

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**

**1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA**



**Biologické a environmentální faktory  
násilného chování**

*(Autoreferát doktorské dizertační práce)*

**MUDr. Jan Vevera**

**Školitel: Doc. MUDr. Hana Papežová, CSc.**

**Odborný konzultant: RNDr. Zdeněk Fišar, CSc.**

**Praha 2005**

Dizertační práce byla vypracována v rámci externího doktorského studia v biomedicině, oboru neurovědy, na Psychiatrické klinice 1. LF UK a VFN Praha.

Autor: MUDr. Jan Vevera  
Adresa: Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN  
Praha, Ke Karlovu 11, 128 00  
Telefon: 224965359  
Fax: 224923077  
Email: [janvevera@centrum.cz](mailto:janvevera@centrum.cz)

Obor: Neurovědy  
Školitel: Doc. MUDr. Hana Papežová, CSc.

Oponenti:

Autoreferát byl rozeslán dne:  
Obhajoba se koná dne:

S dizertační prací je možné se blíže seznámit na studijním oddělení děkanátu 1. LF UK, Kateřinská 32, Praha 2.

Prof. MUDr. Jiří Tichý, DrSc.  
předseda oborové rady

**Poděkování:**

Chtěl bych poděkovat všem, kteří mi na školícím pracovišti pomáhali při vzniku této práce i při dalších lékařských a odborných aktivitách.

Můj dík patří školitelce Doc. MUDr. Haně Papežové CSc., za podněcení mého zájmu o tematiku násilného chování a za trpělivost při uvedení do této problematiky a za poskytnutí datových souborů pro naši společnou práci.

Děkuji Prof. Richardu Balonovi za konzultace a uvedení do problematiky vztahu koncentrace cholesterolu a poruch chování. Chci též poděkovat RNDr. Zdenkovi Fišarovi za odborné konzultace a metodologickou pomoc při přípravě a realizaci prací, týkajících se metabolismu serotoninu.

Děkuji MUDr. Iljovi Žukovovi CSc. a MUDr. Tomáši Morczinkovi za důvěru, se kterou poskytli svůj volný čas k realizaci naší první práce.

Děkuji Doc. MUDr. Richardu Češkovi, CSc., MUDr. Tomáši Kvasničkovi CSc., a panu Zdeňkovi Hanušovi, za jejich ochotu, názory, rady a pomoc při praktické realizaci experimentální části práce a MUDr. Lucii Linhartové-Závěšické za pomoc při její přípravě.

Svým spolupracovníkům z Kalifornské University v Berkeley - Dr. Alanu Hubbardovi PhD a Dr. Arnoštu Veselému PhD. děkuji za metodické připomínky a statistické konzultace.

Značnou zásluhu na publikaci všech prací měli Prof. Richard Scheffler PhD a Prof. Ralph Catalano PhD, ze School of Public Health, z Kalifornské University Berkeley, kterým patří můj dík především za poskytnutí času k sepsání všech prací.

## **Obsah**

- 1. Úvod**
2. Cholesterol, deprese a suicidalita a násilná úmrtí a teorie, které tento vztah vysvětlují
  - 2.1 Cholesterol, deprese a suicidalita
  - 2.2 Koncentrace cholesterolu a chuť k jídlu
  - 2.3 Epidemiologické studie- Limity na důkazech založené medicíny
  - 2.4 Biologický mechanismus - Engelbergova hypotéza
  - 2.5 Rozdílný pohled nabízený internistům a psychiatrům epidemiologické studie
  - 2.6 Zkoumání biologického mechanismu
  - 2.7 Cíl práce
- 3. Výzkumná část I**
  - 3.1 Studie 2: Koncentrace cholesterolu u žen po násilném a nenásilném suicidálním pokusu**
    - 3.1.1 Cíl
    - 3.1.2 Metodika
    - 3.1.3 Výsledky
    - 3.1.4 Diskuse
  - 3.2 Studie 3: Farmakologicky indukované snížení cholesterolu vyvolává časově omezené změny v serotonergní transmisi**
    - 3.2.1 Cíl
    - 3.2.2 Metodika
    - 3.2.3 Výsledky
    - 3.2.4 Diskuse
  - 3.3 Závěry obou prací**
- 4. Výzkumná část II: Násilné chování u pacientů trpících schizofrenií v letech 1949, 1969, 1989 a 2000**
  - 4.2.1 Úvod a Cíl
  - 4.2.2 Metodika
  - 4.2.3 Výsledky
  - 4.2.4 Diskuse
  - 4.2.5 Závěr
- 5. Literatura**
- 6. Seznam zkratk**

## Všeobecný úvod

Vzrůst násilného chování prostupuje všechny složky společnosti (Vevera et al., 2002a, Vevera et al., 2002b). Časopis JAMA je opakovaně prohlásil za „public health emergency“ (McAfee,1995). WHO považuje násilí za jeden z nejdůležitějších problémů pro zdraví populace. Celosvětově patří mezi hlavní příčiny úmrtí pro střední generaci (Krug et al., 2002). Násilné chování lze dělit na násilí proti vlastní osobě, interpersonální násilí a kolektivní násilí. V naší práci se zabýváme násilím interpersonálním.

### Shrnutí výzkumné části práce

Ve výzkumné části přinášíme výsledky tří studií. V prvních dvou jsme se zabývali biologickými a behaviorálními důsledky snižování koncentrací cholesterolu a v poslední práci jsme studovali trend a koreláty v růstu násilného chování u pacientů trpících schizofrenními poruchami. Protože se jedná o odlišná témata, rozdělili jsme výzkumnou část práce na dvě části.

#### První část

V první části přinášíme výsledky našich dvou studií, ve kterých jsme se zabývali rolí snižování cholesterolu na impulsivitu, depresivitu a serotoninergní přenos.

V první práci „**Koncentrace cholesterolu u žen po násilném a nenásilném sebevražedném pokusu**“ (Vevera et al., 2003) ukazujeme že u žen s nižšími koncentracemi cholesterolu docházelo významně častěji k násilnému sebevražednému pokusu (který je spojován s vyšší mírou impulsivity), než u žen s nenásilným sebevražedným pokusem a než u kontrolní skupiny.

Během příprav a realizace této studie jsme zjistili, že i když stovky převážně epidemiologických prací zkoumají asociaci mezi koncentracemi cholesterolu a poruchami chování, jen několik biologických prací se pokoušelo tento vztah vysvětlit. Nejčastěji je citovaná Engelbergova teorie, podle které mohou nízké koncentrace cholesterolu ovlivňovat mikroviskozitu plazmatických membrán, což může ovlivnit funkci v ní obsažených transportních molekul a receptorů a přispívat ke snížené serotoninergní transmisi. Serotoninergní dráhy se uplatňují při inhibici impulzivního chování. Snížení hladiny cholesterolu vyvolané medikací nebo jinými příčinami může tedy touto cestou facilitovat tak komplexní chování jakým je depresivita, násilí či sebevraždnost. Tato teorie je obecně přijímaná, ale pouze několik prací se jí pokusilo experimentálně zkoumat a ty přinesly rozporné výsledky.

**Cílem naší druhé práce** bylo této teorii experimentálně testovat. V práci „**Farmakologicky indukované snížení cholesterolu vyvolává časově omezené změny v serotoninergní transmisi**“ (Vevera et al., 2005a) jsme v průběhu hypolipidemické terapie zjistili, že uptake serotoninu byl ovlivněn opačně než se dosud předpokládalo – popsali jsme vzestup, nikoliv pokles uptake serotoninu. Významnou změnu jsme zde zaznamenali jen po 4 týdnu. Velmi překvapivé bylo, že po více než roce léčby se koncentrace membránového cholesterolu a aktivita serotoninového transporteru vrátily na hodnoty před počátkem léčby.

### **Druhá část**

V druhé části výzkumné práce jsme se zabývali prevalencí a korelátů násilného chování. Naše starší data ukazují, že roční prevalence násilného chování u českých hospitalizovaných psychiatrických pacientů je 5% (Vevera et al., 2002 c). Podle literárních údajů se za nejrizikovější pro vznik agresivity považují pacienti s psychotickou poruchou a závis-

lost na alkoholu nebo drogách. Nejvýznamnějším prediktorem násilí u psychiatrických pacientů je násilí v anamnéze a triáda paranoidních bludů: (1) přesvědčení, že jsou ovládáni vnějšími silami (2) přesvědčení, že jsou jim vkládány myšlenky, (3) přesvědčení, že jim ostatní chtějí škodit. Ukázali jsme, že tyto výsledky nejsou univerzálně platné a dokumentovali jsme, že v při krátkodobé a střednědobé hospitalizaci jsou nejagresivnější pacienti se syndromem demence. V následné práci, kterou zde předkládáme, jsme se zabírali pacienty trpícími schizofrenními poruchami.

Ve Studii „Násilné chování u pacientů trpících schizofrenií v letech 1949, 1969, 1989 a 2000“ (Vevera et al., 2005b) se zabýváme prevalencí násilného chování, trendem v jeho růstu a vztahem násilného chování a abuzu návykových látek. Ukazujeme, že ve stabilním zdravotním systému nedochází k růstu násilí u těchto pacientů. Překvapivé je zjištění, že na rozdíl od výsledků z USA nebylo zneužívání návykových látek hlavním důvodem násilí.

## **2. Cholesterol, deprese a suicidalita a násilná úmrtí a teorie, které tento vztah vysvětlují.**

### **2.1 Cholesterol, deprese a suicidalita**

Od r.1990 kdy Muldoon et al.(1990) ukázali, že intervence zaměřené na snižování koncentrací cholesterolu jsou spojeny se signifikantním nárůstem mužských úmrtí, způsobených nehodami, vraždami, a sebevraždami potvrdilo značné množství prací vztah mezi nízkými hladinami cholesterolu, depresí (Tabulka 1), suicidalitou (Tabulka 2) a násilným chováním (Žukov et al., 2001, Vevera et al., 2001, Vevera 2004a). Byly ovšem publikovány i práce s opačnými výsledky (Tanskanen, 2000). Zvýšené hladiny cholesterolu byly rovněž nalezeny u pacientů s bolestivými symptomy (Krikava et al. 2004). Další randomizované klinické studie u pacientů s hypertenzí nenalezly nežádoucí efekty hypoli-

pidemické medikace na poruchy nálady (Muldoon et al., 2001, Deisenhammer et al., 2004).

## **2.2 Koncentrace cholesterolu a chuť k jídlu**

Záhy po publikování nálezů o vztahu snížených koncentrací cholesterolu a suicidality se objevily námitky, že snížená koncentrace cholesterolu, nacházená u depresivních pacientů a u pacientů po TS je způsobena nechutenstvím, provázejícím deprese (Goble a Worcester, 1992). V Lindbergově studii (Lindberg et al., 1994) autoři našli nižší koncentrace celkového cholesterolu u mužů, kteří měli častěji pokleslou náladu, ale koncentrace triacylglyceridů se nelišily. Kdyby příčinou snížených hladin cholesterolu byl pokles chuti k jídlu, očekávali bychom pokles obou parametrů. V Kungihovi práci (Kungi et al., 1997) nálezy snížených koncentrací cholesterolu přetrvávaly i při kontrole vlivu nutričních parametrů. Vztah mezi depresivní symptomatikou a nízkou hladinou cholesterolu tedy nelze vysvětlit pouze poklesem váhy nebo chuti k jídlu.

## **2.3 Epidemiologické studie - Limity na důkazech založené medicíny**

Studiem vztahu cholesterolu a poruch nálady a chování se většinou zabývají epidemiologické studie, které nemohou přesně objasnit kauzalitu tohoto vztahu. Dalo by se ale předpokládat, že mohou alespoň rozhodnout o tom, zda tento vztah existuje či nikoliv. Bohužel, neumožňují ani to. Právě na příkladu násilného chování a suicidality je nejlépe **vidět omezenost současné na důkazech založené medicíny**. I když jsou studie randomizované, dvojitě slepé a placebem kontrolované, pořád ještě se **zabývají vysoce preselektovanou populací**, právě s ohledem na násilí, nehody a sebevražednost. První filtr je totiž ještě před randomizací. Je jistě v souladu se zkušeností každého lékaře, který se účastnil farmaceutické



studie, že účast obvykle není nabízena osobám s antisociálními rysy (u kterých je vyšší pravděpodobnost násilné smrti a úrazu), či pacientům s psychickými problémy (kde je vyšší pravděpodobnost suicidia). Tím spíše, když před tím byly publikovány studie, nalézající zvýšenou sebevražednost u hypolipidemických intervencí. Není pak jistě překvapením, že osoby zařazené do studií, umírají v důsledku příčin nesouvisejících s kardiovaskulárními problémy (např. vraždy, sebevraždy, autonehody) výrazně méně, než studovaná populace. V Muldoonově metaanalýze je uvedeno, že mortalita nesouvisející s kardiovaskulárním onemocněním byla u osob, zařazených do jedné ze studií třetinová oproti datům z běžné populace (Muldoon et al., 2000).

