

# Pharmakologische Behandlung von Aggression

Prof. Dr. med. Thomas J. Müller

Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Universität Bern

## 9. Berner Herbst-Symposium

Praxisrelevante Befunde aus der  
Schweizer Psychiatrieforschung



# FORMEN AGGRESSIVEN VERHALTENS



# URSACHEN AGGRESSIVEN VERHALTENS

# Phineas Gage

Eisenbahnarbeiter: nach Unglück 1848 “ungebührliches, aggressives Verhalten”, beschrieben von John Harlow (1819-1907)



Wilgus & Wilgus (2009)



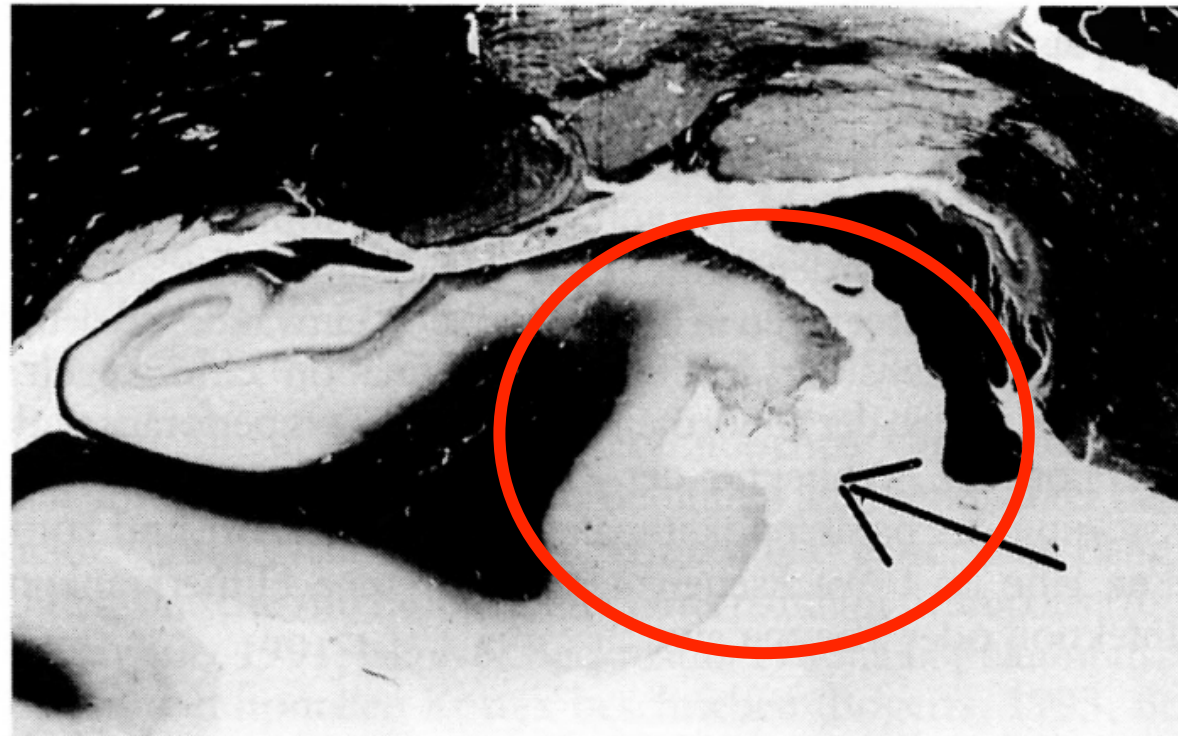
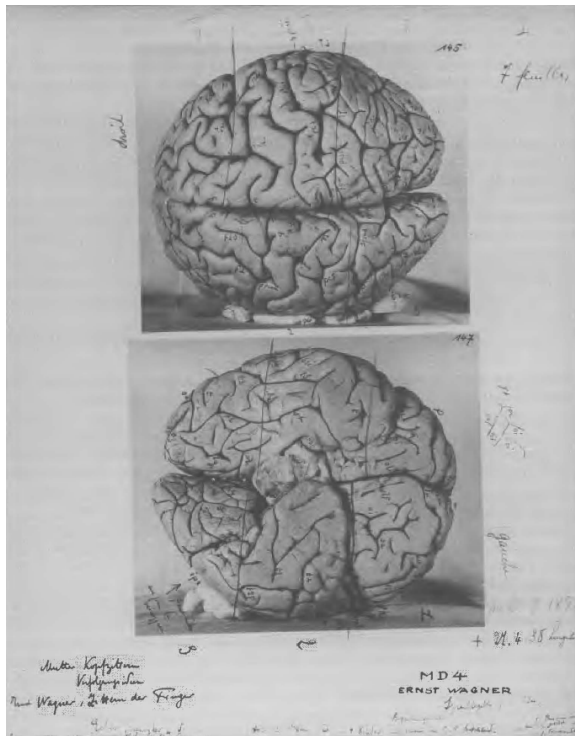
Damasio (1994)

# Hauptlehrer Ernst Wagner

22. September 1874 - 27. April 1938 (Winnenden)

4. und 5.9.1913

- Erschlägt Ehefrau und ersticht seine vier Kinder
- Erschiesst neun Bürger von Mühlhausen an der Enz



Aus: Wiedemann, Georg, & Bogerts, Bernhard. (1997). „Gibt es eine neuroanatomische Disposition zur Wahnentwicklung? Ein Nachtrag zum Fall Wagner.“ *Mehrdimensionale Psychiatrie*. Stuttgart [etc.]: Gustav Fischer.

**Tabelle 1**

Mögliche Ursachen für aggressives Verhalten und Differentialdiagnosen bei Aggressivität  
(modifiziert nach Pajonk et al., 2008 [1] und ergänzt).

