



Psychiatrischer Beitrag

Medikamentöse Behandlung gewalttätigen Verhaltens bei Patient:innen mit Schizophrenie und Störung des Sozialverhaltens

Stjepan Curic¹

Angenommen: 21. Juni 2021 / Online publiziert: 14. Juli 2021
© Der/die Autor(en) 2021

Die Behandlung aggressiven und gewalttätigen Verhaltens bei Patient:innen mit einer Schizophrenie stellt insbesondere dann eine große Herausforderung dar, wenn bereits seit Kindheit oder Jugend eine Störung des Sozialverhaltens (SdS) (engl. „conduct disorder“; DSM-5: 312.8; ICD-10: F91) beobachtet werden kann. Die Diagnose einer SdS vor dem 15. Lebensjahr stellt einen Risikofaktor für gewalttätiges Verhalten dar. Personen mit Schizophrenie und komorbider SdS zeigen ein mehr als doppelt so hohes Risiko für Gewalthandlungen im Vergleich zu Patient:innen ohne eine SdS. Ein Teil der Patient:innen ohne SdS zeigt erstmalig im Rahmen einer Schizophrenie gewalttätiges Verhalten. Wie unterscheiden sich die beiden Gruppen in Bezug auf die mögliche präventive Wirkung von Antipsychotika? Wie unterscheidet sich die Wirksamkeit von Antipsychotika der ersten Generation von jenen der zweiten Generation? Hat Clozapin (CLO), das als Antipsychotikum mit überlegener antiaggressiver Wirksamkeit gilt, auch in diesen beiden Patient:innengruppen einen Vorteil? In einer kürzlich im *American Journal of Psychiatry* erschienenen klinischen Studie geben die Autoren Krakowski et al. Antworten auf diese Fragen und vergleichen die Antipsychotika CLO, Olanzapin (OLZ) und Haloperidol (HAL) in einer Gruppe gewalttätiger Patient:innen (Krakowski et al. 2021).

In die Studie wurden 99 erwachsene Patient:innen [Range: 16–60] mit einer Schizophrenie oder einer schizoaffektiven Störung eingeschlossen, die wiederholt anderen Personen gegenüber gewalttätig geworden sind. Die Zuteilung des Medikaments (CLO, OLZ oder HAL) erfolgte

randomisiert und doppelblind. Inwiefern eine SdS vor dem 15. Lebensjahr vorlag, wurde über die Krankenakte und Berichte von Angehörigen, nicht jedoch über Schulzeugnisse oder Untersuchungsergebnisse aus der Kindheit/Jugend erfasst. Die Behandlung der Patient:innen fand auf einer speziellen Station für wissenschaftliche Studien statt, auf der die Einnahme der Medikation und die Abstinenz von Substanzen gewährleistet wurden. Zwischen den Indexangriffen und dem Beginn der antipsychotischen Medikation vergingen durchschnittlich 20 Tage (Range: 14 bis 26 Tage). Die Patient:innen wurden innerhalb einer Woche auf 20 mg OLZ oder 20 mg HAL eingestellt bzw. innerhalb von 24 Tagen auf 500 mg CLO. Nach 6 Wochen, während der zweiten Hälfte der Studie, konnten die Behandler:innen die Dosis der Medikation verblindet nach vorgegebenen Stufen verändern. Die hohen Dosen wurden durch Vorstudien gerechtfertigt; eine Unterbehandlung sollte aus Sicherheitsgründen vermieden werden.

Die Häufigkeit und Schwere aggressiven Verhaltens wurde auf der *Modifizierten Skala für offensichtliche Aggressionen (MOAS)* bewertet. Diese Skala erfasst verbale Aggression, Sachaggression, Selbstverletzung und Fremdverletzung. Dabei wurden die Pflegekräfte nach jeder Schicht durch das wissenschaftliche Personal nach möglichen Vorkommnissen befragt, die gewalttätigem Verhalten entsprachen. Der MOAS-Gesamtscore und der MOAS-Score für physische Aggression gegen andere (Fremdverletzungsskala) wurden als Zielvariablen definiert. Dabei ist der Schweregrad der Fremdverletzungsskala wie folgt definiert (deutsche Übersetzung: Schanze et al. 2019): (1) macht drohende Gesten, schlägt in Richtung anderer, verkrallt sich in die Kleidung von anderen; (2) schlägt, tritt, schubst, kratzt, zieht andere an den Haaren (ohne Verletzung); (3) geht auf andere los, verursacht dabei leichte Verletzungen (blaue Flecken, Verstauchungen, Striemen etc.); (4) geht auf andere los,

✉ Dr. med. Stjepan Curic
s.curic@uke.de

¹ Institut für Sexualforschung, Sexualmedizin und Forensische Psychiatrie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg-Eppendorf, Deutschland

verursacht dabei schwere körperliche Verletzungen (Knochenbrüche, tiefe Wunden, innere Verletzungen).