Jistou roli by zde mohla hrát i tzv. Publikační Bias - je pravděpodobnější, že studie bude otištěna pokud něco nalezla, než studie nenalézající žádný vztah.

#### **2.4 Biologický mechanismus a studie, které ho zkoumají**

Cholesterol je hlavním membránově aktivním steroidem, který ovlivňuje růst buněk a funkci mnoha membránových proteinů. Fungování receptorů a transporterů plazmatické membrány může být cholesterolem ovlivněno přímo specifickými molekulárními interakcemi (Scanlon et al., 2001) nebo nepřímo, změnami mikroviskozity a permeability této membrány (obr. 1). Podle široce přijímané Engelbergova teorie, (publikovaná v r. 1992 a modifikovaná Teraem et al. v r. 2000) dochází snížením koncentrací plazmatického cholesterolu ke změně viskozity plazmatických membrán a následně k poklesu serotonergní transmise. Serotonergní systém se uplatňuje při inhibici impulsivního násilného chování (Volavka 2002). Snížené hladiny cholesterolu mohou touto cestou facilitovat tak komplexní chování, jakým je násilí vůči vlastní osobě či ostatním.

Při zajišťování normální serotonergní transmise hraje klíčovou roli membránový přenašeč pro serotonin (SERT)

který v CNS vycytává volný serotonin. Důležitým faktorem při modulaci aktivity SERT je jejich afinita k molekulám serotoninu a hustota transportních molekul na povrchu buněčné membrány. Aktivita SERT je charakterizována hodnotami maximální rychlosti transportu serotoninu do buněk ( $V_{max}$ ) a zdánlivou Michaelisovou konstantou ( $K_M$ ). Předchozí nálezy ukazují, že SERT je ovlivňován jak membránovými regulačními proteiny (Haase et al., 2001), tak membránovým cholesterolem (Scanlon et al., 2001)

Hypolipidemická medikace, která prochází hematoencefalickou bariérou může ovlivnit syntézu cholesterolu v CNS. Je známo, že simvastatin (inhibitor reduktasy hydroxymethylglutaryl-koenzymu A) prochází hematoencefalickou bariérou (Saheki et al., 1994), snižuje obsah cholesterolu v synaptických membránách a ovlivňuje rozložení cholesterolu na plazmatické membráně (Kirsch et al., 2003), a redukuje obrat cholesterolu v CNS (Locatelli et al., 2002).

Je překvapivé, že zatímco stovky studií se zabývají vlivem hypolipidemické terapie na serotonergní transmissi pouze několik prací zkoumalo biologický mechanismus tohoto vztahu a jejich výsledky jsou navíc protikladné (Ringo et al., 1994; Delva et al., 1996; Hibbeln et al., 2000; Sarchiapone et al., 2001; Papakostas et al., 2003).

Endelbergovu teorii dle Web of Knowledge citovalo do 31.7.2005 207 prací. Data která mohou sloužit k testování této teorie přináší 84 studií. Ostatní jsou komentáře, souhrnné články, nebo práce, které teorii citují (Vevera, 2006). Nalezli jsme 69 epidemiologických studií a 15 studií biologických .

## **2.5 Rozdílný pohled nabízený internistům a psychiatrům - epidemiologické studie**

V časopisech zaměřených na psychiatrickou problematiku bylo publikována 43 prací. Je zajímavé, že 77% (N=33)

z nich našlo negativní asociaci mezi hladinami cholesterolu a poruchami nálady, zvýšenou impulsivitou či hostilitou.

V časopisech zaměřených na interní lékařství je tomu naopak, z 11 prací jich 82% (N=9) nenalezlo buď žádný vztah mezi snížením hladin cholesterolu a psychickým stavem, nebo popisují dokonce zlepšení nálady, vysvětlované zlepšeným zdravotním stavem. Pouze dvě práce našly asociaci mezi sníženými hladinami cholesterolu a poklesem nálady. Zbývajících 15 prací bylo publikováno ve všeobecných lékařských časopisech (Epidemiology, BMJ, Lancet) z toho 40% (N=6) našlo asociaci mezi sníženými hladinami cholesterolu a zhoršením nálady či nárůstem impulsivity a 60% (N=9) nikoliv.

## **2.6 Biologický mechanismus - Engelbergova hypotéza**

Je překvapivé, že zatímco stovky studií se zabývají vlivem hypolipidemické terapie na serotonergní transmisí pouze 15 prací zkoumalo biologický mechanismus tohoto vztahu a jejich výsledky jsou navíc protikladné ale většinou tento tuto teorii nepodporují Tabula 3. (Ringo et al., 1994; Engstrom et al., 1995; Eriksson et al., 1996 Virkkunen et al., 1996; Hibbeln et al., 2000;).

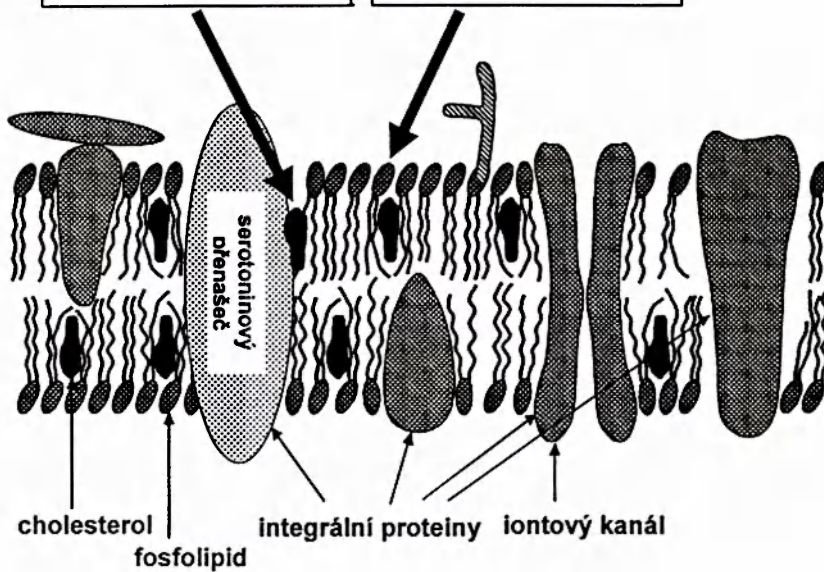
## **2.7 Cíl práce**

**Cílem práce** bylo dále rozvinout naše poznatky o roli kterou hraje cholesterol při násilném a suicidálním chování a studovat mechanismus, který by toto chování mohl ovlivňovat. Tomuto tématu se věnujeme v prvních 2 studiích. V druhé části studie se zabýváme prevalencí násilného chování, trendem v jeho růstu a vztahem násilného chování a návykových látek u pacientů trpících schizofrenií.

Obrázek 1

Cholesterol ovlivňuje serotoninový přenašeč  
přímou interakcí

Cholesterol ovlivňuje serotoninový transport  
nepřímo prostřednictvím  
změn fluidity  
plazmatické membrány



V naší práci (Vevera et al., 2005a) jsme zjistili, že snížení koncentrace cholesterolu nesnižuje viskozitu plazmatické membrány a popsali jsme opačné ovlivnění serotoninového přenašeče než se dosud předpokládalo – zjistili jsme vzestup, nikoliv pokles uptake serotoninu.

**Tabulka 1. Hladina cholesterolu a suicidální jednání**

<b>AUTOR</b>	<b>POČET OSOB VE STUDII</b>	<b>DRUH STUDIE</b>	<b>VÝSLEDEK</b>
Lindberg et al., 1992	26 699 mužů 27 692 žen	Kohortová retrospektivní	Relativní riziko Suicidia 2,75 u mužů s hladinou cholesterolu v nej- nižší čtvrtině ještě následujících 6 let. p=0,001
Sullivan et al., 1994	90 mužů a žen	Retrospektivní	Inverzní vztah mezi hladinou cholesterolu a stupněm suicida- lity. p=0,034
Takei et al., 1994	139 mužů a žen	Retrospektivní, studie případů a kontrol	Pacienti po suicidálním pokusu mají nižší hladinu cholesterolu o 10 mg/dl oproti psychiatrickým kontrolám . P=0,005
Gallerani et al., 1995	331 mužů a žen 331 kontrol	Retrospektivní, studie Případů a kontrol	Pacienti, kteří se pokusili o suicidium, mají nižší koncentrace cholesterolu proti kontrolním pacientům. p=0,619
Golier et al., 1995	307 mužů 343 žen	Retrospektivní	Muži s hladinou cholesterolu pod 25 percentilem páchají častěji závažné sebevražedné pokusy.p=0,03

**Tabulka 2. Hladina cholesterolu a depresivní symptomatika**

AUTOR	POČET OSOB VE STUDII	DRUH STUDIE	VYSLEDEK
Morgan et al., 1993	1 020 mužů	Prospektivní	Vztah mezi nízkou hladinou cholesterolu a mírou depresivní symptomatiky u mužů starších 70 let. p=0,007
Lindberg et al., 1994	729 mužů 337 žen	Průřezová	Pozitivní korelace mezi hladinou celkového a LDL-cholesterolu u mužů. p=0,005

**Tabulka 3. Studie sledující metabolity serotoninu v likvoru**

Autor	Studovaná skupina	Kontrolní skupina	Korelace mezi 5 HIAA a celkovým cholesterolem
Hibbeln et al., 2000	127 alkoholiků, 27 násilníků	49 31 bez násilného chování	Po korelaci na věk 0
Virkkunen et al., 1996	114 alkoholiků a podpalovačů	0	Ne
Ringo 1994 et al.,	96, pacienti trpící schizofrenií, schizoafektivní poruchou a depresí	16	Ne
Engstrom 1995 et al.,	72 osoby po sebevražedném pokusu	ne	Ne, byla ale nalezena pozitivní korelace s HDL
Eriksson et al.,	10 zdravých mužů před a po experimentálním podání simvastatinu	Sami sobě kontrolou	ne

### **3.1 Koncentrace cholesterolu u žen po násilném a nenásilném suicidálním pokusu**

Veveřa J<sup>a b</sup>, Žukov I<sup>a</sup>, Morcinek T<sup>a</sup>, Papežová H<sup>a</sup>,

<sup>a</sup> Psychiatrická klinika, 1. Lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze, Česká Republika

<sup>b</sup> School of Public Health, University of California at Berkeley, California, USA

#### **3.1.1 Cíl**

Cílem naší první práce bylo sledování koncentrace cholesterolu pouze u žen po suicidálním pokusu (TS) a srovnání údajů pacientek po násilném a nenásilném suicidálním pokusu a kontrolní skupinou vybranou podle věku a diagnózy. Ke kontrole nutričního stavu jsme do analýzy kovariance zařadily Body Mass Index a ke kontrole možné hemodiluce (v důsledku změn po krvácení po násilném suicidiu) jsme sledovali hematokrit.

#### **3.1.2. Metodika**

Studie případů a kontrol srovnávala koncentrace cholesterolu u žen s historií násilného (N=19) a nenásilného (N=51) suicidálního pokusu (TS) a ženy bez suicidálního pokusu v anamnéze (N=70). Studii schválila Etická komise Psychiatrické kliniky 1. LF UK a VFN.

##### **3.1.2.1 Vstupní kritéria**

Do studie jsme zařadili jen ty pacienty u kterých byly k dispozici výsledky příjmových biochemických vyšetření. Žádný z pacientů zařazených do studie nepoužíval hypolipidemickou terapii v období před sebevražedným pokusem. Všichni pacienti užívali v rámci své léčby anxiolytickou, antidepresivní a nebo antipsychotickou medikaci. Pro známý efekt olanzapinu na váhový přírůstek byli ale pacienti, užívající tento preparát, ze studie vyloučeni. Pacienti



trpící hypertenzí, hypothyreozou, diabetem mellitus, poruchami lipoproteinového metabolismu, závislostí na návykových látkách, s poruchami příjmu potravy a pacienti s organickým postižením CNS byli z účasti ve studii vyloučeni.