<b>Pharmakologische Ursachen</b>	<p>Anticholinerg wirkende Substanzen (z.B. trizyklische Antidepressiva, Biperiden, niederpote Antipsychotika) Paradoxe Reaktionen bei Hypnotika und Sedativa Kortikosteroide, anabole Steroide Antibiotika, Antiinfektiva, Antimalariamittel Antihypertensiva</p>
<b>Psychiatrische Ursachen</b>	<p>Intoxikationen mit <b>Alkohol oder Drogen</b>, besonders beim komplizierten und pathologischen Rausch Entzugssymptome, Delir und Craving bei bestehender Abhängigkeit (z.B. Alkohol-, Benzodiazepin- und Opiatabhängigkeit) Akute <b>organische Psychosynrome</b> und <b>Delire</b> bei verschiedenen Grunderkrankungen, unter bestimmter Medikation (z.B. Chemotherapeutika), nach Operationen Schizophrene <b>Psychosen</b> (besonders katatone und paranoid-halluzinatorische Verlaufsformen) Manie, affektiver Mischzustand, agitiert-depressives Syndrom Akute <b>Belastungsreaktionen</b> im Rahmen schwerer psychosozialer Krisen Angst- und Panikstörungen Patienten mit <b>Persönlichkeitsstörungen</b> (z.B. emotional instabile, dissoziale und schizotype Persönlichkeitsstörungen) Aufmerksamkeits- und Hyperaktivitätsstörungen Störung des oppositionellen Trotz- und Sozialverhaltens bei Kindern</p>
<b>Neurologische Ursachen</b>	<p><b>Demenz</b> Läsionen des limbischen Systems (z.B. durch Schädel-Hirn-Trauma, Ischämie, Blutung) Infektiös-entzündliche Hirnerkrankungen (z.B. Tollwut, Herpes-simplex-Enzephalitis) Hirntumor und -gefässprozesse Atrophische Hirn- und Ablagerungsprozesse in den Basalganglien (z.B. bei Chorea Huntington, Morbus Wilson) Epileptische Dämmerzustände Oligophrenie</p>
<b>Internistisch-endokrinologische Ursachen</b>	<p>Hyperthyreose Hypoglykämie Hypoxie Autoimmunerkrankungen Porphyrie Paraneoplastische Syndrome Leber- und Niereninsuffizienz</p>

# EPIDEMIOLOGIE

# Wie gefährlich sind psychisch Kranke?

Wichtige Ursachen für psychiatrische Erkrankungen, die mit kriminellem Verhalten einhergehen können.

Diagnose	Geschlecht	OR
Schizophrenie und wahnhaft Störungen	männlich	9.7
	weiblich	9
Depression	männlich	1.9
	weiblich	2.1
Persönlichkeitsstörungen	männlich	10
	weiblich	10.5
Dissoziale Persönlichkeitsstörungen	männlich	15.8
	weiblich	75.7
Alkoholabhängigkeitssyndrom	männlich	12.3
	weiblich	52.2

Aus: Eronen, M., Hakola, P., & Tiihonen, J. (1996).  
 Mental disorders and homicidal behavior in Finland.  
*Arch Gen Psychiatry*, 53(6), 497-501.

**Risiko für einen Mord durch psychiatrisch Erkrankte:  
 Odds-Ratio (OR) gegenüber finnischer Allgemeinbevölkerung**



# Statistik

- > Risiko für Straftaten
  - Allgemeinbevölkerung: 1:10000
  - schizophrene Patienten: 1:2000
- > Risiko für Gewaltdelikte 5fach erhöht
- > statistisches Risiko ist dennoch gering
- > **Aber: Delikt ist nicht gleich Delikt**
  - z.B. Risiko eines Tötungsdeliktes um das 12,7-fache erhöht
- > **Schizophrenie ist nicht gleich Schizophrenie**
  - Männer mit höherer Kriminalitätsbelastung
  - Risiko eines Tötungsdeliktes bei jüngeren Patienten um das 16,6-fache erhöht
  - Kliniken betreuen Risikopatienten
- > **ABER: Schizophrene haben erhöhtes Risiko, Opfer zu werden**

Treatment of agitation in the acute psychiatric setting. An observational study of the effectiveness of intramuscular psychotropic medication

Jeanett Østerby Bauer, Dina Stenborg, Tue Lodahl & Mik Mathias Mønsted

**Table 1.** Number of injections received by patients.

Number of injections	Number of patients
1	79
2	15 <sup>a</sup>
3	5 <sup>b</sup>
4	1 <sup>c</sup>
7	1 <sup>d</sup>

<sup>a</sup>Same admission: 10, two different admissions: 5.

<sup>b</sup>Same admission: 4, three different admissions: 1.

<sup>c</sup>Three different admissions.

<sup>d</sup>Six different admissions.

**Table 2.** Demographics, diagnoses, data on coercion, non-compliance before admission, and substance abuse presented by patients and/or by injections.

	Patients	Injections
Men, <i>n</i> (%)	55 (55)	72 (53)
Age (SD) (Range)	40.28 (15.71)	39.74 (15.45)
	(18–84)	
Primary diagnosis, <i>n</i>		
Schizophrenia	30	42
Manic episode	13	19
Personality disorder	13	22
Acute and transient psychosis	10	12
Intoxication	9	11
Schizoaffective disorder	5	5
Substance abuse	3	4
Dementia	3	3
ADHD	3	3
Adjustment disorder	3	3
Organic delusional disorder	3	4
Mental retardation	2	3
Delirium	2	2
Depression	1	1
Delusional disorder	1	1
Non-compliance before admission, <i>n</i> (%)		56 (42)
Coersive/voluntary/forensic admission, <i>n</i> (%)		83/45/7 (62/33/5)
Physical restraint in relation to injection, <i>n</i> (%)		66 (49)
Substance abuse, <i>n</i> (%)		59 (44)
Alcohol		30 (22)
Cannabis		38 (28)
Central stimulants		18 (13)
Benzodiazepines		3 (2)
Opioids		8 (6)
Concurrent medication		
Antipsychotics (AP), <i>n</i> (%)		69 (51)
Benzodiazepines (BZ), <i>n</i> (%)		52 (39)
AP + BZ, <i>n</i> (%)		38 (28)
Mood stabilizers, <i>n</i> (%)		12 (9)
Antidepressants, <i>n</i> (%)		17 (13)

Analyse des Einflusses psychopharmakologischer, Umgebungs-bezogener und individueller Variablen auf das Gewaltverhalten psychiatrischer Patienten: eine retrospektive Studie

**Bachmann-Paro S und Müller TJ; 2004**

Diagnosegruppe	Alter (Jahre)		
	N	Mittelwert	Standardabweichung
0	5	56.38	22.44
1	23	36.73	10.33
2	40	33.73	10.24
3	14	45.49	13.84
4	6	29.92	14.04
5	1	21.90	.
6	10	33.44	12.75
<b>Gesamt</b>	<b>99</b>	<b>36.85</b>	<b>13.31</b>

Aufenthaltsdauer	n	Mittelwert	Standardabweichung
0	5	3.40	2.07
1	23	8.96	12.87
2	40	7.23	7.94
3	14	9.71	10.28
4	6	2.67	2.25
5	1	5.00	.
6	10	1.90	1.20

Analyse des Einflusses psychopharmakologischer, Umgebungs-bezogener und individueller Variablen auf das Gewaltverhalten psychiatrischer Patienten: eine retrospektive Studie