Psychiatrische Symptome wurden durch die Positiv- und Negativ-Syndrom-Skala (PANSS) erfasst (Kay et al. 1987). Das Vorhandensein einer Störung des Sozialverhaltens oder die Zuordnung zu einer der 3 Behandlungsarme wurde als unabhängige Variable erfasst. Wenn mittels verallgemeinertem linearem Modell (GLM) ein signifikanter Haupteffekt gezeigt werden konnte, erfolgten direkt vergleichende Post-hoc-Analysen. Das Alter, der Substanzmissbrauch oder die Substanzabhängigkeit und die Dauer der Teilnahme an der Studie wurden als Kovariaten berücksichtigt.

Eine Störung des Sozialverhaltens zeigte sich in der Hälfte der Studienpopulation. Die Untersuchten, die im US-Bundesstaat New York lebten, waren zu 80 % männlich, und zu über 90 % entweder Afroamerikaner:innen oder Hispanics. Es zeigten sich keine Unterschiede der beiden Gruppen in Bezug auf Ethnizität, Subdiagnosen, Anzahl der Voraufenthalte, die Inhaftierungsrate, die MOAS-Baseline-Werte und die PANSS-Werte, bis auf die Ausprägung der PANSS-Negativ-Skala. Diese war bei Personen ohne Störung des Sozialverhaltens ausgeprägter. Weitere Unterschiede ergeben sich beim Alter, bei der Dauer der Störung und beim Substanzgebrauch. Es zeigten sich Unterschiede zwischen dem Zeitpunkt der ersten Inhaftierung zwischen Personen mit einer SdS (22 ± 6 Jahre) und Personen ohne SdS (26 ± 10 Jahre). Die verschiedenen Studienarme unterschieden sich nicht in Bezug auf die Art der antipsychotischen Medikation vor Studieneinschluss, die Anzahl an Angriffen auf andere oder die Länge der Voraufenthalte. Die Dauer der Behandlung unterschied sich zwischen den Studienarmen nicht.

Die Medikation hatte einen signifikanten Effekt in Bezug auf den MOAS-Gesamt-Score ($F=30,1$; $df=2$, 98 , $p<0,001$) und die Unterskala für Fremdverletzung ($F=26,9$; $df=2$, 98 ; $p<0,001$). Der MOAS-Gesamt-Score war in der Gruppe mit einer SdS höher (HAL=71, OLZ=41, CLO=27) als in der Gruppe ohne SdS (HAL=29, OLZ=25, CLO=15). Es zeigte sich eine etwa doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit, höhere MOAS-Gesamtwerte bei Vorliegen einer SdS zu haben („odds ratio“ (OR)=1,92). Der MOAS-Fremdverletzungsscore war in der Gruppe mit SdS höher (HAL=44, OLZ=18, CLO=10) als in der Gruppe ohne SdS (HAL=11, OLZ=10, CLO=4). Bei Patient:innen mit einer SdS war die Wahrscheinlichkeit, höhere Werte in der MOAS-Skala für Fremdverletzung zu erzielen, fast 3-mal so hoch wie ohne eine SdS (OR=2,78).

Patient:innen ohne SdS hatten durch CLO im Vergleich zu HAL eine doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit, einen niedrigeren MOAS-Gesamt-Score zu haben (OR=1,92), und eine fast 3-mal so hohe Wahrscheinlichkeit, einen niedrigeren MOAS-Fremdverletzungsscore zu haben (OR=2,7). Bei Patient:innen mit einer SdS war die Wahrscheinlichkeit,

einen niedrigeren Score unter CLO im Vergleich zu HAL zu haben, sogar für den MOAS-Gesamt-Score um das Dreifache (OR=3,09) und für die MOAS-Fremdverletzungsskala sogar um das Vierfache (OR=4,12) erhöht.