### **3.1.2.2 Zkoumaná skupina**

Identifikovali jsme retrospektivně všechny pacienty přijaté na Psychiatrickou kliniku 1. LF UK a VFN pro suicidální pokus v období od 1.1.1990 do 30.3.2000. Jako sebevražedný pokus jsme klasifikovali pouze sebepoškozující činy se zřejmým záměrem ukončit život. Mezi násilné sebevražedné pokusy (n =19) jsme zařadili řezná a bodá poranění, poranění střelnou zbraní, pokus o utopení a oběšení a pokus o suicidium skokem z výšky. Nejčastěji se vyskytovala řezná poranění (n =12). Předávkování medikamenty (nejčastěji benzodiazepiny n=27) jsme považovali za nenásilný sebevražedný pokus (n=51). Celkem u 70 pacientek bylo k dispozici dostatečné množství údajů, aby mohly být zařazeny do studie. Nejčastějším důvodem pro nezařazení do studie byla skutečnost, že biochemická vyšetření nebyla prováděna v naší laboratoři, ale na příslušných spádových jednotkách intenzivní péče, kde byli pacienti hospitalizováni, před přeložením na Psychiatrickou kliniku 1LF UK a VFN.

Psychiatrické diagnózy všech pacientů byly přehodnoceny podle kritérií MKN 10 (viz Tabulka 4). Komorbidní onemocnění byla nalezena u tří pacientů ze skupiny s násilným TS a čtyř pacientů ze skupiny s nenásilným suicidem. U tří pacientů ze skupiny s násilným TS trpících depresí byla diagnostikována také porucha osobnosti F 60.4 2x a F 60.8 1x. U dvou pacientů ze skupiny s nenásilným TS trpících depresí F 32.2 byla také diagnostikována porucha osobnosti F 60.4. Jedna depresivní pacientka trpěla epilepsií a u jedné pacientky s obsedantně kompulzivní poruchou byla diagnostikována i emočně nestabilní porucha osobnosti



F 60.30. Pacientky s panickou poruchou se v naší skupině nevyskytovaly.

### **3.1.2.3 Kontrolní skupina**

Kontrolní skupina se skládala ze 70 náhodně vybraných pacientek, spárovaných podle věku a diagnózy na ose I MKN 10, u kterých se v anamnéze nevyskytoval sebevražedný pokus. Na kontrolní skupinu se vztahovaly stejné vstupní podmínky jako na zkoumané subjekty. Komorbidní porucha byla nalezena u osmi pacientek. U pěti depresivních pacientek (F 32.2) se jednalo o poruchu osobnosti F 60.3, u tří pacientek, přijatých pro anxiózně depresivní poruchu (F 41.2) byla diagnostikována histriónská porucha osobnosti F 60.4

### **3.1.2.4 Měření**

Do studie byly zahrnuty jen ty pacientky u kterých byly k dispozici následující příjmová biochemická vyšetření: celkový sérový cholesterol, hematokrit a počet erytrocytů (RBC) jako parametry hemodiluce po krvácení. Krevní vzorky byly nabírány nalačno v 7. 00 ráno. Koncentrace cholesterolu byly stanoveny metodou CHOD-PAP. Diagnóza, výška a váha byli získány z chorobopisů.

### **3.1.2.5 Statistické zpracování**

Rozdíly v hladinách cholesterolu mezi skupinou s násilným a nenásilným suicidem a kontrolní skupinou byly studovány analýzou kovariance (ANCOVA) s ohledem na věk jako kovariátem. Jako post hoc test byl užít Scheffého test, kterým jsme porovnali hladiny cholesterolu u jednotlivých skupin.

### **3.1.3 Výsledky**

Údaje o zkoumaných osobách jsou shrnuty v Tabulce 5. Analýzou kovariance s věkem jako kovariátem byl zjištěn statisticky významný rozdíl v koncentracích cholesterolu s ohledem na násilnost sebevražedného pokusu ( $p=0.016$ ). Násled-

ným Scheffého testem jsme našli signifikantní rozdíl v koncentracích cholesterolu mezi skupinou žen s násilným TS jak vůči skupině žen s nenásilným TS ( $p=0.011$ ), tak i vůči skupině kontrolní ( $p=0.0005$ ). Naproti tomu mezi skupinou s nenásilným TS a kontrolní skupinou signifikantní rozdíl nalezen nebyl. Korigované průměrné hladiny cholesterolu u skupiny s násilným TS, nenásilným TS a kontrolní skupinou byly 4.65, 5.39 a 5.51 mmol/l (Graf 1). Identické výsledky jsme získali, když byly při analýze kovariance jako kovariáty užity současně věk a BMI. Nenalezli jsme rozdíly v hodnotách hematokritu a počtu erytrocytů mezi sledovanými skupinami.

### **3.1. 4 Diskuse**

Pacientky s násilným suicidálním pokusem měly signifikantně nižší koncentrace cholesterolu než pacientky s nenásilným sebevražedným pokusem a pacientky z kontrolní skupiny. Tyto nálezy podporují modifikovanou verzi Engelbergovi hypotézy (Terao et al., 2000), podle které nízké nebo snížené hladiny sérového cholesterolu mohou být spojeny s nízkou mikroviskozitou lipidových membrán v CNS a mohou vést ke snížené expozici serotoninových receptorů na povrchu membrán, **což může vést ke snížené funkci serotoninergních receptorů**. Následně může docházet k inhibici serotoninergní transmisy a poklesu suprese impulzivního či agresivního chování nebo k depresivním stavům a u predisponovaných osob k odbrždění násilnějších způsobů chování.

Naše práce ukazuje že pacienti s TS tvoří homogenní skupinu. Ženy s anamnézou násilného TS, který je spojován s vyšší impulsivitou měly nižší hladiny cholesterolu. To je v souladu s postulovanou rolí serotoninu u impulzivního chování (Mann, 1989). Je ale třeba zmínit, že některé studie nenalezly vztah mezi periferními markery serotoninergní transmisy (prolaktinovou a kortizolovou odpovědí na stimulaci

fenfluraminem) a sérovým cholesterolem (Sarchiapone et al., 2001).

Snížené hladiny cholesterolu u osob po TS mohou být důsledkem hemodiluce vzniklé následkem traumatu. Pak bychom měli nalézt také snížené hodnoty hematokritu. Hematokrit ani hodnoty počtu erytrocytů se ale mezi skupinami nelišily. Rovněž dietní faktory se mohou podílet na vzniku systémové chyby (bias). V naší práci jsme hodnoty BMI, které tyto faktory reflektují použili jako kovariát a nedošlo k žádné změně výše popsaných výsledků.

V této práci jsme nesledovali sociodemografické, kulturní, ekonomické charakteristiky a další externí faktory, které mohou ovlivňovat suicidální chování (Schmidtke a Hafner, 1988). Podle Lova (Law et al., 1994) je možné, že snížení koncentrací cholesterolu vede k vzestupu úmrtí jen u populací, vulnerabilnějších k psychickým poruchám. Rovněž existuje vztah mezi volbou metody suicidia a její dostupností, jak je to dokumentováno na příkladu dostupnosti střelných zbraní (Boyd, 1983). Mann (Mann, 1989) se domnívá, že dostupnost metody suicida je hlavním faktorem při její volbě a že studie ukazující efekt těchto vnějších modelujících faktorů povedou ke snížení významu který je přičítán faktorům biologickým.

Práce byla podpořena granty MSM 111100001 a NIH Fogarty Program Finance and Mental Health Services Training in Czech Republic, School of Public Health, UC Berkeley, D43 TW05810-01

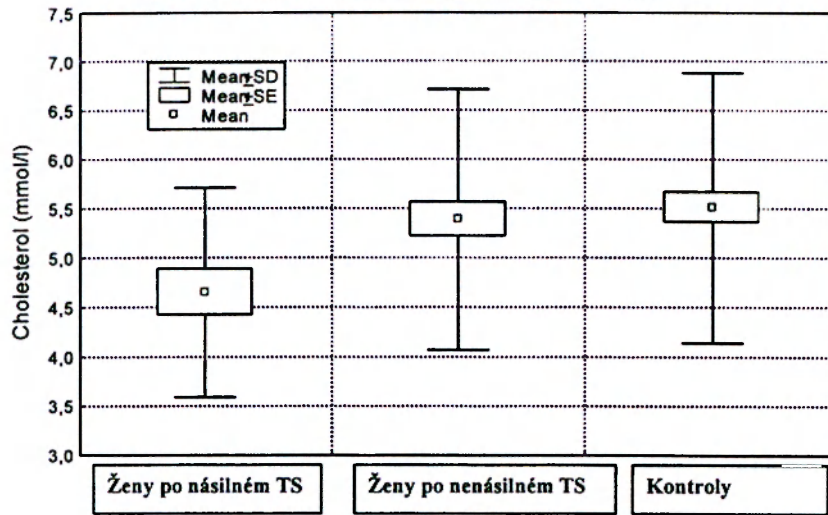
**Tabulka 4. Diagnózy případů a kontrol**

	Ženy po násilném sebevražedném pokusu (n=19)	Ženy po nenásilném sebevražedném pokusu (n=51)	Kontrolní skupina (n=70)
F20 - F29	3	11	14
F30 - F39	8	21	29
F40 - F49	4	9	13
F 60 - F60.9	4	10	14
Všechny	19	51	70

**Tabulka 5. Popis případů a kontrol**

	Ženy po násilném TS (n=19)		Ženy po nenásilném TS (n=51)		Kontrolní skupina (n=70)	
	Průměr	S.D.	Průměr	S.D.	Průměr	S.D.
Věk (roky)	42.37	19.67	42.27	17.52	44.27	18.14
Výška (cm)	166.84	5.32	165.38	6.13	164.51	5.86
Váha (kg)	62.71	9.23	60.26	7.78	64.83	11.80
Body Mass index (kg.m <sup>2</sup> )	22.46	2.56	22.08	3.02	23.99	4.49
Cholesterol (mmol/l)	4.64	1.06	5.35	1.32	5.54	1.37
Hematokrit	40.05	4.03	39.17	4.53	39.18	3.03
RBC 10 <sup>12</sup> /l	4.34	0.52	4.22	0.49	4.36	0.34

Graf 1. Korigované průměrné hladiny



TS Sebevražedný pokus, S.D. standardní chyba, S.E. standardní odchylka

### **3.2 Farmakologicky indukované snížení cholesterolu**

#### **vyvolává časově omezené změny v serotonergní transmisi**

1,3 Vevera J, 1 Fišar Z, 2 Kvasnička T, 1 Hanuš Z, 1 Stárková L, 2 Češka R. 1Papežová H.

1 Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN, 2 III. interní klinika 1. LF UK a VFN.

3 School of Public Health, University of California at Berkeley, California, USA

#### **3.2.1**

**Cílem** naší práce bylo zkoumat vliv hypolipidemické medicíny na membránovou mikroviskozitu, uptake serotoninu (5HT) a behaviorální charakteristiky (depresivitu, impulsivitu, empatii, dobrodružnost). Jako model serotonnierní transmise v CNS jsme užívali trombocyty (Tuomisto et al., 1979). Změny v lipidovém složení plazmatických membrán jsme sledovali na erytrocytárních membránách, které jsou používány jako model při zkoumání lipidových změn CNS (Chin et al., 1978; Agrawal et al., 1995).

#### **3.2.2 Metodika**

##### **3.2.2.1 Zkoumané osoby a klinické hodnocení**

Účast ve studii byla nabídnuta prvním 17 osobám (8 žen a 9 mužů, průměrný věk 63 let S.D.=10) u kterých byla po začátku studie diagnostikována hyperlipoproteinémie. Všichni pacienti s účastí ve studii souhlasili. Kompletní interní a psychiatrická vyšetření byla realizována před začátkem studie, dále po 4. a 8. týdnu a u 9 pacientů také 13-16 měsíců po nasazení léků. U žádného pacienta nebyla diagnostikována psychická porucha. Všem pacientům byl ordinován simvastatin (Simvor, Ranbaxy Laboratories, London) v dávce 20 mg. denně 1x večer.

Psychiatrická vyšetření byla realizována jedním psychiatrem (JV) s pomocí strukturovaného klinického interview

MINI 5.0. Impulzivitu, empatii, a dobrodružnost jsme měřili Eysenckovým IVE testem. Depresivní symptomatiku jsme hodnotili pomocí 21 bodové Hamiltonovy škály depresivity (HRDS). Dále jsme užili Zuckermanovu Sensation Seeking Scale, V - sebehodnotící dotazník (česky Ilgnerová, 1998) a Lecrubierovu škálu impulsivity - IRS (Lecrubier et al., 1995). Poslední dvě škály ještě v České Republice nebyly validiz-ovány. Studie byla schválena Etickou komisí Psychiatrické kliniky 1. LFUK a VFN. Všichni pacienti podepsali infor-movaný souhlas.