**Bachmann-Paro S und Müller TJ; 2004**

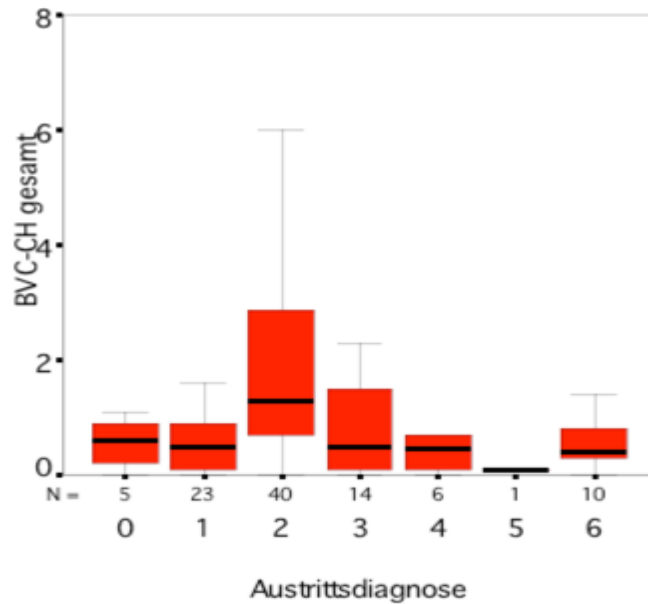
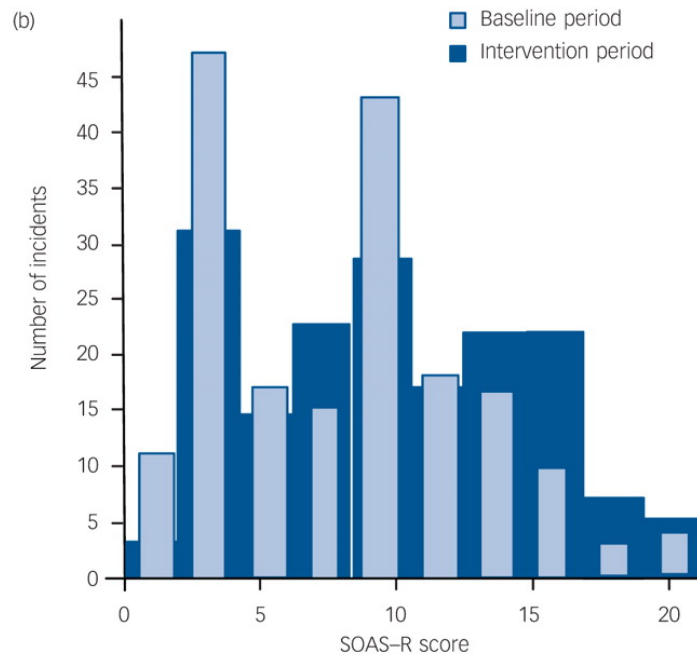
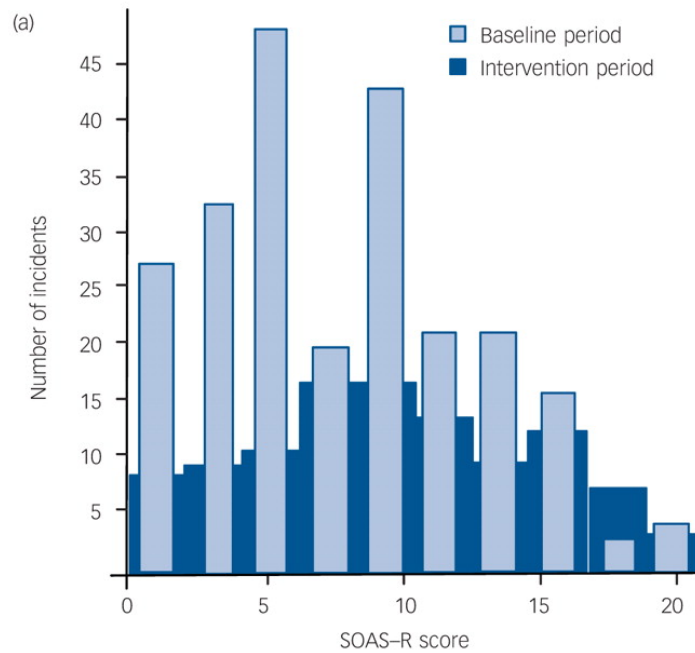


Abbildung 4.6: Ausmass der Gewalt (Durchschnittswert über 4 Tage; gemessen mit BVC-CH) nach ICD10-Diagnosegruppen; Abszisse: Diagnosegruppe; Ordinate: BVC-CH-Durchschnittswert im Boxplot (Mittelwert, Spanne, Standardabweichung)

Diagnosegruppe	n	Mittelwert	Standardabweichung	Maximum	Minimum
1	7	1.71	0.95	3	1
2	16	2.25	1.00	4	1
3	12	1.50	0.52	2	1
4	4	3.00	0.00	3	3
6	6	6.00	0.00	6	6
<b>Gesamt</b>	45	2.53	1.62	6	1

Tabelle 4.14: Beschreibende Statistik der Anzahl der Zwangsmassnahmen nach ICD10-Diagnosegruppen geordnet

# NICHT-PHARMAKOLOGISCHE INTERVENTIONEN



**Fig. 3** Event severity across study periods.

SOAS-R, Staff Observation Aggression Scale – Revised. (a) intervention group; (b) control group. Each histogram shows the frequency of aggressive events standardised to the number of hospitalisation days during the intervention period. The comparison reveals that the intervention predominantly affected mild to moderately severe incidents; no reduction was seen for the most severe events.

## Event severity across study periods.

Christoph Abderhalden et al. *BJP* 2008;193:44-50

## Tabelle 2

Praktisches Vorgehen bei und Umgang mit aggressivem Verhalten eines Patienten auf dem Notfall und der Station.

### Procedere bei aggressiven Verhaltensweisen eines Patienten

Frühwarnzeichen erkennen

Empathie und Verständnis zeigen, Ruhe bewahren

Krisengespräch führen, nach Kompromissen suchen

Besucher und nichtbetroffene Personen hinausbitten, Platz schaffen

Angebot machen, ein Beruhigungsmittel einzunehmen (z.B. Temesta 0,5 bis 1 mg) und/oder einen Psychiater konsiliarisch hinzuzuziehen

Sicherheitspersonal beiziehen, eine Sitzwache organisieren

Bei drohender Eskalation die Polizei hinzuziehen, kein Heldentum!