Die antiaggressive Wirkung von OLZ gegenüber HAL war auch bei Patient:innen ohne SdS vorhanden: OLZ zeigte eine leichte antiaggressive Überlegenheit gegenüber HAL in Bezug auf den MOAS-Gesamt-Score (OR=1,15, 95%-KI=1,02–1,3), nicht jedoch in Bezug auf den MOAS-Fremdverletzungsscore (OR=1,2, 95%-KI=0,99–1,45). In der Gruppe mit SdS zeigte OLZ jedoch eine erhöhte Reduktion aggressiven Verhaltens im MOAS-Gesamt-Score (OR=1,76) und dem MOAS-Fremdverletzungsscore (OR=2,44).

Die Autoren untersuchten auch die MOAS-Subskala für verbale Aggressionen separat, die z. B. Fluchen und Bedrohungen erfasst. Bei Patient:innen ohne SdS gab es keine signifikanten Unterschiede bei der verbalen Aggression zwischen den Medikamentenbedingungen. Patient:innen mit SdS zeigten in allen 3 paarweisen Vergleiche Unterschiede. Diese Vergleiche betrafen CLO und HAL (OR=0,46), CLO und OLZ (OR=0,64) und OLZ und HAL (OR=0,72). Das bedeutet, dass nur in der Gruppe der SdS eine Verbesserung der verbalen Aggression erzielt werden konnte (CLO>OLZ>HAL).

Die Autoren berichten auch von dem Einfluss einer Veränderung der Positivsymptome auf aggressives Verhalten. Die Zu- oder Abnahme sagte den MOAS-Gesamt-Score ($F=250,0$, $df=1$, 98 , $p<0,001$) und MOAS-Fremdverletzungsscore voraus ($F=137,0$, $df=1$, 98 , $p<0,001$). Bei Verbesserung der Positivsymptome waren die MOAS-Werte niedriger. Bei Patient:innen mit SdS führte eine Verschlechterung der Positivsymptome zu einem Anstieg des MOAS-Gesamt-Scores bzw. des MOAS-Fremdverletzungsscores um 42 % bzw. 65 %. Bei Patient:innen ohne SdS wirkte sich eine Verschlechterung der Positivsymptome sogar noch deutlicher aus: Der MOAS-Gesamt-Score war fast doppelt so hoch und der MOAS-Fremdverletzungsscore fast 2,5-mal so hoch.

Zusammenfassend konnten Krakowski et al. in einer Untersuchung an 99 wiederholt gewalttätigen Patient:innen mit Schizophrenie bestätigen, dass eine komorbide Störung des Sozialverhaltens (SdS) eng mit Gewalttätigkeit im Zusammenhang steht. Bei den überwiegend chronisch Erkrankten zeigte die Gruppe mit SdS auch einen früheren Zeitpunkt der ersten Inhaftierung. Ein Hauptergebnis der Studie ist die Überlegenheit von Antipsychotika der zweiten Generation (Clozapin (CLO) und Olanzapin (OLZ)) gegenüber einem Vertreter der Antipsychotika der ersten Generation (Haloperidol (HAL)) in Bezug auf aggressives Verhalten. Da es sich um eine randomisierte und doppelblinde Studie handelt, konnte auch ausgeschlossen werden, dass z. B. nur besonders adhärente Patient:innen in die CLO-Gruppe

eingeschlossen wurden. Bemerkenswert erscheint, dass die Unterschiede zwischen den Substanzen ausgeprägter waren, wenn bei den Patient:innen eine SdS vorhanden war.

Die antiaggressive Überlegenheit von CLO ggü. OLZ zeigte sich in der International-Suicide-Prevention(interSePT)-Studie in Bezug auf die Selbstaggression. Eine Auswertung der Selbstverletzungsskala der MOAS, die in dieser Studie verwendet wurde, erfolgte jedoch nicht. Die Ergebnisse der hier besprochenen Studie unterscheiden sich von den Ergebnissen der CATIE-Studie, in der einerseits keine Unterschiede zwischen Erst- und Zweitgenerationsantipsychotika gefunden werden konnten und außerdem keine Wirkung der Medikation auf aggressives Verhalten bei SdS gezeigt wurde. Die Autoren diskutieren, dass in der vorliegenden Studie CLO verwendet wurde, das in der CATIE-Studie nicht verwendet wurde und die Erfassung aggressiven Verhaltens anders erfolgte (retrospektive Selbstbeurteilung vs. tägliche MOAS-Fremdbeurteilung). Es sei denkbar, dass Proband:innen der CATIE-Studie nach eigenmächtiger Reduktion der Medikation auch möglicherweise verzerrte Angaben in Bezug auf Aggressionen gemacht haben könnten.