#### **3.2.2.2 Biochemická vyšetření**

Vzorky periferní krve (7 ml). byly odebírány z kubitální vény nalačno mezi 7.00 a 10.00 ráno a byly uchovávány ve vakuovaných zkumavkách Vacutainer™ bez přísad (BD Vacutainer). Koncentrace celkového cholesterolu (TC), HDL cholesterolu (HDL) a triacylglycerolů (TG) byly stanoveny pomocí enzymatického kitu (Cobas, Mira, ROCHE). LDL cholesterol (LDL) byl spočten Fridewaldovou rovnicí.

Současně byly při každém vyšetření odebrány 4 ml nesrážlivé krve (BD Vacutainer 9NC s 0,5 ml 0,129 M citrátu sodného jako antikoagulantu) ke stanovení kinetiky uptake serotoninu do trombocytů s použitím 5-HT značeného tritiem (Tuomisto et al., 1979) a pro přípravu erytrocytárních ghostů (Dodge et al., 1963).

Funkci serotoninového přenašeče (SERT) jsme studovali pomocí zdánlivé Michaelisovi konstanty ( $K_M$ ) odpovídající přibližně disociační konstantě komplexu serotonin-přenašeč a charakterizující tedy afinitu SERT, a maximální rychlosti transportu ( $V_{max}$ ). Poměr  $V_{max}/K_M$  tedy reflektuje funkci serotoninového transporteru .

Pro měření změn mikroviskozity erytrocytárních membrán byla použita hydrofobní membránová sonda 1,6-difenyl-1,3,5-hexatrien (DPH, Sigma) (Lakowicz, 1999). Byla měřena

anizotropie fluorescence (rDPH), která odráží stupeň omezení pohybu sondy v anizotropním prostředí buněčné membrány. Pro izolaci celkových lipidů z erytrocytárních ghostů byla použita modifikovaná Folchova metoda (Koul a Prasad, 1996). Membránový cholesterol byl analyzován tenkovrstevnou chromatografií (TLC) na chromatografických tyčinkách (skleněné tyčinky potažené oxidem křemičitým, typ Chromarod SIII) s plamennoionizační detekcí (FID) na přístroji Iatroscan TH-10 (Iatron Laboratories). Celkové fosfolipidy byly ve vzorcích stanoveny měřením koncentrace fosforu (Bartlett, 1959).

#### **3.2.2.3 Analýza dat**

K výpočtu kinetických parametrů uptake serotoninu jsme použili program AccuFit Saturation Two-Site (Beckman) pro nelineární regresní analýzu. Limitující permeabilita při nízkých (fyziologických) koncentracích 5-HT byla spočítána jako poměr  $V_{\max}/K_M$ .

#### **3.2.2.4 Statistická analýza**

Data jsou uváděna jako aritmetické průměry se standardní odchylkou (S.D.). K porovnání hodnot před léčbou a po léčbě jsme užili analýzu variance (ANOVA) následovanou Duncanovým post hoc testem. Pro kvantifikaci vzájemných vztahů mezi dvojicemi kvantitativních proměnných byly použity Pearsonovy korelační koeficienty. Data byla zpracována pomocí programu Statistica (Statsoft, Inc.).

### **3.2.3 Výsledky**

#### **3.2.3.1 klinické hodnocení**

Všech 17 pacientů bylo vyšetřeno před zahájením terapie, po 1 a 2 měsících a 9 pacientů také po 13-16 měsících. Nezaznamenali jsme změny v impulzivitě, empatii, a dobrodružnost ani pomocí Eysenckova IVE testu (Tabulka 6), ani na



Lecrubierově škále impulsivity (IRS) či na Hamiltonově škále depresivity (HRDS). Rovněž na sebehodnotící Zuckermanově škále (Zuckerman Sensation Seeking Scale, V) jsme ani v celkovém skóre ani v jednotlivých subškálách - vyhledávání nebezpečí a vzrušení (TAS), vyhledávání prožitků (ES), desinhibice, sociální a sexuální uvolněnost (DIS), odmítání nudy (BS) nenalezli signifikantní rozdíly.

Osmdesát pacientů nepokračovalo ve studii z časových důvodů (pacienti nebyli kompenzováni za čas strávený vyšetřováním) ale pokračovali v užívání simvastatinu a ani v dalším průběhu terapie se u nich nevyskytly psychické poruchy či suicidální pokusy.

#### **3.2.3.2 Sérový cholesterol**

Hladiny cholesterolu, TG, HDL a LDL cholesterolu byly sledovány před začátkem terapie a v jejím průběhu (Tab. 7, Graf 2). Oproti hladinám před léčbou byl nalezen pokles hladiny cholesterolu po 1 měsíci terapie ( $p=0.21$ ) a vysoce významný pokles byl zaznamenán po 2 měsících a déle než roce.

Podobné změny byly nalezeny u LDL cholesterolu. Koncentrace TG a HDL cholesterolu nebyly významně změněny.

#### **3.2.3.3 Kinetické parametry uptake 5-HT**

Kinetika uptake 5-HT byla popsána pomocí poměru  $V_{max}/K_M$ . Když jsme změny v průběhu léčby porovnali s hodnotami před léčbou, našli jsme signifikantní zvýšení poměru  $V_{max}/K_M$  pouze po 1 měsíci ( $p = 0.0082$ ). Statisticky nevýznamné zvýšení bylo patrné ještě po 2 měsících terapie ( $p = 0.067$ ). Po více než roce terapie jsme ale našli téměř stejné hodnoty jako před léčbou ( $p = 0.87$ ). Hodnoty maximální rychlosti transportu ( $V_{max}$ ) se téměř zdvojnásobily po měsíci terapie ( $p = 0.00027$ ), a zůstaly takové i druhý měsíc ( $p = 0.00013$ ). Hodnoty  $K_M$  signifikantně vzrostly ve druhém měsíci léčby ( $p = 0.024$ ). Obě veličiny se ale po více než roce

(13-16 měsíců) vrátily na úroveň před počátkem terapie (Tab.8, Graf 2).

#### **3.2.3.4 Mikroviskozita plazmatických membrán a membránový cholesterol**

Když jsme porovnávali změny anizotropie DPH ( $r_{DPH}$ ) erytrocytárních membrán před léčbou a po 1 měsíci, 2 měsících a déle než roce léčby, našli jsme pouze statisticky nevýznamné snížení anizotropie fluorescence.

Pro interpretaci změn v relativním zastoupení cholesterolu v erytrocytárních membránách v důsledku podávání simvastatinu jsme použili poměr cholesterol/celkové fosfolipidy (CH/PL, mol/mol). Výsledky jsou shrnuty v tabulce a grafech (Tab.9, Graf 2, Graf 3). Nesignifikantní pokles poměru CH/PL byl nalezen pouze po 2 měsících léčby ( $P=0.17$ ). Po více než roce se poměr CH/PL opět vrátil na hodnoty před léčbou.

#### **3.2.3.5 Vzájemné vztahy proměnných**

Vzájemné vztahy každého páru proměnných byly testovány pomocí matice korelačních koeficientů. Pearsonovy korelační koeficienty ( $r$ ) byly počítány z 57-68 případů zahrnujících osoby léčené simvastatinem. Nalezli jsme významnou pozitivní korelaci mezi maximální rychlostí transportu  $V_{max}$  a disociační konstantou  $K_M$  ( $r = 0.48$ ,  $p < 0.001$ ), mezi TC a LDL cholesterolem ( $r = 0.94$ ,  $p < 0.001$ ). Negativní korelace byla nalezena mezi TC a  $V_{max}$  ( $r = -0.29$ ,  $p = 0.028$ ), LDL cholesterolem a  $V_{max}$  ( $r = -0.32$ ,  $p = 0.015$ ) a LDL cholesterolem a  $K_M$  ( $r = -0.27$ ,  $p = 0.040$ ).

#### **3.2.4. Diskuse**

Zjistili jsme, že in vivo sérové hladiny cholesterolu ovlivňují funkci serotoninového transporteru. Mikroviskozita plazmatické membrány nebyla simvastatinovou léčbou

významně změněna. Zatímco aktivita serotoninového přenašeče byla po měsíční terapii výrazně zvýšena, dlouhodobá léčba měla na aktivitu SERT odlišný účinek (Grafy 2 a 3). Počáteční vzestup aktivity se postupně snižoval, což bylo zřejmé už ve druhém měsíci léčby a ještě výraznější po víc než roce terapie (po 13-16 měsících).

Nevýznamné snížení relativního množství membránového cholesterolu jsme zaznamenali po 2 měsíční léčbě. Koncentrace sérového cholesterolu (TC a LDL) poklesla po 1 měsíci léčby a po 2 měsících byla tato změna vysoce statisticky významná. Mezi 2 měsícem a dalším vyšetřením po 13-16 měsících nedošlo ke statisticky významným změnám v hladinách TC a LDL. Je zajímavé, že u většiny biochemických hodnot byl po léčbě zaznamenán menší rozptyl. Při psychometrických testech jsme nenalezli změny v depresivitě, impulsivitě, empatii, dobrodružnosti, a v parametrech měřených Zuckermanovým testem (vyhledávání nebezpečí a vzrušení, vyhledávání prožitků, desinhibice, sociální a sexuální uvolněnost, odmítání nudy)

Vzestup uptake 5HT byl vysvětlován vzestupem maximální rychlosti transportu ( $V_{max}$ ). Ukazuje se, že  $V_{max}$  je koncentracemi cholesterolu ovlivňována významněji než zdánlivá Michaelisova konstanta ( $K_M$ ). Podobně jako Scanlon et al. (2001) jsme po snížení koncentrací cholesterolu zjistili nárůst  $K_M$ , tedy sníženou afinitu SERT pro 5-HT. Na rozdíl od Scanlonovy práce jsme ale popsali významné zvýšení maximální rychlosti transportu ( $V_{max}$ ) a celkový uptake 5-HT byl tedy snížen. Tyto protichůdné nálezy mohou být objasněny rozdílným dizajnem obou experimentů. V naší práci jsme měřili in vivo změny vyvolené terapeutickými dávkami hypolipidemické medikace, zatímco Scanlon studoval kulturu ledvinných buněk vystavených mnohem výraznější redukcí cholesterolu.

Domníváme se, že přímý efekt cholesterolu na aktivitu SERT je kompenzován jinými, zatím neznámými homeostatickými mechanismy, které vracejí aktivitu SERT do normálních mezí. Naše nálezy ukazují, že aktivita SERT je citlivější k iniviciálním změnám koncentrace cholesterolu, než k jeho stabilním hladinám. Tato interpretace je konzistentní s výsledky nedávné práce (Ormiston et al., 2003), která zjistila nárůst impulzivitu po 4 týdnech hypolipidemické terapie, ale nikoliv po delším období (52 týdnů).

