

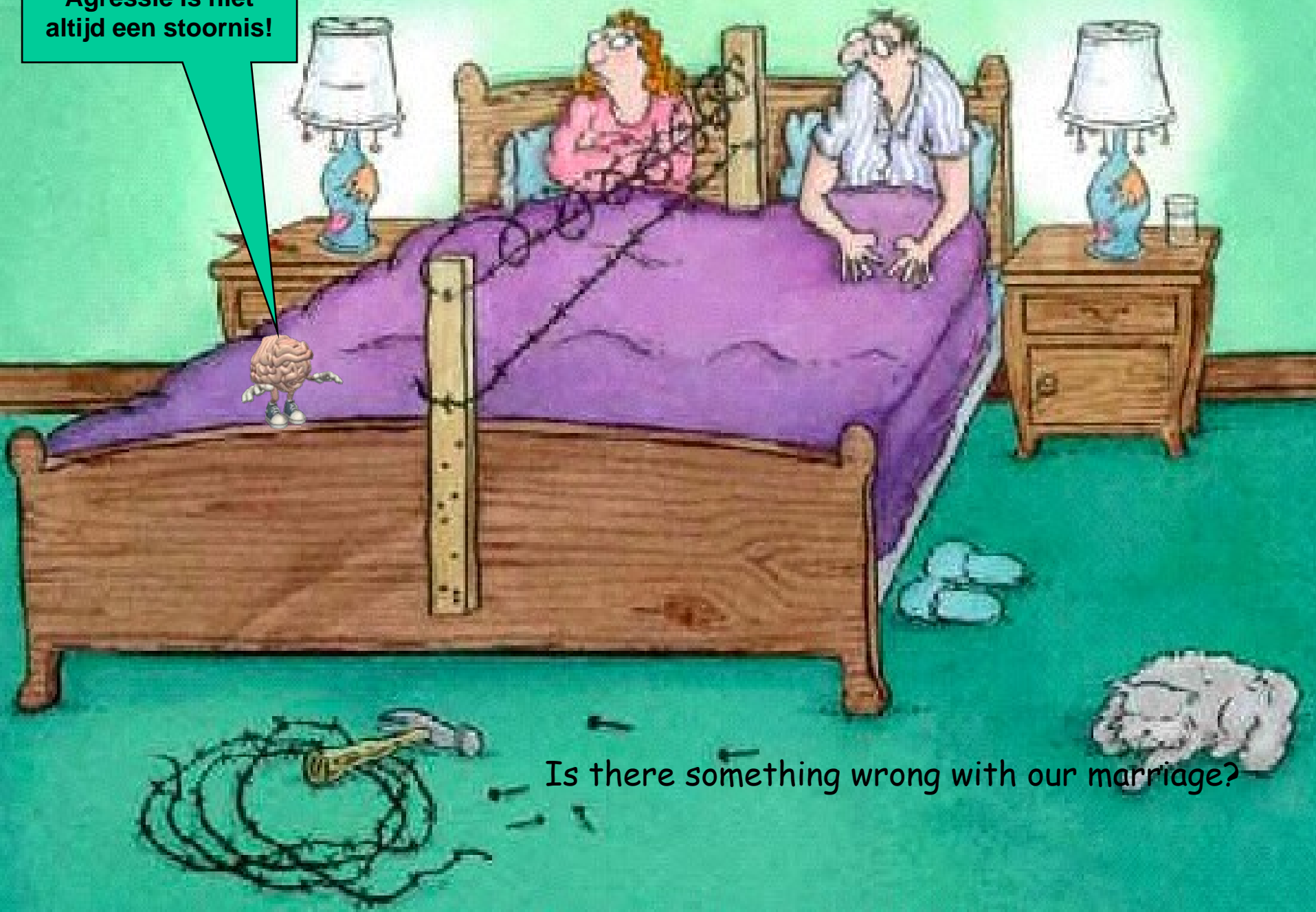
Vesalius, Centre Acquired Brain Injury

J. Wiersma, neuropsychiatrist; GGZ-Altrecht, Den Dolder, The Netherlands

Agressie na hersenletsel

...family...research... ...functional diagnosis...brain
function...psychopathology...treatment
...case studies

Agressie is niet
altijd een stoornis!