Bei Selbst- und Fremdgefährdung im Rahmen einer psychischen Störung und/oder Alkohol-/Drogenintoxikation ein psychiatrisches Konsilium anfordern, ggf. werden das Anordnen einer fürsorglichen Unterbringung und die Einweisung in eine psychiatrische Klinik in Begleitung der Sanitätspolizei und/oder Polizei notwendig

Bei selbst- oder fremdaggressivem Verhalten oder fehlender Krankheits- und Behandlungseinsicht (z.B. Verweigerung der Medikation) im Rahmen einer psychiatrischen stationären Behandlung können nach erfolgloser Krisenintervention eine Isolation und Zwangsmassnahme erforderlich sein

Besprechung nach einem aggressiven Akt mit Patienten und medizinischem Personal ermöglichen, ggf. eine Anzeige bei der Polizei durchführen

Angebot medizinischer Untersuchungen und einer psychiatrisch-psychotherapeutischen Betreuung für die Betroffenen

# PSYCHOPHARMAKOLOGIE



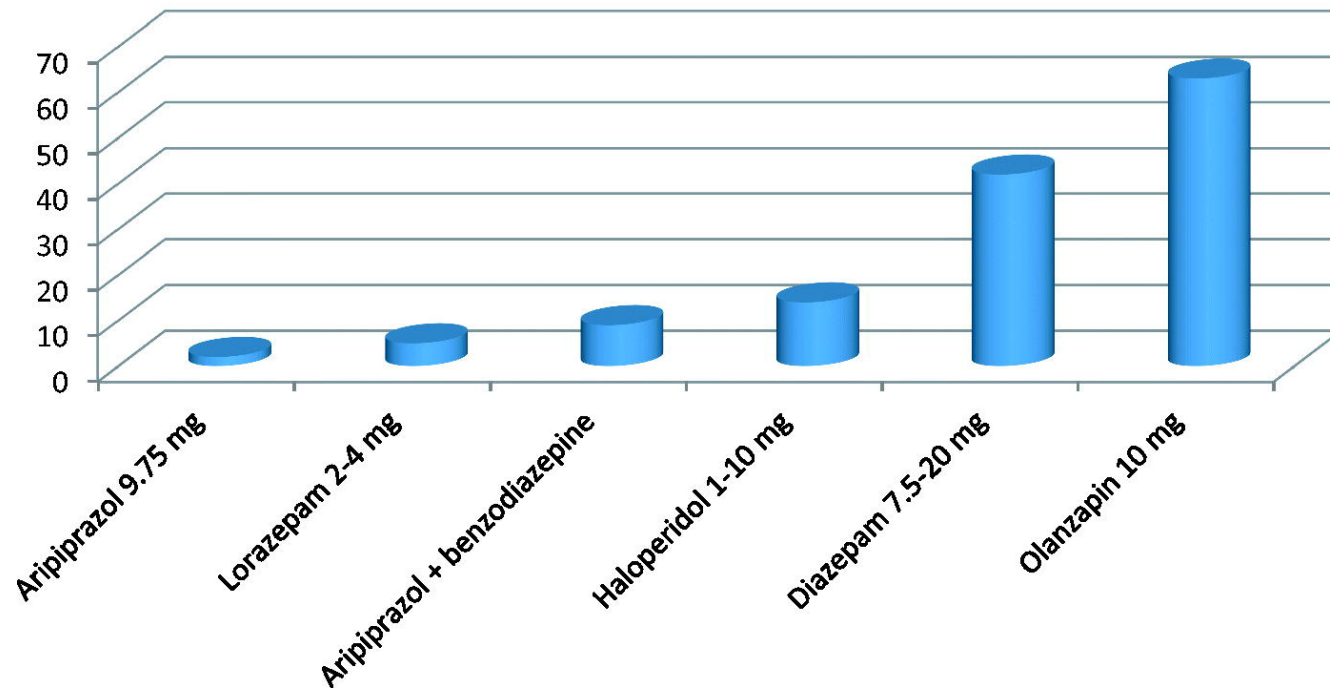


Figure 2. Drug administered, number of injections.

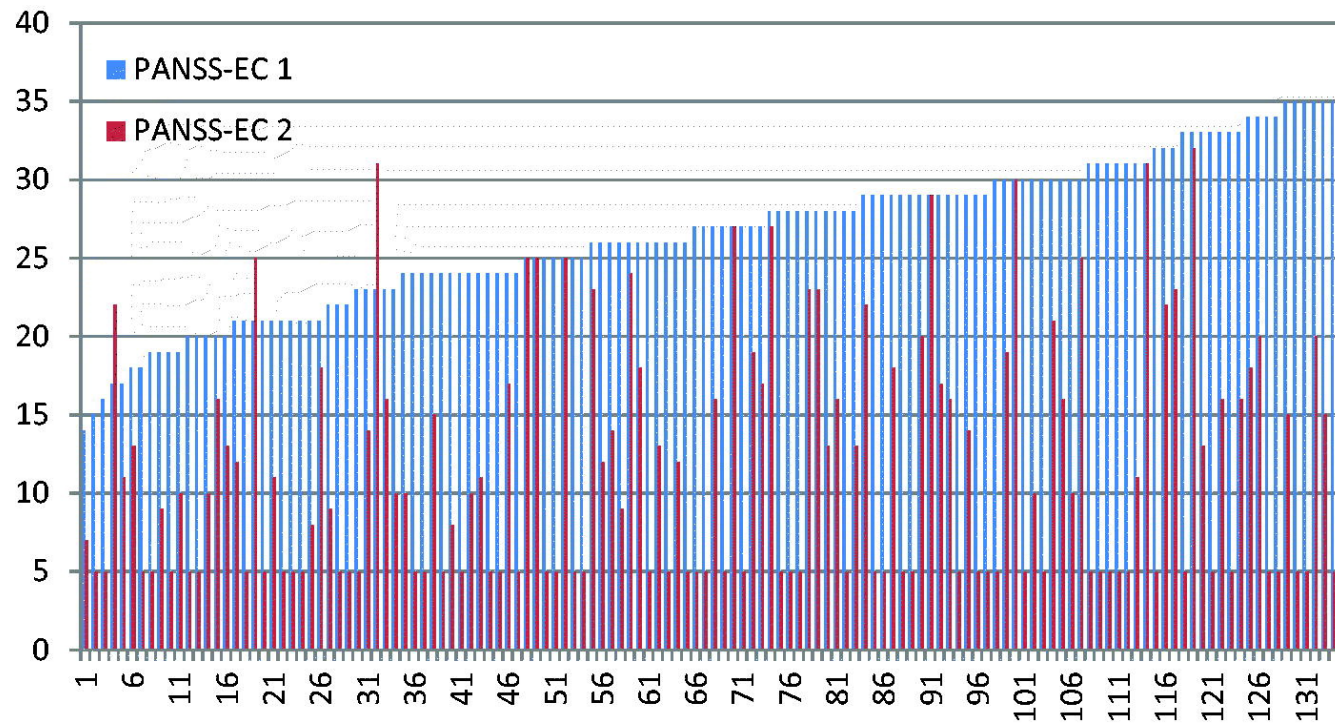


Figure 3. PANSS-EC before and after injection. All 135 injections presented.