Podporováno z grantů MSM 111100001, GA UK No. 27/2000/C a NIH Fogarty Program Finance and Mental Health Services Training in Czech Republic, SPH, UC Berkeley, D43 TW05810-01

**Tabulka 6. Eyseckův IVE test Výsledky**

DOBA LÉČENÍ	DEPRESE	IMPULSIVITA	EMPATIE	DOBRODRUŽNOST	POČET OSOB
0	2,41±2,40	4,35±2,83	12,35±2,25	2,35±2,08	17
1 MĚSÍC	2,18±2,20	4,24±3,49	12,41±2,12	2,41±1,57	17
2 MĚSÍCE	2,29±2,37	4,47±4,03	12,35±2,32	2,88±3,01	17
13-16 MĚSÍCU	1,42 ±1,61	3,58±3,01	12,67±1,97	3,00±2,80	9

Hodnoty jsou uváděny v průměrech ± standardní odchylka

### Tabulka 7. Koncentrace cholesterolu

Sérové koncentrace cholesterolu a triacylglycerolů před a po léčbě hypercholesterolemie simvastatinem

SÉROVÉ KONCENTRACE					
DOBA LÉČENÍ	TC	TG	HDL	LDL	N
0	6,57 ± 1,26	2,08 ± 0,94	1,18 ± 0,13	4,18 ± 0,91	17
1 měsíc	6,20 ± 0,89	1,98 ± 0,74	1,20 ± 0,15	3,94 ± 0,79	17
2 měsíce	**5,10 ± 0,42	2,02 ± 0,60	1,19 ± 0,10	**3,00 ± 0,37	17
13-16 měsíců	**5,02 ± 0,39	1,65 ± 0,37	1,20 ± 0,09	**2,98 ± 0,20	17

Průměry byly počítány ze 17 hodnot. Označené hodnoty se liší od hodnot před léčbou

(\*p<0.05, \*\*p<0.01) Hodnoty jsou uváděny v průměrech ± standardní odchylka

### Tabulka 8. Uptake serotoninu do trombocytů

DOBA LÉČENÍ	K <sub>M</sub>	V <sub>max</sub>	V <sub>max</sub> /K <sub>M</sub>
0	189 ± 83	3,68 ± 2,09	0,0210 ± 0,0103
1 měsíc	224 ± 75	6,60 ± 1,91	0,0315 ± 0,0090
2 měsíce	258 ± 68	6,85 ± 1,87	0,0279 ± 0,0103
13-16 měsíců	186 ± 47	3,63 ± 0,69	0,0204 ± 0,0049

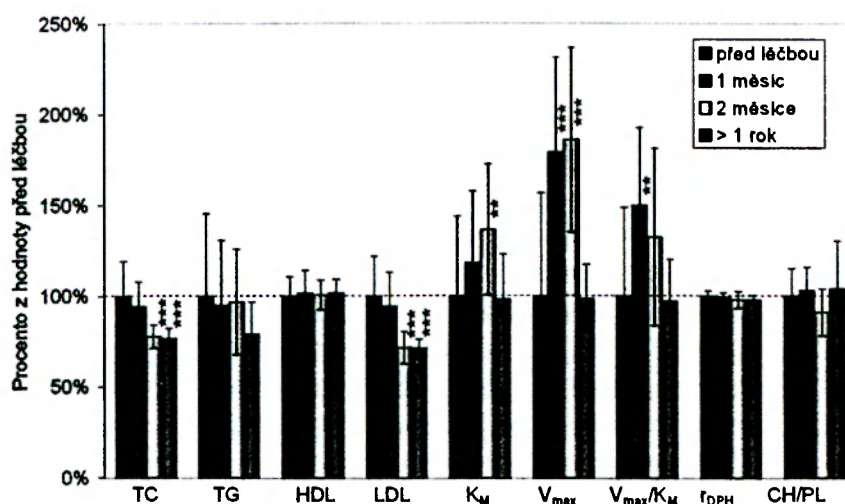
K<sub>M</sub> (nmol/l), zdánlivá Michaelisova konstanta - charakterizuje afinitu serotoninového přenašeče; V<sub>max</sub>, maximální rychlost uptake serotoninu; V<sub>max</sub>/K<sub>M</sub>, poměr představující limitní permeabilitu při nízkých (fyziologických) mimobuněčných koncentracích 5-HT (ml/min·10<sup>7</sup> trombocytů)

### Tabulka 9. Fluidita a složení erytrocytárních membrán

DOBA LÉČENÍ	rDPH	CH/PL
0	0,2363 ± 0,0065	0,755 ± 0,115
1 měsíc	0,2344 ± 0,0063	0,779 ± 0,098
2 měsíce	0,2314 ± 0,0109	0,688 ± 0,098
13-16 měsíců	0,2314 ± 0,0059	0,786 ± 0,198

r<sub>DPH</sub> – anizotropie fluorescence membránové sondy 1,6-difenyl-1,3,5-hexatrienu; CH/PL – poměr molárních koncentrací membránového cholesterolu a celkových fosfolipidů

**Graf 2. Změny vyvolané hypolipidemickou terapií udávané jako procento z hodnoty před léčbou**



První 3 měření byla realizována u 17 pacientů. Po více než roce jsme získali všechna data pouze od 9 pacientů.

TC, celkový cholesterol; TG, triglyceridy; LDL, LDL cholesterol; HDL, HDL cholesterol;  $K_M$  (nmol/l), zdánlivá Michaelisova konstanta;  $V_{max}$ , maximální rychlost uptake serotoninu;  $V_{max}/K_M$ , poměr představující limitní permeabilitu při nízkých (fyziologických) mimobuněčných koncentracích 5-HT (ml/min·10<sup>7</sup> trombocytů);  $r_{DPH}$ , anizotropie fluorescence 1,6-difenyl-1,3,5-hexatrienu; CH/PL, molární poměr membránového cholesterolu a celkových fosfolipidů. Označené hodnoty jsou významně odlišné od hodnot před započítáním léčby na hladině významnosti \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ .

### 3.3 Závěry obou prací

V naší první práci „Koncentrace cholesterolu u žen po násilném a nenásilném suicidálním pokusu“ (Vevera et al, 2003a) ukazujeme, že pacientky s sebevražedným pokusem v anamnéze netvoří homogenní skupinu. Pacientky s násilným suicidálním pokusem měly signifikantně nižší koncentrace cholesterolu než pacientky s nenásilným sebevražedným pokusem a pacientky z kontrolní skupiny. Tyto nálezy podporují modifikovanou verzi Engelbergovi hypotézy (Terao et al., 2000), podle které nízké nebo snížené hladiny sérového cholesterolu mohou vést ke snížení mikroviskozity lipidových membrán v CNS a mohou takto způsobit snížení expozice serotoninových receptorů na povrchu membrán, což může vést k jejich snížené funkci. Následně může docházet k inhibici serotoninergní transmise a poklesu suprese impulzivního či agresivního chování nebo k depresivním stavům a u predisponovaných osob k odbrždění násilnějších způsobů chování.

Během příprav a realizace této studie jsme zjistili, že i když stovky převážně epidemiologických zkoumají asociaci mezi koncentracemi cholesterolu a poruchami chování, jen několik biologických prací, se pokoušelo tento vztah vysvětlit. Dle databáze Web of Knowledge do 1.1. 2004 citovalo Engelbergovu hypotézu 187 prací. Epidemiologické asociační studie, kterých byla naprostá většina ale nemohou vzhledem k preselekcí pacientů odhalit zda vztah mezi cholesterolem, suicidalitou a depresivitou není pouze artefaktem.

Je pozoruhodné, že většina studií publikovaných v psychiatrických časopisech informuje o negativní asociaci mezi hladinami cholesterolu a poruchami nálady, zvýšenou impulivitou či hostilitou a v časopisech zaměřených na interní lékařství je tomu naopak. Práce zde tištěné nenalézají buď žádný vztah mezi snížením hladin cholesterolu a psychickým stavem, nebo popisují dokonce zlepšení nálady, kladené do souvislosti se zlepšeným zdravotním stavem (Vevera, 2006).



Biologické studie, prováděné na lidech většinou přinášely data, nepodporující Engelbergovu hypotézu.

**Cílem naší druhé práce** bylo tuto teorii experimentálně testovat. Ve studii „**Farmakologicky indukované snížení cholesterolu vyvolává časově omezené změny v serotonergní transmisi**“ (Vevera et al., 2005a) jsme došli k výsledkům, které **nepodporují Engelbergovu hypotézu**. Snížené koncentrace cholesterolu signifikantně nesnižují viskozitu plazmatické membrány, jak teorie postulovala, a popsali jsme vzestup, nikoliv pokles uptake serotoninu

Již dříve bylo popsáno (Gimpl et al., 1997, Scanlon et al., 2001), že aktivita SERT je ovlivněna nejen viskozitou ale i přímou vazbou cholesterolu na SERT (Viz Obr.1). Významnou změnu jsme zde zaznamenali jen po 4 týdnu. Velmi překvapivé bylo, že po více než roce léčby se koncentrace membránového cholesterolu a aktivita serotoninového transporteru vrátily na hodnoty před počátkem léčby.

Skutečnost že změny uptake serotoninu byly pozorovány po měsíční léčbě má teoretické a praktické implikace.

- Pro klinickou praxi má význam, že pacienti během prvního měsíce snižování cholesterolu mohou být náchylnější k depresivitě nebo agresivnímu či suicidálnímu chování.
- Biochemické a behaviorální studie by měly být prováděny v prvním měsíci léčby, protože pozdější změny už nemusí být patrné.



#### **4.Násilné chování u pacientů trpících schizofrenií v letech 1949, 1969, 1989 a 2000**

J, Vevera 1, A. Hubbart 2, A. Veselý 2, H. Papežová 1  
1 Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN, Ke Karlovu 11,  
Praha 2,  
2 School of Public Health, University of California at  
Berkeley, California, USA  
(BJP, předpokládané datum vydání 11/2005)

##### **4.1 Úvod**

Je známo, že i když se většina pacientů trpících schizofrenií nechová násilně, existuje u těchto pacientů zvýšené riziko násilí (Walsh et al., 2004, Vevera et al., 1999). Riziko násilí je dále zvýšeno závislostí na návykových látkách (Lindqvist & Allebeck, 1990). Podle výsledků americké studie (Steadman et al., 1998) je riziko násilí u psychiatrických pacientů zvýšeno dokonce pouze proto, že u těchto osob je riziko výskytu závislostí vyšší. Podle údajů ze severní Ameriky a Evropy (Hodgins, 2001) násilné chování jak u hospitalizovaných tak u ambulantních pacientů roste. Australské práce (Wallace et al., 2004) ale ukazují, že vzestup násilí u pacientů se schizofrenií pouze zrcadlí vzestup násilí v obecné populaci.

**Cílem** práce je zjistit prevalenci násilného chování u pacientů hospitalizovaných v r. 1949, 1969, 1989 a 2000 a identifikovat trendy v jeho změnách a sledovat vztah mezi závislostí na návykových látkách, pohlavím a násilným chováním.

## 4.2 Metodika

### 4.2.1 Výběr pacientů

Sbírali jsme klinické, epidemiologické a demografické údaje ze 4 nezávislých vzorků hospitalizovaných pacientů (N=572). Tyto vzorky se skládaly z pacientů hospitalizovaných na Psychiatrické klinice 1. LF UK a VFN (PK) v období 1/1/49-31/12/49 (kohorta 1949, N = 164), 1/1/69-31/12/69 (kohorta 1969, N = 83), 1/1/89-31/12/89 (kohorta 1989, N = 85) a 1/1/2000-31/12/2000 (kohorta 2000, N = 72). PK přijímala pacienty ze spádové oblasti v centru Prahy (Praha 2). Pacienti vyžadující dlouhodobou hospitalizaci byli do zařízení dlouhodobé péče odesíláni až po krátkodobé hospitalizaci ve spádovém zařízení (tedy na PK). PK byla jediným lůžkovým zařízením pro pacienty z Prahy 2. Pacienti ze spádové oblasti byli etnicky homogenní (kavkazská populace). Výběr pacientů byl proveden u všech vzorků stejným způsobem, a to na základě propouštěcích zpráv. Studii schválila Etická komise Psychiatrické kliniky 1. LF UK a VFN.

V průběhu studie nedošlo k podstatnějším organizačním změnám v systému péče o duševně nemocné. Deinstitutionalizační opatření, prováděná v Evropě v 60. letech, nebyla v ČR prováděna. Přesto počet hospitalizovaných schizofreniků poklesl mezi roky 1950 a 1970 na polovinu (53%). V roce 1950 přitom žilo v Praze 2 174,500 obyvatel a v letech 1970, 1991, a 2001 zde žilo 92,200, 61,800, 51,000 obyvatel (Český statistický úřad, 2003a). Tento pokles byl způsoben výstavbou komerčních budov a infrastruktury, realizovanou na místech bývalých obytných čtvrtí. Tento proces neměl vztah k osobnostním charakteristikám občanů zde žijících a považujeme ho proto za náhodný. Pokles počtu obyvatel o polovinu mezi roky 1950 a 1970 je tedy v souladu s tím, že počet hospitalizovaných pacientů v r. 1969 poklesl na polovinu oproti roku 1949.

#### **4.2.2 Hodnocení pacientů**

Dokumentace všech 572 pacientů byla znovu prostudována a rediagnostikována trénovaným psychiatrem (JV). Do studie byli zahrnuti pouze pacienti splňující DSM IV kritéria pro schizofrenii (295.1,2,3,6,9) (N=404). Postup při rediagnostice byl ve všech případech identický. Zkontrolovali jsme veškerou dokumentaci a u pacientů, kteří se přestěhovali, jsme z Centrálního registru obyvatel zjistili jejich adresu a získali nové údaje z odpovídajících spádových zařízení (tato část se týká jen pacientů z prvních 3 kohort a byla realizována v letech 1990-1992 HP). Informace o násilí pacientů v období hospitalizace a mimo ni byly získány z lékařské dokumentace. Sledovali jsme všechny násilné ataky od výskytu prvních psychotických příznaků do období, ze kterého pocházejí poslední dostupné informace. Intenzita atak byla hodnocena pomocí Modified Overt Aggression Scale- MOAS (Kay, 1988).