Is there something wrong with our marriage?

DALYs - 2015

Both sexes		
Rank	Disease or injury	% total DALYs
<i>World</i>		
1	HIV/AIDS	7.6
2	Perinatal conditions	5.3
3	Unipolar depressive disorders	5.1
4	Lower respiratory infections	4.3
5	Ischaemic heart disease	4.2
6	Cerebrovascular disease	3.5
7	Road traffic accidents	3.2
8	Diarrhoeal diseases	3.0
9	COPD	2.7
10	Tuberculosis	2.5
<i>High income countries</i>		
1	Unipolar depressive disorders	9.1
2	Ischaemic heart disease	6.0
3	Diabetes mellitus	4.9
4	Alcohol use disorders	4.5
5	Cerebrovascular disease	4.3
6	Alzheimer and other dementias*	4.2
7	Hearing loss, adult onset	3.7
8	COPD	3.3
9	Trachea, bronchus, lung cancers	3.2
10	Osteoarthritis	2.5

DALYs - 2030

Both sexes		
Rank	Disease or injury	% total DALYs
<i>World</i>		
1	HIV/AIDS	10.3
2	Unipolar depressive disorders	5.3
3	Ischaemic heart disease	4.4
4	COPD	3.8
5	Perinatal conditions	3.8
6	Cerebrovascular disease	3.7
7	Road traffic accidents	3.6
8	Cataracts	2.9
9	Lower respiratory infections	2.8
10	Tuberculosis	2.5
<i>High income countries</i>		
1	Unipolar depressive disorders	9.3
2	Diabetes mellitus	5.5
3	Alzheimer and other dementias*	5.5
4	Ischaemic heart disease	5.5
5	Alcohol use disorders	4.4
6	Hearing loss, adult onset	4.1
7	Cerebrovascular disease	4.0
8	Trachea, bronchus, lung cancers	2.9
9	COPD	2.8
10	Osteoarthritis	2.8

Agressie bij NAH: prevalentie

- **Tateno et al (2003):**
 - literatuur: in acute fase 11-96% (verschillende definities, verschillende instrumenten)
 - onderzoek: eerste 6 maanden na verdwijnen post-traumatische amnesie:
 - 34% agressief gedrag (TBI; n=89); significant meer depressie; ~ premorbide: ↑ depressie, ↑ middelenmisbruik, ↓ sociaal functioneren
 - 12% agressief gedrag (multi-trauma, geen TBI; n=26)
- **Hibbard et al (1998):**
 - onderzoek naar psychiatrische stoornissen bij chronisch TBI (n=100).
 - 34% irritatie/agitatie
 - 14% agressief gedrag
- **Literatuur mild TBI: agitatie/irritatie bij 5-70% (1 jaar na letsel)**

Uit één lopende prevalentie...