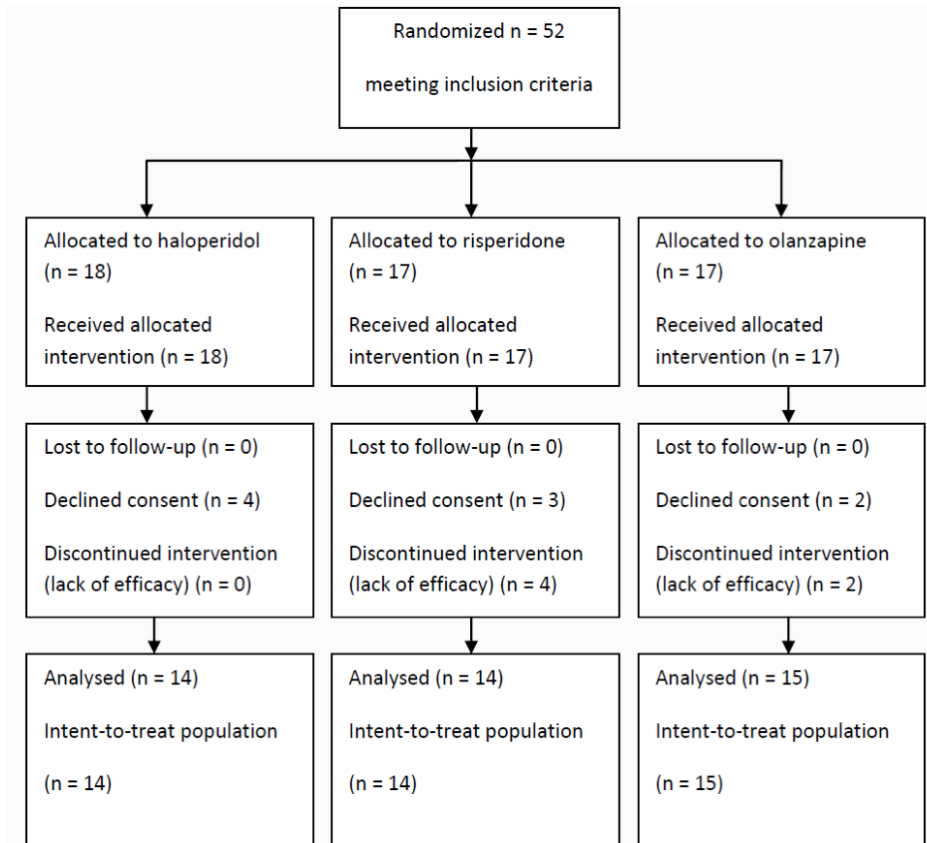
# Psychopharmakologie der Aggression

- > **Ziel:** rasches Beherrschen des agitierten Zustandsbildes
  
- > Akutintervention / „**Rapid Tranquillisation**“
  - Voraussetzung
    - **Sicher**
    - **Wirksam**
    - **gut applizierbar**
    - gute Akzeptanz durch Patienten
  - **Bedenke**
    - Vorerfahrungen des Patienten
    - Einsatz im Hinblick auf Erhaltungstherapie



# (Per-)Akutbehandlung

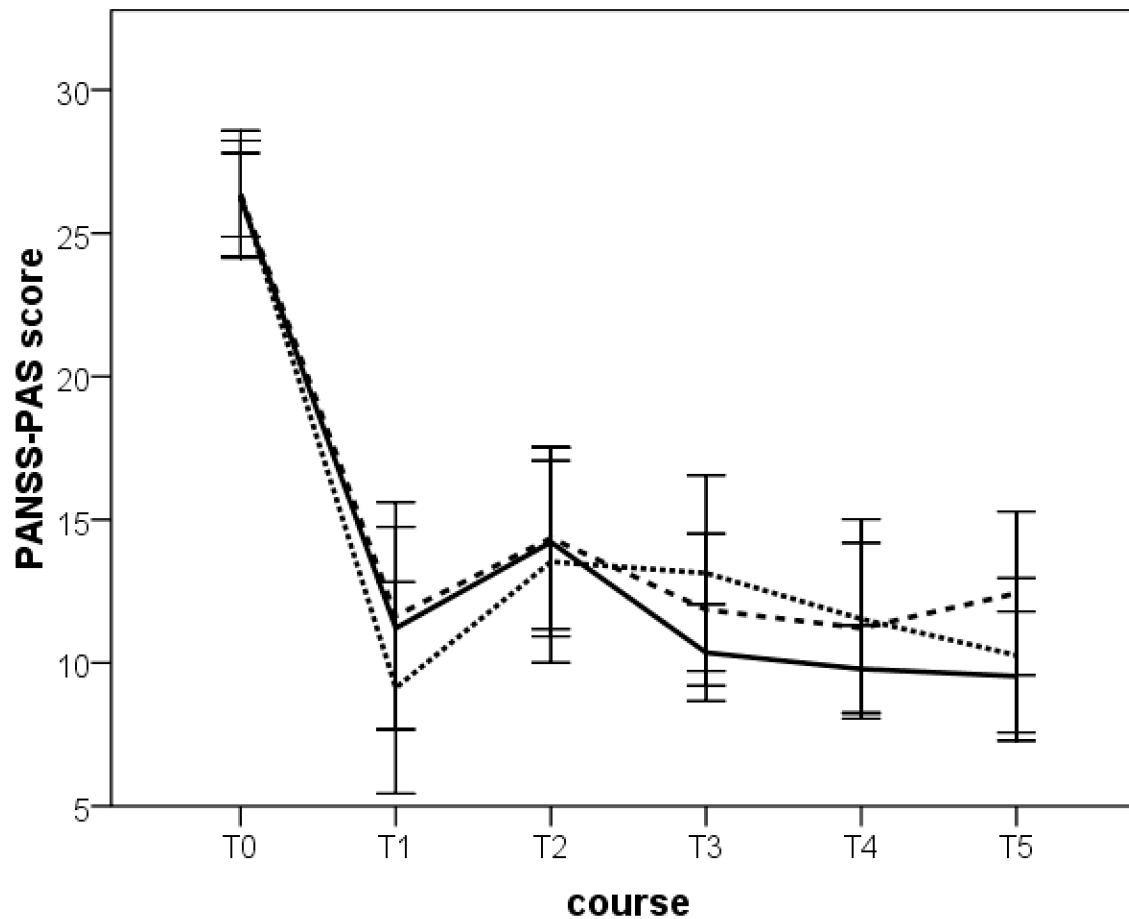
## Berner AGGROPHARM-Studie



## Randomisierung

Walther S, Moggi F, Horn H, Moskvitin K, Abderhalden C, Maier N, Strik W, Muller TJ. Rapid tranquilization of severely agitated patients with schizophrenia spectrum disorders: a naturalistic, rater-blinded, randomized, controlled study with oral haloperidol, risperidone, and olanzapine. *J Clin Psychopharmacol.* 2014;34(1):124-128.