MOAS měří 4 kategorie agresivity: 1. verbální agresivitu, 2. fyzickou agresi vůči předmětům, 3. autoagresi, 4. fyzickou agresi vůči lidem. Čin o největší intenzitě z každé kategorie je vynásoben váženým skórem a po součtu mezivýsledků z jednotlivých kategorií obdržíme celkové skóre agrese.

Chování pacientů bylo hodnoceno jako násilné, pokud se pacienti fyzicky agresivně chovali vůči jiné osobě, nebo jiné osobě verbálně vyhrožovali se zbraní v ruce. Za těchto okolností intenzita ataku dosáhla alespoň 3 bodů na MOAS. Zvolili jsme tento relativně vysoký práh, abychom zabránili podhodnocení násilného chování, protože verbální agrese a méně významné ataky často ujdou pozornosti a nejsou zaznamenány (Volavka 2002c).

Informace o zneužití návykových látek byly získány z lékařských záznamů. Tyto informace byly součástí vyšetření všech osob zahrnutých do studie.

Údaje o zneužívání návykových látek jsou často podhodnoceny. My jsme však měli k dispozici údaje z 15-20

letého sledování, pocházející z průměrně 6 přijímacích a propouštěcích zpráv, což činí naše data spolehlivějšími.

Hodnotili jsme též, kdo byl cílem násilného chování. Takovéto detailní hodnocení nebylo možné u pacientů z r. 1949 a 1969, kdy typické záznamy zněly: „fyzicky agresivní v průběhu posledních 3 dní“ nebo „opakovaná heteroagrese v anamnéze“. Tato informace byla dostatečná, aby potvrdovala, že chování pacienta dosáhlo 3 bodů na MOAS, ale neposkytovalo informace o cíli a intenzitě násilných atak.

#### **4.2.3 Statistická analýza**

K statistickému ověření trendu vzestupu násilného chování jsme použili logistickou regresi, kde kohorty byly použity jako dichotomické nominální proměnné (dummy kódování) i jako ordinální proměnné (1=1949, 2=1969, 3=1989, 4=2000). Přítomnost či absence násilného chování byla kódována jako dichotomická proměnná. Analýzy byly provedeny jak se zohledněním délky hospitalizace a pohlaví, tak i bez tohoto zohlednění. Ke kontrole věku jsme do logistické regrese zahrnuli počet let, po které byl pacient sledován od prvních symptomů do doby poslední dostupné informace. Dobu sledování jsme také zohledňovali, protože recentnější kohorty měly kratší dobu sledování, což může ovlivňovat asociaci mezi výskytem násilí a příslušností ke kohortě. Logistickou regresi jsme také zkoumali asociaci mezi násilným chováním, pohlavím a zneužíváním návykových látek, a to při zohlednění doby hospitalizace.

### **4.3 Výsledky**

#### **4.3.1 Prevalence násilného chování**

Základní popisná data jsou v Tabulce 10. Prevalence násilného chování v jednotlivých kohortách byla 35% v r. 1949, 45% v r. 1969, 33% v r. 1989 a 44% v r. 2000 (Tabulka 11, Graf 3). Celková prevalence násilného chování byla 41,8%

u mužů a 32,7% u žen. Rozdíl ve výskytu násilného chování mezi oběma pohlavími byl jen hraničně signifikantní (poměr šancí, tj. OR = 0.65, 95% CI = 0.43, 1.00). Přesná data o jednotlivých násilných útocích byla dostupná pouze z kohort 1989 a 2000. Frekvenci těchto útoků ukazuje Tabulka 12 a cíl těchto útoků Tabulka 13.

#### **4.3.2 Trendy v prevalenci násilného chování**

Při provádění logistické regrese bez kontroly pro dobu sledování jsme nenalezli lineární trend vzestupu násilného chování (OR = 1.08, 95% CI = 0.91, 1.29). Když jsme ale v analýze zohlednili délku sledování a pohlaví, našli jsme hraničně signifikantní vzestup násilného chování (OR = 1.21, 95% CI = 0.99, 1.47). Ke změně ve statistické významnosti došlo proto, že recentnější kohorty měly kratší dobu sledování.

Když jsme analýzy s výše uvedenými kontrolami zopakovali při dichotomickém kódování kohort (kohorta 1949 byla užita jako srovnávací - *baseline*), našli jsme statisticky významný rozdíl jen při srovnání skupin 1949 a 2000 (OR = 2.01, 95% CI = 1.07, 3.75). I když se zdá, že trend ve vzestupu násilného chování je více vyjádřen u žen než u mužů, tento rozdíl není statisticky významný ( $p=0,37$ ).

#### **4.3.3 Prevalence násilného chování a zneužívání návykových látek**

Anamnéza zneužívání návykových látek (většinou alkoholu - 305.0, 303.9, s dvěma případy zneužívání anxiolytik - 304.1 a 305.4 a jedním případem zneužívání trihexyfenidylu) byla zjištěna u 1,8%, 7,2% a 7,1% pacientů z let 1949, 1969 a 1989. U kohorty z roku 2000 bylo zneužívání návykových látek zjištěno ve 19,4% (14 pacientů). Pouze u 4,2% pacientů bylo diagnostikováno zneužívání alkoholu. Jedna žena zneužívala sedativa (1,4%) a 13,8% pacientů užívalo ilegální návykové látky. Zneužívání ka-

nabinoidů bylo nalezeno u 5,6% pacientů, amfetaminu u 1,4% pacientů a zneužívání více látek u 6,9 % pacientů.

Když jsme zkoumali data ze všech 4 kohort společně (kontrolováno pro kohortu a pohlaví), nenalezli jsme asociaci mezi zneužíváním návykových látek a násilným chováním (OR při zahrnutí kontrol = 0.78, 95% CI = 0.34, 1.82). Nízký počet pacientů s násilným chováním nám neumožňoval sledovat tento vztah v každé kohortě jednotlivě.

#### **4.3.4 Délka hospitalizace**

Při kontrole pro dobu sledování jsme nezjistili vztah délky trvání první hospitalizace ke kumulativní délce všech hospitalizací.

Pacienti z první kohorty, kteří byli léčeni antipsychotiky, měli výrazně kratší dobu celkové hospitalizace (1,74 roku, S.D. 4,4,  $p < 0,001$ ), než pacienti, kteří nikdy nebyli léčeni antipsychotiky (N=79), kteří v léčebnách strávili 9,23 roku (S.D. 11,54).

#### **4.4 Diskuse**

Na rozdíl od epidemiologických studií z USA a západní Evropy jsme nezjistili vzestup prevalence násilného chování u pacientů se schizofrenií mezi roky 1949 a 1989. Po zohlednění délky sledování a pohlaví jsme zjistili marginální vzestup prevalence agresivity u vzorku pacientů, hospitalizovaných v r. 2000.

Za hlavní příčinu vzestupu násilí osob s psychickými poruchami v USA je považována fragmentace péče (Hogan, 2003). Domníváme se, že fragmentace péče, ke které došlo v důsledku neúspěšné transformace lékařských služeb v ČR (Žáček, 1997) a nedostatků v poskytování integrované péče (Vevera, 2004a), je pravděpodobně příčinou vzestupu násilí v roce 2000.

### **Násilí u psychiatrických pacientů**

Celková prevalence násilného chování byla 42 % u mužů a 33 % u žen. Nalezli jsme jen slabou asociaci mezi násilným chováním a příslušností k mužskému pohlaví. Tento výsledek je v souladu s jinými nálezy, které nacházejí srovnatelnou míru násilí u mužů a žen s psychickými poruchami (Robbins et al., 2003).

### **Oběti násilného chování**

Polovinu obětí násilných útoků jak mužských, tak ženských pachatelů násilného chování tvoří rodinní příslušníci (Tabulka 13). Osoby, které útočníci neznali, tvořili 17 % obětí. Tato zjištění podporují předchozí nálezy (Steadman et al., 1998; Milton et al., 2001), podle kterých jsou rodinní příslušníci nejčastější obětí útoků pacientů. Bohužel, nemáme k dispozici údaje o tom, jak často byli pacienti sami obětí násilného chování, ale je známo, že psychiatričtí pacienti jsou častěji obětí násilného chování, než jeho pachatelé (Walsh et al., 2003).

### **Délka hospitalizace**

Zavedení nových léčebných metod, především antipsychotické medikace, umožnilo od poloviny padesátých let léčení a zmírňování psychotických symptomů. Z tohoto důvodu byla také hospitalizace části pacientů z kohorty 1949, kteří nikdy nedostali antipsychotickou medikaci, výrazně delší než hospitalizace pacientů léčených antipsychotiky. Nemedikovaní pacienti strávili v nemocnicích průměrně 9,23 roku, zatímco medikovaní pouze průměrně 1,74 roku. Po zohlednění doby sledování délka trvání první hospitalizace nebyla ve vztahu ke kumulativnímu trvání všech hospitalizací.

### **Závislost na návykových látkách**

Komorbidity se zneužíváním návykových látek v období od r. 1949 do r.1989 se pohybovala od 2 % do 8 % a byla výrazně nižší než v USA a západní Evropě, kde se celoživotní prevalence zneužívání těchto látek pohybuje od 40 % do 60 % (Cantor-Graae et al., 2001; Regier, 1990). Nejnižší údaj z kohorty z r. 1949 – 2 % pacientů zneužívajících alkohol - byl pravděpodobně ovlivněn nízkou dostupností alkoholu během 2. světové války, ale nízká prevalence zneužívání alkoholu byla zachována konzistentně až do konce studie. Domníváme se, že neexistence bezdomovectví, jednoduchý přístup k bezplatné ( tj. vládou poskytované) zdravotní péči a vysoký stupeň dozoru ze strany státních úřadů ochránily pacienty před zneužíváním návykových látek. Pacienti se schizofrenií tak paradoxně mohli, v tomto specifickém ohledu, profitovat z vysoké úrovně dohledu, typické pro totalitární státy. Po pádu komunistického režimu zůstalo zneužívání alkoholu na stabilní hladině, ale výrazně narostlo zneužívání zakázaných návykových látek. V kohortě z r. 2000 jsme našli 19,4 % pacientů se zneužíváním návykových látek. Skutečnost, že pouze 4,2 % pacientů zneužívalo alkohol, dosvědčuje, že za nárůst byla zodpovědná zvýšená dostupnost zakázaných návykových látek. Zneužívání alkoholu bylo ale výrazně nižší než v obecné populaci, ve které podle studie z let 1999-2000 (Bobak et al., 2004) udává problémy s alkoholem 18,5 % mužů a 3,5 % žen (měřeno jako 2 nebo více bodů na dotazníku CAGE). Česká republika se tradičně umísťuje na nejvyšších příčkách spotřeby alkoholu a se spotřebou 160 litrů piva na osobu v r. 2000 je na prvním místě ve spotřebě tohoto nápoje (Český statistický úřad, 2003b). Podle údajů z roku 1999 mělo 17 % dospělých v průběhu života zkušenosti s užíváním zakázaných drog (Csemy et al., 2002). Tato data ukazují, že



zneužívání návykových látek není u schizofreniků častější než u obecné populace.

### **Návykové látky a násilné chování**

Překvapivě jsme nenalezli asociaci mezi zneužíváním návykových látek a násilným chováním. Data z MacArthur studie (Steadman et al., 1998) ukazují, že závislost na návykových látkách je zodpovědná za zvýšené riziko násilí u psychiatrických pacientů. V jiné práci nadužívání legálních drog – alkoholu - výrazně korelovalo s násilným chováním u schizofreniků, ale příležitostné užívání alkoholu se jevílo jako protektivní faktor vůči páchání násilí ve srovnání s pacienty bez abúzu alkoholu (Volavka et al., 1997a). Podle autorů je možné předpokládat, že schizofrenici, kteří jsou schopni si návykové látky obstarat, mohou mít zachovalejší sociální schopnosti, které jsou samy o sobě protektivním faktorem ve vztahu k násilí. Studie prováděná v Kanadě, Německu, Finsku a Švédsku nenalezla u schizofreniků zneužívajících návykové látky vyšší výskyt násilného chování (Hodgins et al., 2003). Také australská studie nepřináší podporu pro jednoznačný vztah mezi násilným chováním a abuzem alkoholu u pacientů se schizofrenií (Wallace et al., 2004).