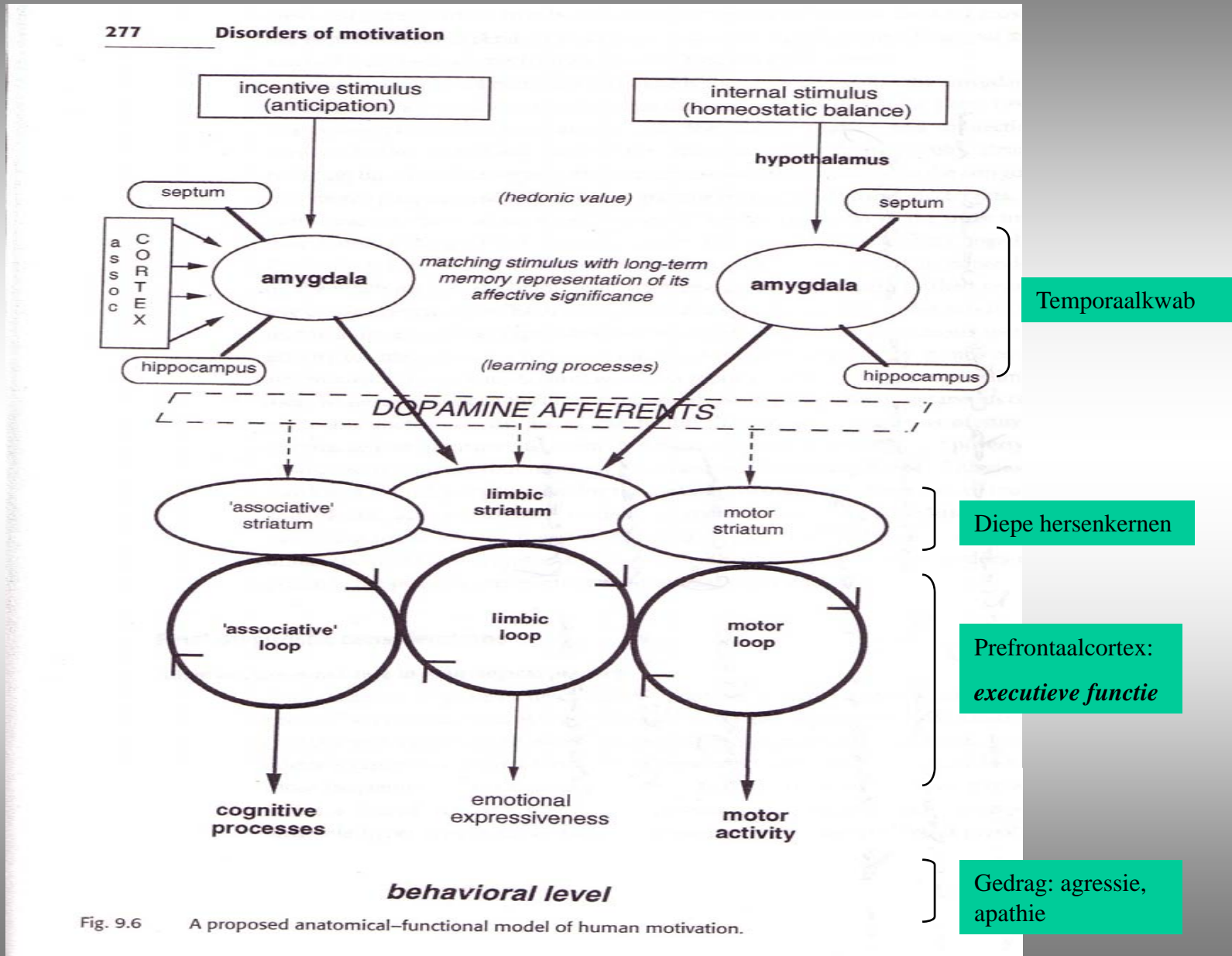
Het concept 'agressie'

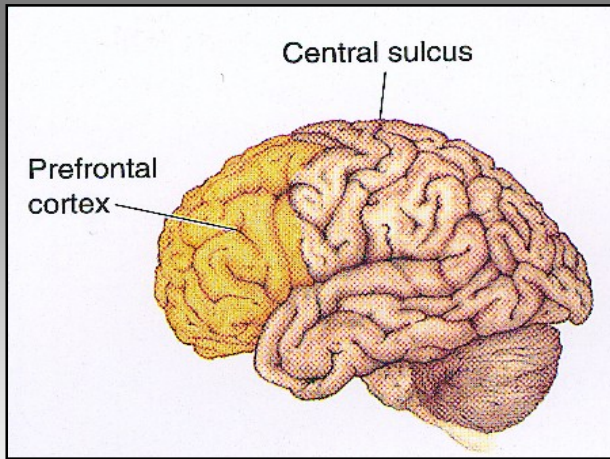
- **Agressie: niet altijd afwijkend!**
- **Cluster: agressie, impulsiviteit, agitatie.**
- **Omschrijvingen van agressie:**
 - Morrison ('90): elk verbaal, non-verbaal of fysiek gedrag dat dreigend is of daadwerkelijke fysieke schade aanricht aan de patiënt zelf, anderen of objecten (Visscher 2006)
 - Filley ('01: aggression is an intentional act that inflicts bodily or mental harm on others (Aspen Neurobehavioural Conference Consensus Statement)
 - Fleminger (2003): qua medicatie > geen onderscheid tussen agressie en agitatie.
 - Ratey ('92), Plyrar ('89): impulsief, agressief gedrag > gevolg van agitatie en hyperarousal.
- ⇒ **subjectieve afgrenzing begrippen; *intentie/motivatie*.**