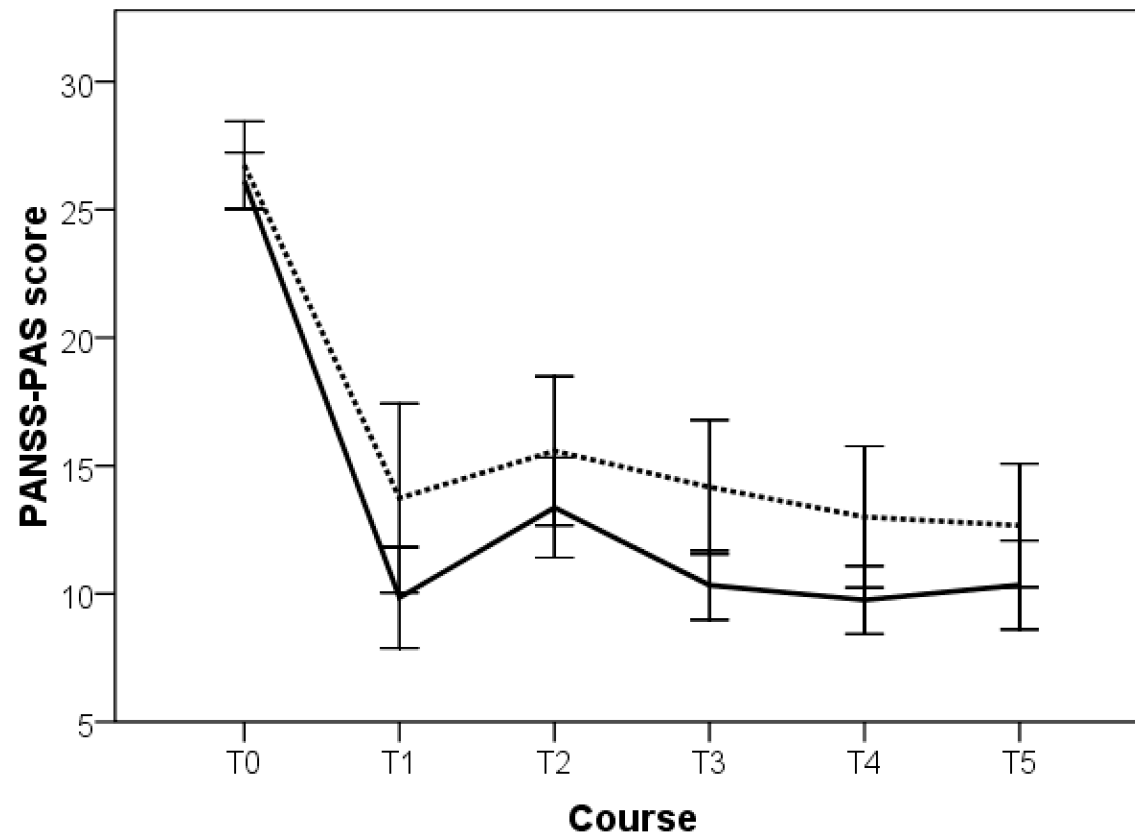
# (Per-)Akutbehandlung Berne AGGROPHARM-Studie



Verlauf nach  
Substanz

Walther S, Moggi F, Horn H, Moskvitin K, Abderhalden C, Maier N, Strik W, Muller TJ. Rapid tranquilization of severely agitated patients with schizophrenia spectrum disorders: a naturalistic, rater-blinded, randomized, controlled study with oral haloperidol, risperidone, and olanzapine. J Clin Psychopharmacol. 2014;34(1):124-128.

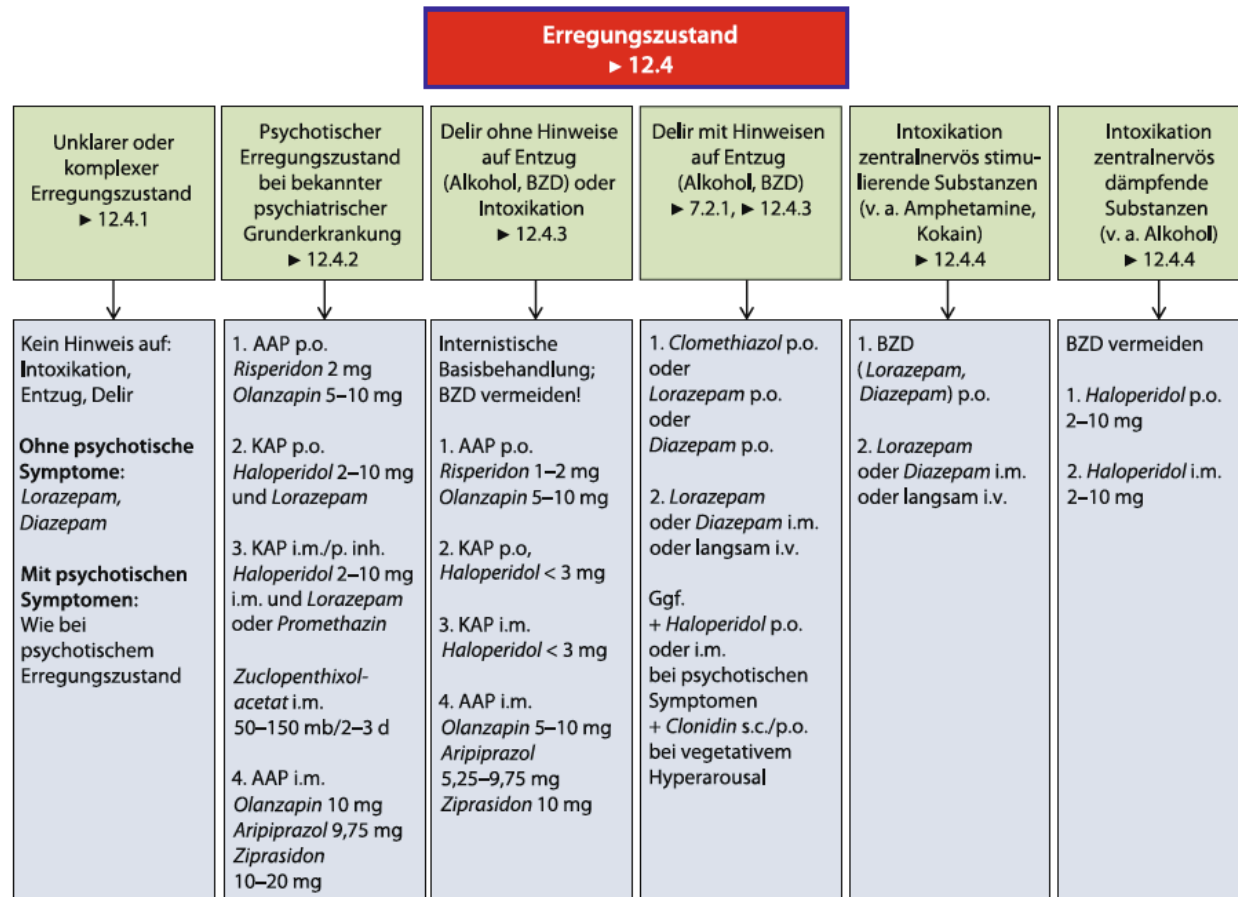
# (Per-)Akutbehandlung Berner AGGROPHARM-Studie