### **4.5 Závěr**

Naše výsledky tedy ukazují, že ve stabilním zdravotním systému zneužívání návykových látek není hlavní příčinou násilného chování u schizofreniků. Prevence zneužívání návykových látek tedy není dostatečnou strategií k redukci násilného chování u těchto pacientů. K jeho redukci by spíše mohly přispět terapeutické intervence cílené na zvládnutí impulsivních stavů a poruch osobnosti, které se v současnosti jeví jako hlavní příčiny násilného chování schizofreniků (Nolan et al., 1999; Nolan et al., 2003). Zavedení psychoterapeutických technik, cílených na tyto charakteristiky,

jako je například kognitivně behaviorální terapie zaměřená na zvládnání zlosti, už ukazují slibné výsledky u pacientů s PTSD, psychotickými poruchami a poruchami psychického vývoje (Chemtob et al., 1997; Novaco, 2003). Terapie atypickými antipsychotiky, která podle současných poznatků zlepšuje kognitivní fungování u pacientů se schizofrenií (Bilder et al., 2002) , by mohla vést k redukci útoků, vznikajících na základě špatného pochopení situace.

Vzhledem k nízkému počtu pacientů, zneužívajících návykové látky, se domníváme, že násilné chování zaznamenané v naší studii reprezentuje násilí, které primárně souvisí s podstatou psychopatologických příznaků, především s poruchami kontroly impulsů, poruchami osobnosti a psychotickými symptomy. Očekáváme, že výskyt násilného chování zůstane za jinak stabilních socioekonomických podmínek, stabilního zdravotního systému a limitovaného přístupu k drogám nezměněn.

#### Klinické implikace

- Nejistili jsme zvýšený výskyt násilného chování u pacientů hospitalizovaných mezi lety 1949 a 1989. U vzorku pacientů hospitalizovaných v r. 2000 jsme našli pouze marginální nárůst tohoto chování. Očekáváme že výskyt násilného chování popsany v našem vzorku, zůstane za jinak stabilních podmínek beze změn.
- Rodinní příslušníci a ošetřující personál byli nejčastějšími oběťmi útoků pacientů.
- Ve stabilním zdravotnickém systému není zneužívání návykových látek hlavní příčinou násilného chování u schizofreniků.

### **Klinické limitace**

- Jedná se o studii násilného chování u pacientů, hospitalizovaných pro schizofrenii, nikoliv epidemiologický průzkum násilí u pacientů v obecné populaci.
- Data byla sbírána v městské aglomeraci, údaje z venkovské populace mohou být odlišné.
- Data neobsahují informaci o tom, jak se násilné chování jednotlivých pacientů mění v čase a o tom, zda se ataky odehrály v době hospitalizace či po propuštění

**Tabulka 10. Charakteristika souboru**

Kohorta	1949		1969		1989		2000	
	N=164		N=83		N=85		N=72	
Pohlaví (N; %)	Muži N=89 (54%)	Zeny N=75 (46%)	Muži N=48 (58%)	Zeny N=35 (42%)	Muži N=53 (62%)	Zeny N=32 (38%)	Muži N=49 (68%)	Zeny N=23 (32%)
Věk nástupu prvních příznaků (roky)	25.4 ± 9.3	29.9 ±10.1	22.3 ±6.2	25.4 ± 9.4	25.2 ± 8.4	25.3 ± 8.0	22.9 ± 7.6	27.2 ± 9.0
Věk v době hosp. (roky)	30.5 ± 9.9	33.3 ±10.9	29.3 ±9.3	32.9 ±13.6	37.2 ±12.1	38.9 ±11.2	32.0 ±11.8	40.5 ±13.3
Doba sledování (roky)	24.7 ± 16.7	24.9 ± 15.3	22.1 ± 9.6	21.9 ± 6.7	13.7 ± 9.75	14.6 ± 10.1	10.9 ± 9.5	14.35 ± 10.1
Trvání první hosp. (dny)	70 ±48	97 ± 258	104 ±66	87 ± 70	121 ± 124	60 ± 46	65 ± .47	58 ± .42
Trvání všech hosp. (roky)	6.24 ± 10.4	4.42 ± 7.87	2.83 ± 2.82	4.11 ± 5.10	2.04 ± 1.66	1.12 ± 0.99	0.73 ± 1.19	0.74 ± 1.12
Počet Hosp.	6.31 ± .505	5.03 ± 4.38	10.02 ± 8.54	7.30 ± 6.35	7.87 ± 5.99	6.26 ± 4.34	6.09 ± 4.87	6.36 ± 5.69
Závislost na návyk. látkách.	1.1%	2.7%	8.3%	5.7%	9.4%	3.1%	22.4%	13%
	1.8%		7.2%		7.1%		19.4%	

Hodnoty jsou uváděny v průměrech ± standardní odchylka

**Tabulka 11. Násilné chování v jednotlivých kohortách**

			Kohorta				Celkový počet násilníků
			1949	1969	1989	2000	
Pacienti s násil. chováním	Ženy	N	20	14	11	9	54
		%	26.7%	40.0%	34.4%	39.1%	32.7%
	Muži	N	37	23	17	23	100
		%	41.6%	47.9%	32.1%	46.9%	41.8%
	celkem	N	57	37	28	32	154
		%	34.8%	44.6%	32.9%	44.4%	38.1%
		OR*	1.0 (ref)	1.63 (0.94, 2.84)	1.14 (0.62, 2.08)	2.01 (1.07, 3.75)	

\* Poměry šancí po kontrole pro věk a pohlaví.

**Tabulka 12. Frekvence útoků u kohort 1989 a 2000**

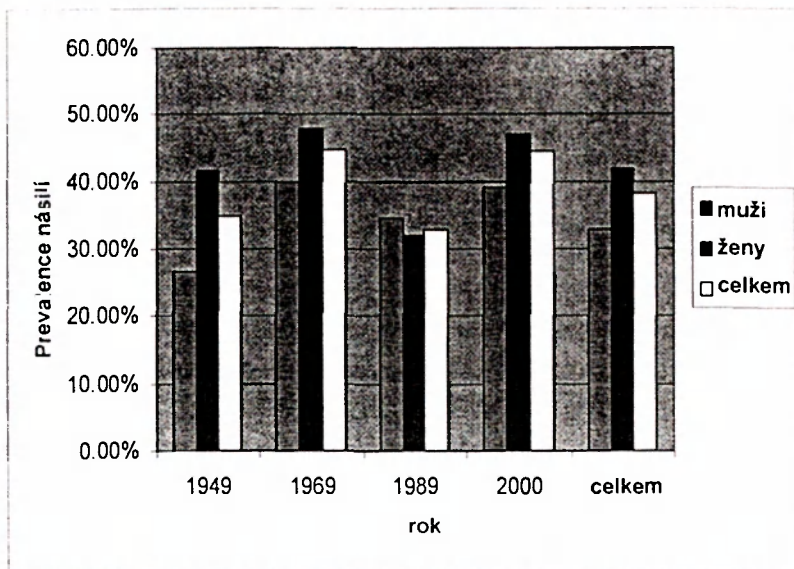
	Počet útoků	1	2	3	4 a více	Celkem
		Útok	Útoky	Útoky	útoků	
<b>Muži</b>	Počet pacientů	17*	7	9	7	40
	Trvání nemoci v době útoku (roky)	5.6 ±7.3	8.2 ±. 8.5	7.4 ±. 6.5	3.6 ±4	6 ±6.8
	Věk v době útoku (roky)	27.6 ±10.3	36 ±12.9	28.8 ±10.8	31.6 ±11.5	30.1 ±10.9
<b>Zeny</b>	Počet pacientů	16	0	3	1	20
	Trvání nemoci v době útoku (roky)	4 ±6.5	0	10.7 ±. 7.6	4	5.0 ±6.7
	Věk v době útoku (roky)	31.4 ±11.7	0	31.3 ±5.1	39	31.8 ±10.9

Z těchto 17 pacientů se 7 chovalo násilně po dobu trvání delší než 14 dní a byly považovány za perzistentně agresivní.  
Hodnoty jsou uváděny v průměrech ± standardní odchylka

**Tabulka 13. Oběti násilného chování pacientů z kohort 1989 a 2000**

<b>Útočník</b>		<b>Muž</b>	<b>Zena</b>	<b>Celkem</b>
		<b>N = 40</b>	<b>N = 20</b>	<b>N = 60</b>
<b>Počet útoků</b>		<b>148</b>	<b>44</b>	<b>192</b>
<b>Obět</b>	<b>Rodinný příslušník</b>	<b>47%</b>	<b>52%</b>	<b>48%</b>
	<b>Ošetřující personál</b>	<b>27%</b>	<b>27%</b>	<b>27%</b>
	<b>Cizí osoba</b>	<b>18%</b>	<b>16%</b>	<b>17%</b>
	<b>Pacient</b>	<b>1%</b>	<b>5%</b>	<b>2%</b>
	<b>Nezjištěno</b>	<b>7%</b>	<b>0%</b>	<b>6%</b>

**Graf 3. Násilné chování u kohort z roku 1949, 1969, 1989 a 2000.**





## 5. Literatura:

- 1) Agrawal D., Subramoniam A, Afaq F. Influence of hexachlorocyclohexane on phosphoinositides in rat erythrocyte membranes and brain. *Toxicology*, 1995; 95:135-40
- 2) Balon R. Cholesterol, mental illness and violence. *Psychiatrie*, 2000;2:83-90
- 3) Bartlett GR, Phosphorus assay in column chromatography. *Journal of Biological Chemistry*, 1959;234:466-468
- 4) Bilder, R. M., Goldman R.S., Volavka, J, et al. Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. *American Journal of Psychiatry*, 2002; 159:1018-1028.
- 5) Bobak M, Room R, Pikhart H. et al. Contribution of drinking patterns to differences in rates of alcohol related problems between three urban populations. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 2004;58: 238-242.
- 6) Cantor-Graae E, Nordstrom L, McNeil TF. Substance abuse in schizophrenia: a review of the literature and a study of correlates in Sweden. *Schizophrenia Research*, 2001; 48: 69-82
- 7) Csemy, L., Kubicka, L., Nociar, A. Drug scene in the Czech Republic and Slovakia during the period of transformation. *Europeac Addiction Research*, 2002, 8, 159-165
- 8) Czech Statistical Office. Sčítání lidu, domů a bytů 2001, (2003a) 22. In. Praha: CSÚ.
- 9) Czech Statistical Office. *STATISTICKÁ ROCENKA CR 2003*, 2003b, [www.czso.cz](http://www.czso.cz). Praha: CSÚ
- 10) Deisenhammer EA, Kramer-Reinstadler K, Liensberger D, Kemmler G., Hinterhuber H, Fleischhacker W. No evidence for an association between serum cholesterol and

the course of depression and suicidality. *Psychiatry Research*, 2004;121: 253-61

11) Dodge JT, Mitchell C, Hanahan DJ. The preparation and chemical characteristics of hemoglobin-free ghosts of human erythrocytes. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 1963;100:119-130.

12) Engelberg H.. Low serum cholesterol and suicide. *Lancet* , 1992; 339: 727-729.

13) Engstrom, G., Alsen, M., Regnell, G., Traskman-Bendz, L.: Serum lipids in suicide attempters. *Suicide and Life Threating Behavior*, 1995;25: 393-400

14) Eriksson, M., Eklundh, T., Sjoberg, S., Angelin, B., Nordin, C.: Cholesterol lowering and cerebrospinal fluid neurotransmitters: increased levels of the anxiogenic cholecystokinin-tetrapeptide during simvastatin administration to healthy male volunteers. *Biol Psychiatry*, 1996; 40:302-4

15) Gallerani M, Manfredini R, Caracciolo S, Scapoli Ch, Molinari S, Fersini C. Serum cholesterol concentrations in parasuicide. *BMJ*, 1995; 310: 1632-6

16) Gimpl G, Burger K, Fahrenholz F. Cholesterol as modulator of receptor function. *Biochemistry* 1997;36:10959-74

17) Goble, AJ, Worcester, MC. Low serum cholesterol and violent death ( letter ). *BMJ*, 1992; 305: 773

18) Golier J, Marzuk P, Leon AC, Weiver C, Tardiff K. Low serum cholesterol level and attempted suicide- *Am-J-Psychiatry*, 1995;152: 419-23

19) Hibbeln JR, Umhau, JC, George DT, Shoaf SE, Linnoila M, Salem N. Jr. Plasma total cholesterol concentrations do not predict cerebrospinal fluid neurotransmitter metabolites: implications for the biophysical role of highly unsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr.*, 2000; 71(1 Suppl): 331-8.