...door ontbrekende éénduidigheid

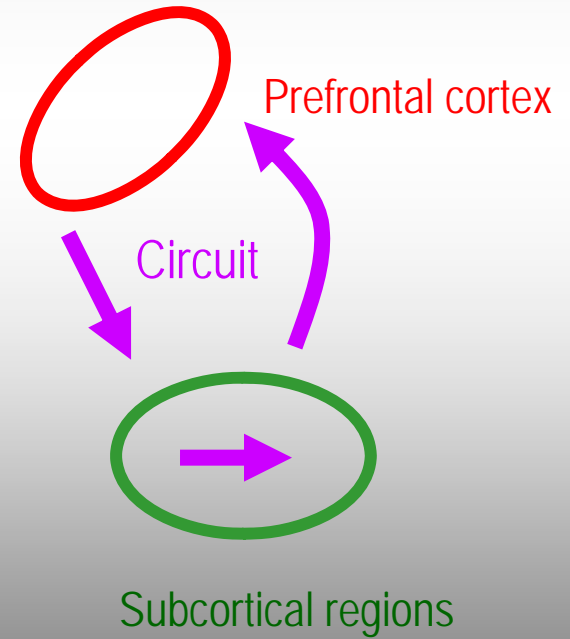
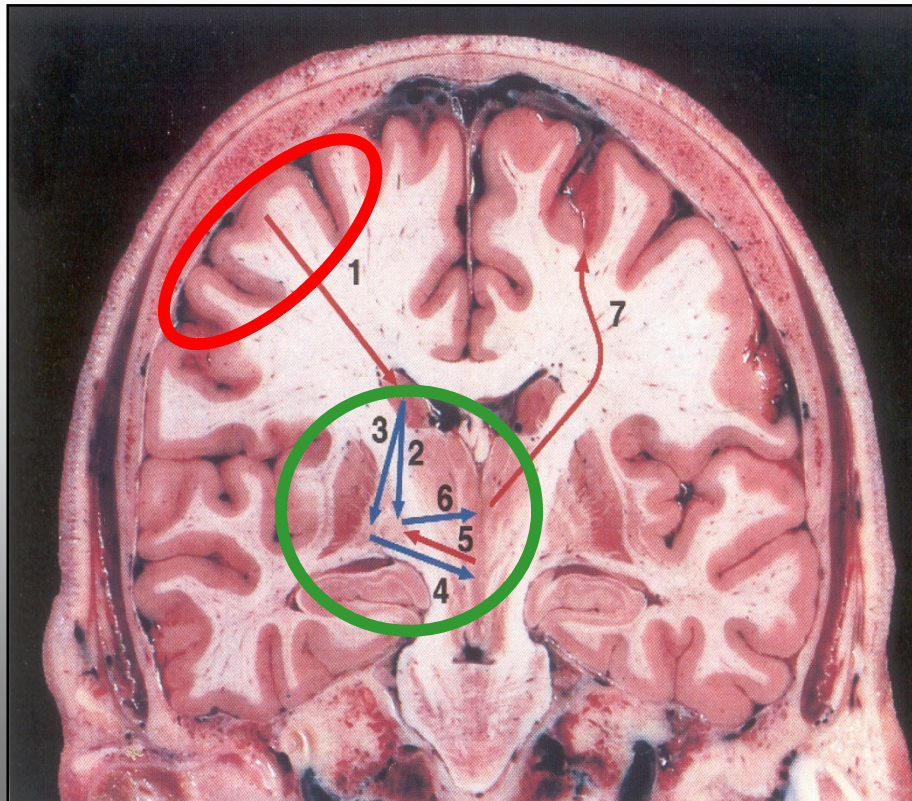


Anatomisch-functioneel motivatie-model





Executieve functies:
vooral afhankelijk van de
prefrontale cortico-
subcorticale circuits



Executieve functies

STARTEN VAN GEDRAG:

- *initiëren*, het vermogen om met taken of handelingen te beginnen

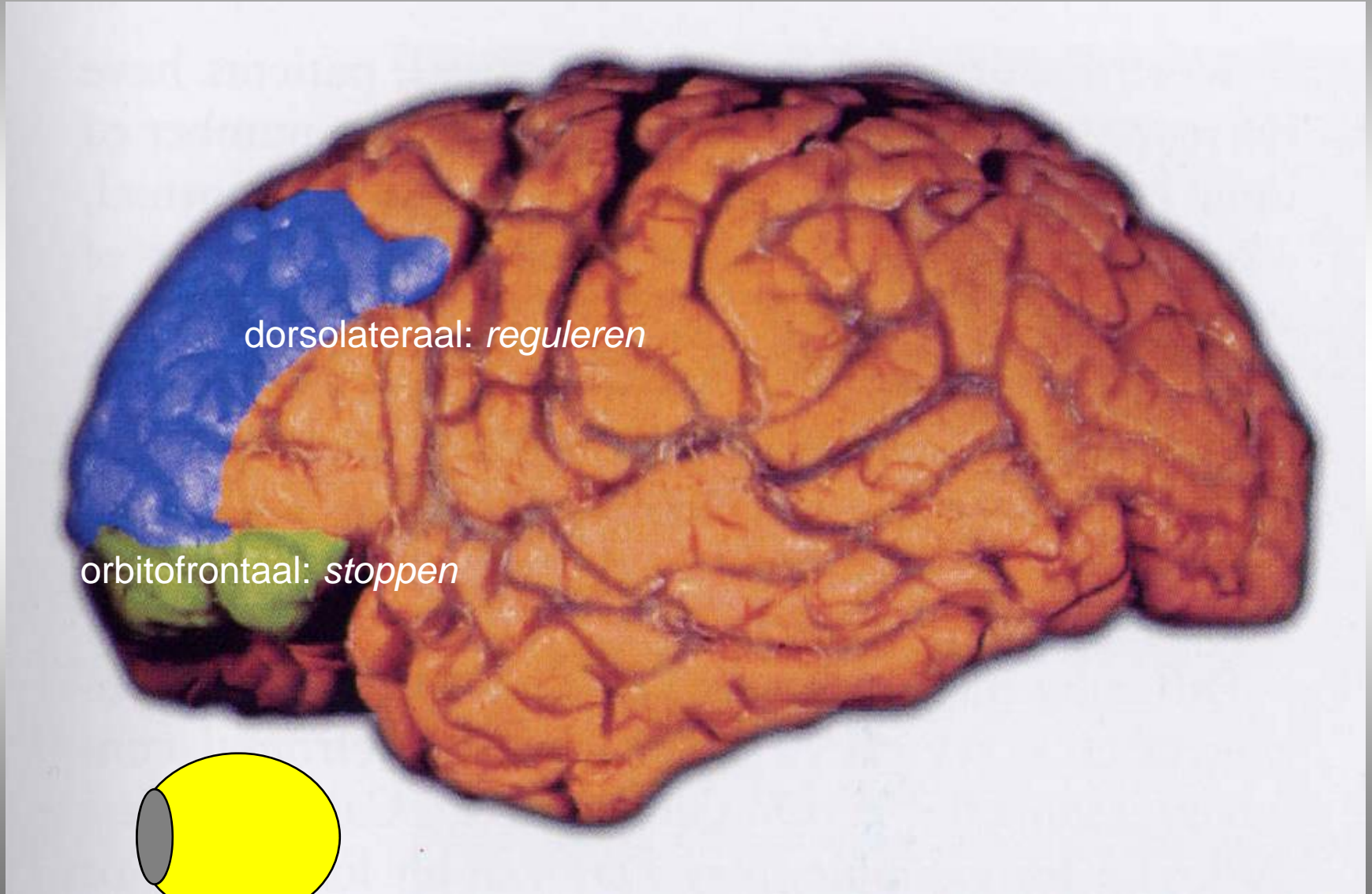
STOPPEN VAN GEDRAG:

- *inhiberen*, het vermogen om taken of handelingen te beëindigen en impulsen af te remmen