Verlauf nach  
Geschlecht

Walther S, Moggi F, Horn H, Moskvitin K, Aberhalden C, Maier N, Strik W, Muller TJ. Rapid tranquilization of severely agitated patients with schizophrenia spectrum disorders: a naturalistic, rater-blinded, randomized, controlled study with oral haloperidol, risperidone, and olanzapine. J Clin Psychopharmacol. 2014;34(1):124-128.

# Pharmakologische Akutinterventionsstrategien



■ Abb. 12.1 Empfehlungen zur Behandlung von Erregungszuständen. BZD Benzodiazepine, AAP atypische Antipsychotika, KAP konventionelle Antipsychotika. (Mod. nach Wilson et al. 2012, mit freundlicher Genehmigung von Prof. D. Feifel, San Diego)

# Pharmakologische Akutinterventionsstrategien

## Notfalltherapie bei unklaren psychomotorischen Erregungszuständen (kein Hinweis auf Delir, Intoxikation oder Entzug)

- **Basistherapie** mit einem Antipsychotikum: *Risperidon* 2 mg p.o., *Haloperidol* 5–10 mg p.o. oder i.m., ggf. 1- bis 2-malige Wiederholung im Abstand von 30 min, aber *Haloperidol* maximal 100 mg/24 h<sup>z</sup> p.o. bzw. 60 mg/24 h<sup>z</sup> parenteral; bei älteren Patienten zunächst *Risperidon* oder *Haloperidol* 0,5–2 mg.
- **Alternativen:** *Olanzapin* 10–20 mg p.o., *Aripiprazol* 9,75 mg i.m. (max. 3 Injektionen/24h<sup>z</sup>); *Ziprasidon* 10 mg i.m. (max. 40 mg/24h<sup>z</sup>), *Olanzapin* 2,5–5 mg i.m. (max. 20 mg/24 h<sup>z</sup>).
- Als **Monotherapie** (bei fehlenden psychotischen Symptomen) oder zusätzlich als **Komedikation** BZD möglich: *Lorazepam* 1–2 mg p.o. (am besten Expidet-Formulierung) oder 0,5–1 mg i.v./i.m. (**Cave:** nicht in Kombination mit *Olanzapin*), ggf. Wiederholung in 30-minütigen Abständen bis maximal 7,5 mg/24 h<sup>z</sup>.
- Psychomotorische Erregungszustände bei demenziellen Erkrankungen
  - ▶ 3.4.6, dort Warnhinweise.



## SGPP Behandlungsempfehlungen zur Behandlung der Schizophrenie

### Pharmakologische Interventionen bei Fremdaggressivität

- > Hinsichtlich der medikamentösen Behandlung zur rapid tranquilization hat sich die orale Gabe von **Risperidon, Olanzapin** und als Standard **Haloperidol** als wirksam erwiesen [51]. Diese können in Kombination mit **Benzodiazepinen** verabreicht werden.
- > Falls eine parenterale Applikation nötig ist, kann Haloperidol auch zusammen mit einem Benzodiazepin intramuskulär gegeben werden [2, 47, 48]. Ausserdem stehen für die intramuskuläre Applikation **Aripiprazol** und **Olanzapin** zur Verfügung, wobei die **Datenlage noch sehr begrenzt** ist.
- > Als Kurz-Depot steht **Zuclopentixol** zur Verfügung. Hierbei ist aber gerade in der Akutbehandlung der verzögerte Wirkeintritt problematisch. Daher sollte diese Medikation nur bei aus der Vergangenheit vorbekannten längeren Agitationszuständen Anwendung finden