- 20) Hodgins S. The major mental disorders and crime: stop debating and start treating and preventing. *Int J Law Psychiatry*, 2001; 24: 427-446.
- 21) Hodgins S, Hiscoke, UL, Freese R. The antecedents of aggressive behavior among men with schizophrenia: a prospective investigation of patients in community treatment. *Behavioral Sciences & the Law*, 2003, 21,523-46.
- 22) Hogan MF. The President's New Freedom Commission: recommendations to transform mental health care in America. *Psychiatric Services*, 2003;54:1467-1474
- 23) Chemtob CM, Novaco, RW, Hamada RS, Gross DM. Cognitive-behavioral treatment for severe anger in posttraumatic stress disorder. *Journal of consulting and clinical psychology*, 1997;65:184-9.
- 24) Chin JH, Parsons LM, Goldstein DB. Increased cholesterol content of erythrocyte and brain membranes in ethanol-tolerant mice. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1978; 513:358-63
- 25) Ilgnerová J. Impulsivita a poruchy příjmu potravy. Nepublikovaná bakaářská práce. 1997
- 26) Kay SR, Wolkenfeld F, Murril LM. Profiles of aggression among psychiatric patients. I. Nature and prevalence. *Journal of nervous and mental disease*, 1988; 176,539-546
- 27) Kirsch C, Eckert GP, Mueller WE. Statin effects on cholesterol micro-domains in brain plasma membranes. *Biochemical Pharmacology*, 2003; 65: 843-856
- 28) Krikava, K., Kalla, K., Yamamotova, A., Rokyta, R.. Blood serum changes in patients with pain during bone fractures and acute pancreatitis. *Neuroendocrinology Letters*, 2004;25: 62-69
- 29) Kunugi H, Takei H, Aoki H, Nanko S. Low serum cholesterol in suicide attempts. *Biol Psychiatry*. 1997; 41:196-200

- 30) Lakowicz, J.R., 1999. Principles of Fluorescence Spectroscopy, Second Edition. Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, Boston, Dordrecht, London, Moscow
- 31) Law MR, Thompson SG, Wald NJ. Assessing possible hazards of reducing serum cholesterol. *BMJ* 1994; 308: 373-9
- 32) Lecrubier Y, Braconnier A, Said S, Payan C. The impulsivity rating scale (IRS): Preliminary results. *European Psychiatry*, 1995; 7: 331–338
- 33) Lindberg G, Larsson G, Setterlind S., Rastam L.: Serum lipids and mood in working men and women in Sweden . *J-Epidemiol-Community – Health*, 1994; 48 :360-3
- 34) Lindberg G. Rastam L, Gullberg B, Eklund GA.Low serum cholesterol concentration and short term mortality from injuries in men and women.*BMJ*; 1992;305:277-9
- 35) Lindqvist P, Allebeck P. Schizophrenia and crime. A longitudinal follow-up of 644 schizophrenics in Stockholm. *British Journal of Psychiatry*, 1990; 157:345-350.
- 36) Locatelli S, Lutjohann D, Schmidt HH, Otto C, Beisiegel U, von Bergmann K. Reduction of plasma 24S-hydroxycholesterol (cerebrosterol) levels using high-dosage simvastatin in patients with hypercholesterolemia: evidence that simvastatin affects cholesterol metabolism in the human brain. *Archives of Neurology.*,2002; 59, 213-216
- 37) Mann JJ. Neurochemical studies of violent and nonviolent suicide. *Psychopharmacology Bulletin* 1989; 25 :407- 412
- 38) McAfee RE. Physicians and domestic violence. Can we make a difference? *JAMA*. 1995;274:1428.
- 39) Milton J, Amin S, Singh SP, *et al*. Aggressive incidents in first-episode psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 2001; 178:433-440
- 40) Morgon RE, Pulinkas LA, Barrett-Connor EL, Wingard PL.: Plasma cholesterol and depressive symptoms in older men. *Lancet* 1993; 341:75-9.

- 41) Muldoon MF, Manuck SB, Matthews KA. Lowering cholesterol concentrations and mortality: a quantitative review of primary prevention trials. *Br Med J*, 1990; 301:309-14
- 42) Muldon, M.F., Kaplan, J.R., Manuck, S.B., Mann, J.J.: Effects of a low fat diet on brain serotonergic responsivity in cynomologus monkeys. *Biol Psychiatry*, 1992; 31:739-47
- 43) Muldoon MF, Manuck SB, Mendelsohn AB, Kaplan JR, Belle SH. Cholesterol reduction and non-illness mortality: meta-analysis of randomized clinical trials. *Br Med J* 2001; 322 : 11-15
- 44) Nolan KA, Volavka J., Mohr P., Czobor P. Psychopathy and violent behavior among patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Psychiatric Services*, 1999; 50:787-792.
- 45) Nolan, K. A., Czobor, P., Roy, B. B., *et al* (2003) Characteristics of assaultive behavior among psychiatric inpatients. *Psychiatric Services*, 54, 1012-1016.
- 46) Novaco RW, Chemtob CM. Anger and combat-related posttraumatic stress disorder. *J Trauma Stress*. 2002;15:123-32
- 47) Ormiston, T., Wolkowitz, O.M., Reus, V.I., Manfredi, F., Behavioral implications of lowering cholesterol levels: a double-blind pilot study. *Psychosomatics*, 2003;44: 412-414
- 48) Papakostas, G.I., Petersen, T., Mischoulon, D., Hughes, M.E., Alpert, J.E., Nierenberg, AA, Rosenbaum, JF, Fava, M., Serum cholesterol and serotonergic function in major depressive disorder. *Psychiatry Research*, 2003; 118:137-45
- 49) Regier DA, Farmer ME, Rae DS, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: results from the Epidemiological Catchment Area (ECA) Study. *Journal of American Medical Association*, 1990; 264: 2511-2518
- 50) Ringo DL, Lindley SE, Faull KF, Faustman WO,. Cholesterol and serotonin: seeking a possible link between

- blood cholesterol and CSF 5-HIAA. *Biological Psychiatry*, 1994; 35: 957-959
- 51) Robbins PC, Monahan J, Silver E. Mental disorder, violence, and gender. *Law Hum Behav*, 2003; 27:561-571
- 52) Scanlon SM, Williams DC, Schloss P, Membrane cholesterol modulates serotonin transporter activity. *Biochemistry* 2001; 3:10507-10513
- 53) Sarchiapone M, Camardese G, Roy A, Della Casa S, Satta MA, Gonzalez B, Berman J, De Risio S: Cholesterol and serotonin indices in depressed and suicidal patients. *J Affect Disord* 2001; 3 :217-19
- 54) Sullivan PF, Joyce PR, Bulik CM, Mulder RT, Oakley-Browne M. Total cholesterol and suicidality in depression. *Biol Psychiatry* 1994; 36:472-77
- 55) Steadman, H. J., et al. () Violence by people discharged from acute psychiatric inpatient facilities and by others in the same neighborhoods. *Archives of General Psychiatry*, 1998; 55:393-401.
- 56) Tawei A, Kumugi H, Namko S, Aoki H, Iyo R, Kazamatsuri H. Low serum cholesterol and suicide attempts ( letter ). *BJP*, 1994; 164: 702-3
- 57) Tanskanen, A., Vartiainen, E., Tuomilehto, J., Viinamaki, H., Lehtonen, J., Puska, P., 2000. High serum cholesterol and risk of suicide. *American Journal of Psychiatry* 157, 648-650
- 58) Terao T, Nakamura J, Yoshimura R. et al. Relationship between serum cholesterol levels and meta-chlorophenylpiperazine-induced cortisol responses in healthy men and women. *Psychiatry Res.*, 2000; 96:167-173
- 59) Tuomisto J, Tukiainen E, Ahlfors UG. Decreased uptake of 5-hydroxytryptamine in blood platelets from patients with endogenous depression. *Psychopharmacology*, 1979; 65: 141-147

- 60) Vevera J, Žukov I, Papežová H. Od "Takzvaného zla" k "Neurobiologii násilí". Neurobiologie duševních poruch, 1999; 281-285
- 61) Vevera J., Papežová H., Žukov I., Linhartová L.: Cholesterol a násilné chování. ČS Psychiatrie 2001; 97: 69-73
- 62) Vevera J., Jiráček R., Uhrová T., Žukov I.: Násilné chování a možnosti jeho ovlivnění (I) výskyt, rozdělení a klinické koreláty. Psychiatrie Pro Praxi, 2002a; 5:40-43
- 63) Vevera J, Papežová H, Ort M, Žukov I.: Prevalence násilí na psychiatrické klinice I. LF UK a VFN v roce 2000. Psychiatrie v medicíně a medicína v psychiatrii. (eds. Raboch J, Doubel P, Zrzavecká I) Galen 2002b. str.277
- 64) Vevera, J., Žukov, I., Morcinek, T., Papežová, H.: Cholesterol concentrations in violent and non-violent women suicide attempters. Eur Psychiatry, 2003; 18:23-27
- 65) Vevera J: Problémy a cíle psychiatrické péče v USA a jejich význam pro českou psychiatrii. CS Psychiatrie 2004a; 4:134-140
- 66) Vevera J: Sebevražednost, impulsivita a terapie statiny. Cas Lek Ces. 2004b; 5:360
- 67) Vevera J, Fišar Z, Kvasnička T, Hanuš Z, Stárková L, Češka R, Papežová H. Cholesterol lowering therapy evokes time-limited changes in serotonergic transmission. Psychiatric Research, 2005a; 133:197-203
- 68) Vevera J, Hubbard A, Veselý A, Papežová H, Violent behavior in schizophrenia: retrospective study of four independent samples from Prague 1949 to 2000, British Journal of Psychiatry, 2005b; 187:426-30
- 69) Vevera J. Cholesterol, násilí a sebevražednost – příběh plný omylů. Cas Lek Ces. 2006; v tisku
- 70) Virkkunen, M., Eggert, M., Rawlings, R., Linnoila, M.: A prospective follow-up study of alcoholic violent offenders and fire setters. Archives of Gen Psych., 1996; 53: 523-9

- 71) Volavka J., Laska E, Baker S, *et al.* History of violent behaviour and schizophrenia in different cultures. Analyses based on the WHO study on Determinants of Outcome of Severe Mental Disorders. *British Journal of Psychiatry*, 1997;171: 9-14
- 72) Volavka J: Agrese a násilí in Psychiatrie, (eds. Hoschl C. Libiger J, Švestka J) Tigris 2002a, str. 160-166
- 73) Volavka J, Neurotransmitters, Hormones, and Genes. In *Neurobiology of Violence* 2<sup>nd</sup> ed. 2002b, American Psychiatric Publishing, Washington, DC. pp.45-81
- 74) Volavka J, Violent behavior of psychiatric Inpatients. In *Neurobiology of Violence* 2<sup>nd</sup> ed. 2002c, American Psychiatric Publishing, Washington, DC. pp.255-271
- 75) Wallace, C, Mullen PE, Burgess P. Criminal offending in schizophrenia over a 25-year period marked by deinstitutionalization and increasing prevalence of comorbid substance use disorders. *American Journal of Psychiatry*, 2004; 161: 716-727
- 76) Walsh E, Gilvarry, C Samele, C, et al. Predicting violence in schizophrenia: a prospective study. *Schizophrenia Research*, 2004; 67: 247-252
- 77) Walsh, E, Moran P, Scott C, et al. Prevalence of violent victimisation in severe mental illness. *British Journal of Psychiatry*, 2003; 183:233-8
- 78) Zacek A. Failures, problems and hopes in the transformation of health services. I. Causes of erroneous decisions in the beginning phases of transformation. *Casopis Lekarů Českých*, 1997; 136: 103-105.
- 79) Žukov I., Vevera J, Morcinek T. Nižší hladiny cholesterolu u de-likventů s afektivně násilným trestným činem v porovnání s de-likventy bez násilného trestného činu a kontrolní skupinou. *ČS Psychiatrie*; 2001; 97: 414-417.



### **Seznam zkratk**

CI Interval spolehlivosti

DPH – 1,6-difenyl-1,3,5-hexatrien

DSM IV Diagnostický a statistický manuál

5HT – serotonin

HIAA- Hydroxyindole Acetic Acid, kyselina  
hydroxyindolactová

$K_M$  – zdánlivá Michaelisova konstanta

MKN 10 – mezinárodní klasifikace nemocí, verze 10

MOAS - Modified Overt Aggression Scale (Modifikovaná  
škála agrese)

OR Poměr šancí

S.D. stanardní odchylka

S.E. stanardní chyba

SERT – serotoninový přenašeč

TS – sebevražedný pokus

$V_{max}$  – maximální rychlost transportu substrátu do buněk