Der gezeigte Zusammenhang zwischen Zunahme von Positivsymptomatik und Zunahme der Gewalttätigkeit zeigte sich besonders für Personen ohne SdS. Diese Ergebnisse, die im Einklang mit anderen Studien seien, unterstreichen, dass es mehrere Ursachen für Gewalt gibt, und dass diese wahrscheinlich bei Personen mit SdS stärker mit frühen dissozialen Verhaltensweisen als mit der Psychose assoziiert sind. Der in der Studie gezeigte, wenn auch schwächere Zusammenhang zwischen Positivsymptomen und Gewalt bei Personen mit SdS legt jedoch nahe, dass gewalttätiges Verhalten auch in dieser Personengruppe nicht ausschließlich mit der SdS im Zusammenhang zu stehen scheint.

Die verwendeten Dosierungen (je 20 mg für HAL und OLZ und 500 mg für CLO) wurden im Einklang mit der Literatur gewählt, erscheinen aus klinischer Perspektive jedoch hoch. Inwiefern auch niedrigere Dosen ähnliche Effekte hätten erzielen können, bleibt unklar. Die Autoren diskutieren, dass man in Betracht ziehen müsse, dass die CLO-Aufdosierung (über ca. 3 Wochen) im Vergleich zur Eindosierung der Vergleichssubstanzen (über eine Woche) langsamer erfolgte und ein möglicher Effekt daher weniger lange beobachtet werden können. Die Wirkung von CLO könnte daher noch überlegener sein.

Eine Limitation der Studie ist der Umstand, dass es sich um eine chronisch Erkrankte Patient:innengruppe handelte und eine Übertragbarkeit auf Patient:innen mit einer ersten Episode einer Schizophrenie nicht ohne Weiteres möglich ist. Auch der Umstand, dass die Patient:innen der Untersuchung zustimmen müssen, limitiert die Aussagekraft auf andere Patient:innen, die weniger krankheits- oder be-

handlungseinsichtig sind. Die Untersuchung anderer Substanzen, für die inzwischen eine Depotformulierung vorliegt, wäre von großem klinischen Interesse.

Da die Vorhersage von Gewalthandlungen weiterhin herausfordernd bleibt (Fazel et al. 2021) und verschiedene Ursachen bekannt sind, sollte das individuelle Risiko gemeinsam mit den Patient:innen und ihren Angehörigen erfasst werden: Die Anamnese sollte auslösende Faktoren, Traumata, bisheriges impulsives Verhalten, eine Drogenanamnese, die bisherige Medikamentenadhärenz und eine Einschätzung zum Vorliegen einer Störung des Sozialverhaltens in der Kindheit oder Jugend umfassen. Die Studie unterstreicht die bisherige Empfehlung der S3-Leitlinie „Verhinderung von Zwang: Prävention und Therapie aggressiven Verhaltens bei Erwachsenen“ (Steinert und Hirsch 2019), wonach eine Behandlung mit CLO bei aggressivem Verhalten bei therapieresistenten Psychosen erfolgen sollte, und liefert zusätzliche Evidenz für einen Einsatz von OLZ.

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt S. Curic gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

Verwendete Literatur

- Fazel S, Toynbee M, Ryland H, Vazquez-Montes M, Al-Taiar H et al. (2021) Modifiable risk factors for inpatient violence in psychiatric hospital: prospective study and prediction model. *Psycholog Med.* <https://doi.org/10.1017/S0033291721002063>
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987) The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 13(2):261–276
- Krakowski M, Tural U, Czobor P (2021) The importance of conduct disorder in the treatment of violence in schizophrenia: efficacy of clozapine compared with olanzapine and haloperidol. *Am J Psychiatry* 178(3):266–274

- Schanze C, Hemmer-Schanze C, Walter-Fränkell S, Elstner S (2019) Modifizierte Skala für offensichtliche Aggressionen – Vorstellung der deutschen Übersetzung der Modified Overt Aggression Scale (MOAS), S 25–36
- Steinert T, Hirsch S (Hrsg) (2019) Leitlinie Verhinderung von Zwang: Prävention und Therapie aggressiven Verhaltens bei Erwachsenen. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, S 3

Weiterführende Literatur

- Oakley C, Harris S, Fahy T, Murphy D, Picchioni M (2016) Childhood adversity and conduct disorder: a developmental pathway to violence in schizophrenia. *Schizophr Res* 172(1–3):54–59