertralín) a beta-blokátory (23).

U akutního psychotického násilného chování, pokud je toto vyvoláno vlastní psychotickou produkcí, podáváme na prvním místě melperon, u závažnějších případů zuclopenthixol, případně haloperidol. Vždy je však třeba mít na paměti zvýšené riziko extrapyramidových příznaků (nejvyšší u haloperidolu) a pečlivě uvážit volbu preparátu s přihlédnutím k celkovému kontextu.

U perzistentního psychotického násilného chování máme dobré zkušenosti s antipsychotiky s čistým antagonistickým působením na D2 receptory, k nimž patří látky ze skupiny butyrofenonů, především melperon (v dávce 3× 25–50 mg denně). Pokud podáváme haloperidol, pak v dávkách nepřesahujících 5 mg/den. Při léčbě poruch chování při demenci s Lewyho tělisky a u Parkinsonovy nemoci je lékem volby přes veškeré své nežádoucí účinky clozapin, neboť pacienti s těmito diagnózami jsou zvýšeně citliví na podání ostatních AP.

Závěr

Z uvedeného přehledu vyplývá, že klasifikace násilného chování je nejednotná a léčba je stále převážně symptomatická. Optimální by byla farmakoterapie určovaná individuálně podle biochemického vybavení daného jedince. V úvahu přichází cílené použití beta-blokátorů u pacientů s nižším odbouráváním katecholaminů. K tomu může účinně přispět DNA analýza. Přibližujeme se tedy době, kdy bude DNA diagnostika pomáhat při volbě optimální terapie i v psychiatrii.

Podporováno z grantu MSM 111100001.

6. Ratey JJ, Gordon A. The psychopharmacology of aggression: toward a new day. *Psychopharmacol Bull* 1993; 29: 65–73.
7. Cases O, Seif I, Grimsby J, Gaspar P, Chen K, Pournin S, Muller U, Aguet M, Babinet C, Shih JC, De Maeyer E. Aggressive behavior and altered amounts of brain serotonin and norepinephrine in mice lacking MAOA. *Science* 1995; 268:1763–1766.
8. Brunner HG, Nelen M, Breakefield XO, Ropers HH, van Oost BA. Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A. *Science* 1993; 262: 578–580.
9. af Klinteberg B, Schalling D, Edman G, Orelund L, Asberg M. Personality correlates of platelet monoamine oxidase (MAO) activity in female and male subjects. *Neuropsychobiology* 1987; 18: 89–96.
10. Belfrage H, Lidberg L, Orelund L. Platelet monoamine oxidase activity in mentally disordered violent offenders. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 85: 218–221.

11. Schalling D, Edman G, Asberg M, Orelund L. Platelet MAO activity associated with impulsivity and aggressivity. *Personality and Individual Differences* 1988; 9: 597-605.
12. Caspi A, McClay J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig IW, Taylor A, Poulton R. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science*. 2002; 297: 851-854.
13. Kotler M, Barak P, Cohen H, Averbuch IE, Grinshpoon A, Gritsenko I, Nemanov L, Ebstein RP. Homicidal behavior in schizophrenia associated with a genetic polymorphism determining low catechol O-methyltransferase (COMT) activity. *Am J Med Genet*. 1999; 88: 628-633.
14. Liou YJ, Tsai SJ, Hong CJ, Wang YC, Lai IC. Association analysis of a functional catechol-o-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenic patients in Taiwan. *Neuropsychobiology*. 2001; 43: 11-14.
15. Jones G, Zammit S, Norton N, et al. Aggressive behaviour in patients with schizophrenia is associated with catechol-O-methyltransferase genotype. *Br J Psychiatry* 2001; 179: 351-355.
16. Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott Jh, et al. Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98: 6917-6922.
17. Herken H, Erdal ME. Catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenia: evidence for association between symptomatology and prognosis. *Psychiatr Genet* 2001; 11: 105-109.
18. Strous RD, Bark N, Parsia SS, Volavka J, Lachman HM. Analysis of a functional catechol O-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenia: evidence for association with aggressive and antisocial behavior. *Psychiatry Res* 1997; 69: 71-77.
19. Lachman HM, Nolan KA, Mohr P, Saito T, Volavka J. Association between catechol O-methyltransferase genotype and violence in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 835-837.
20. Blass DM, Steinberg M, Leroi I, Lyketsos CG. Successful multimodality treatment of severe behavioral disturbance in a patient with advanced Huntington's disease. *Am J Psychiatry*. 2001; 158: 1966-1972.
21. Crowner ML. Understanding and treating violent psychiatric patients. Washington, D.C., American Psychiatric Press, Inc, 2000.
22. Sobin P, Schneider L, McDermott H. Fluoxetine in the treatment of agitated dementia. *Am J Psychiatry*. 1989; 146: 1636.
23. Greendyke RM, Kanter DR, Schuster DB, Verstrete S, Wootton J. Propranolol treatment of assaultive patients with organic brain disease. A double-blind crossover, placebo-controlled study. *J Nerv Ment Dis*. 1986; 174: 290-294.
24. Citrome L, Volavka J, Czobor P, et al. Effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol on hostility among patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv*. 2001; 52: 1510-1514.
25. Cowdry RW, Gardner DL. Pharmacotherapy of borderline personality disorder: alprazolam, carbamazepine, trifluoroperazine, and trimethylpromine. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 45: 111-119.
26. Marin DB, Greenwald BS. Carbamazepine for aggressive agitation in demented patients during nursing care. *Am J Psychiatry*. 1989; 146: 805.
27. Patterson JF. A preliminary study of carbamazepine in the treatment of assaultive patients with dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1988; 1: 21-23.
28. Patterson JF. Carbamazepine for assaultive patients with organic brain disease. *Psychosomatics*. 1987; 28: 579-581.
29. Wilcox J. Divalproex sodium in the treatment of aggressive behavior. *Ann Clin Psychiatry*. 1994; 6: 17-20.
30. Brennan PA, Grekin ER, Mednick SA. Maternal smoking during pregnancy and adult male criminal outcomes. *Arch Gen Psychiatry*. 1999; 56: 215-219.
31. Dostal T, Zvolisky P. Antiaggressive effect of lithium salts in severe mentally retarded adolescents. *International Psychopharmacology*. 1970; 5: 203-207.
32. Mejia J, Ervin F, Baker G, Palmour R. Monoamine oxidase inhibition during brain development induces pathological aggressive behavior in mice. *Biol Psychiatry*. 2002; 52: 811-822.
33. Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ, Pappas N, Logan J, MacGregor R, Alexoff D, Shea C, Schlyer D, Wolf AP, Warner D, Zezulova I, Cilento R. Inhibition of monoamine oxidase B in the brains of smokers. *Nature*. 1999; 379: 733-736.
34. Volavka J. *Neurobiology of Violence*, Washington, D.C., American Psychiatric Press, Inc., 1995.