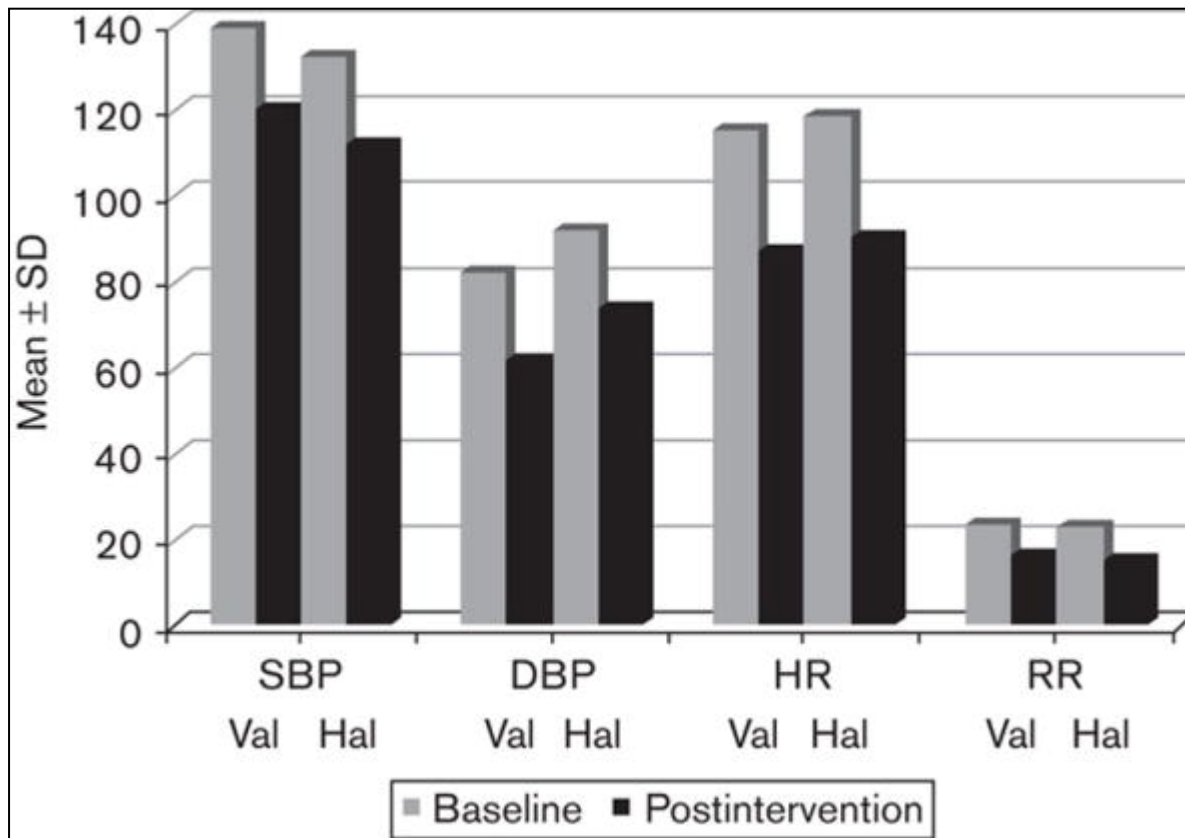
1. Paliperidone ER is probably effective for the management of hostility among inpatients with SSDs who have not been preselected for aggression (Level B).
2. Clozapine is possibly more effective than haloperidol for the management of overt aggression and possibly more effective than chlorpromazine for the management of hostility among inpatients with SSDs who have not been selected for aggression (Level C).
3. Clozapine is possibly more effective than olanzapine or haloperidol for reducing aggression among physically assaultive inpatients with SSDs (Level C).
4. Adjunctive propranolol, valproic acid, and famotidine are possibly effective for reducing aspects of hostility or aggression among inpatients with SSDs (Level C).

Pharmacological  
Management of Persistent  
Hostility and Aggression  
in Persons With  
Schizophrenia Spectrum  
Disorders: A Systematic  
Review

Jeff Victoroff, M.D.  
Kerry Coburn, M.A., Ph.D.  
Alya Reeve, M.D.  
Shirlene Sampson, M.D.  
Samuel Shillcutt, Ph.D., Pharm.D.

J Neuropsychiatry Clin Neurosci 26:4, Fall 2014

Fig. 2



**Efficacy and safety of valproic acid versus haloperidol in patients with acute agitation: results of a randomized, double-blind, parallel-group trial.**

Asadollahi, Shadi; Heidari, Kamran; Hatamabadi, Hamidreza; Vafaei, Reza; Yunesian, Somayeh; Azadbakht, Alireza; Mirmohseni, Ladan

International Clinical Psychopharmacology. 30(3): 142-150, May 2015.

Digital Object Identifier: 10.1097/YIC.0000000000000064

Fig. 2 . Vital signs of preintervention and postintervention by treatment groups. No significant changes in systemic blood pressure, heart rate, and respiratory rate were found for the intergroup comparison and comparison between two groups (all  $P > 0.05$ ). DBP, diastolic blood pressure; Hal, haloperidol; HR, heart rate; RR, respiratory rate; SBP, systolic blood pressure; Val, valproate.

The findings suggest that in the clinical practice setting of emergency psychiatry, **intravenous valproate is as effective as haloperidol in reducing agitation, with a better safety profile.**

# Spezifische Altersgruppen

Schizophrenia Research 175 (2016) 198–203



Contents lists available at ScienceDirect

Schizophrenia Research

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/schres](http://www.elsevier.com/locate/schres)



Evidence for an agitated-aggressive syndrome in early-onset psychosis correlated with antisocial personality disorder, forensic history, and substance use disorder



Christian G. Huber <sup>a,\*</sup>, Lisa Hochstrasser <sup>a</sup>, Klara Meister <sup>b</sup>, Benno G. Schimmelmann <sup>c,d</sup>, Martin Lambert <sup>b</sup>

<sup>a</sup> *Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel, Wilhelm Klein-Str. 27, 4012 Basel, Switzerland*

<sup>b</sup> *Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Martinistr. 52, 20246 Hamburg, Germany*

<sup>c</sup> *University Hospital of Child and Adolescent Psychiatry, University of Bern, Effingerstr. 12, 3011 Bern, Switzerland*

<sup>d</sup> *Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Martinistr. 52, 20246 Hamburg, Germany*

**SMW** Established in 1871  
**Swiss Medical Weekly**  
Formerly: Schweizerische Medizinische Wochenschrift  
The European Journal of Medical Sciences

**Original article** | Published 4 October 2011, doi:10.4414/smw.2011.13254  
**Cite this as:** Swiss Med Wkly. 2011;141:w13254

## Psychotropic medication use in Swiss nursing homes

*Irène Lustenberger<sup>a</sup>, Brigitte Schüpbach<sup>a</sup>, Armin von Gunten<sup>b</sup>, Urs P. Mosimann<sup>a</sup>*

<sup>a</sup> *Department of Old Age Psychiatry, University Hospital of Psychiatry, Bern, Switzerland*

<sup>b</sup> *Service of Old Age Psychiatry, Department of Psychiatry of the Centre Hospitalier Universitaire Vaudois and University of Lausanne, Prilly, Switzerland*

## Quintessenz? Erfahrungsbestimmter Ansatz

1. Haloperidol<sup>1</sup> 5-10mg & Diazepam 10-30mg
2. Haloperidol<sup>1</sup> 5-10mg & Diazepam 10-30mg
  - a. & Zuclopentixol 100-150mg
  - b. & Valproat 500-1000mg
3. Haloperidol<sup>1</sup> 5-10mg & Diazepam 10-30mg & Zuclopentixol 100-150mg & Valproat 500-1000mg
4. Benperidol 2mg & Levomepromazin 100mg

**MIT EVIDENZ!!!**

**<sup>1</sup> oder Olanzapin 10mg oder Risperidon 2-4mg**