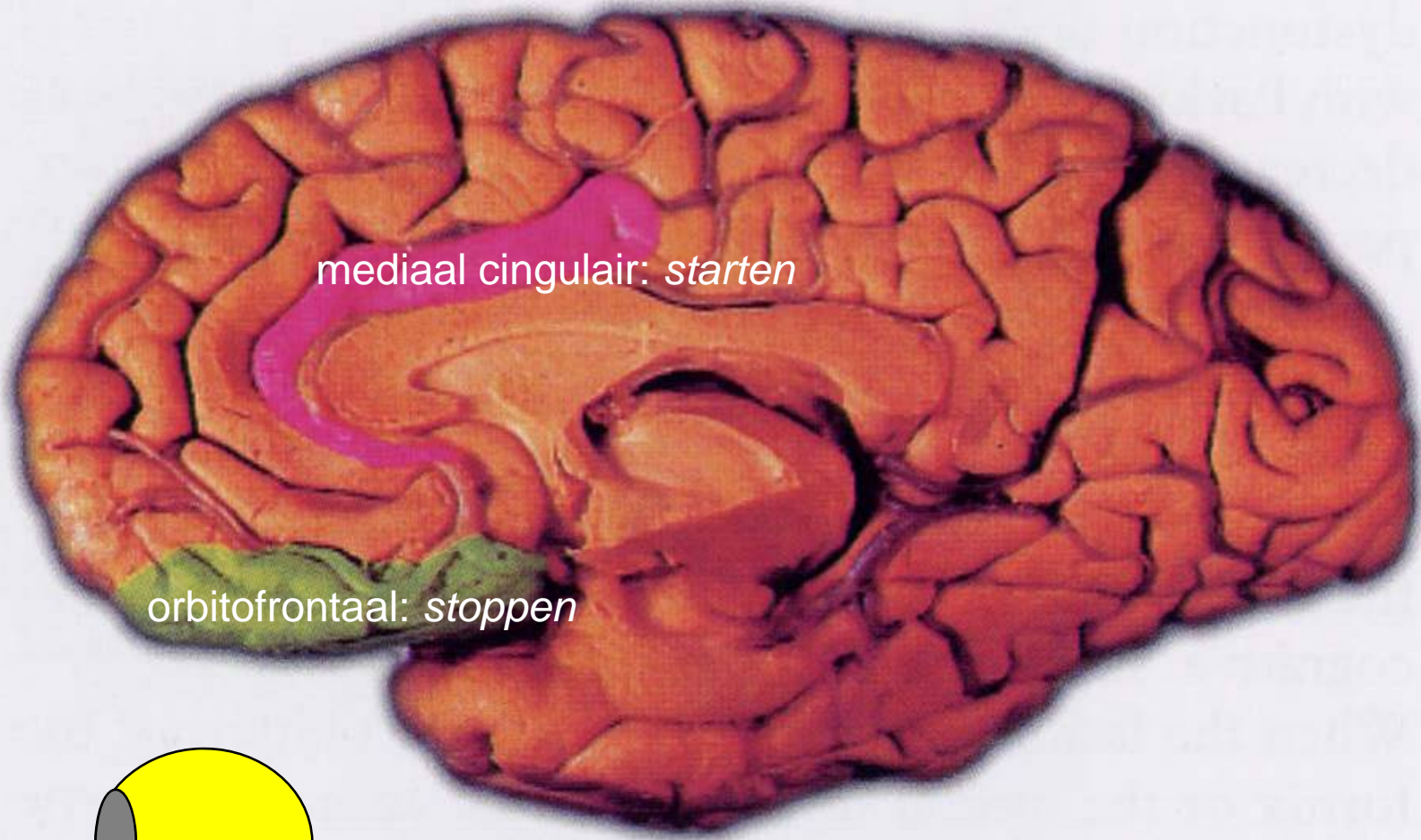
REGULEREN VAN GEDRAG:

- *persisteren*, het vermogen om een handeling of taak vol te houden
- *organiseren*, het vermogen om deelactiviteiten op elkaar af te stemmen
- *adapteren*, het vermogen om alternatieve oplossingen te bedenken
- *abstraheren*, het vermogen om afstand te nemen van het concrete
- *superviseren*, het vermogen om het eigen gedrag te overzien en zo nodig te corrigeren

Het brein vanaf lateraal gezien

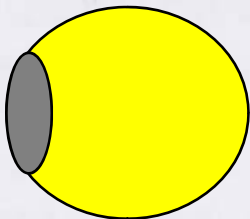


Het brein vanuit mediaal gezien



mediaal cingulair: *starten*

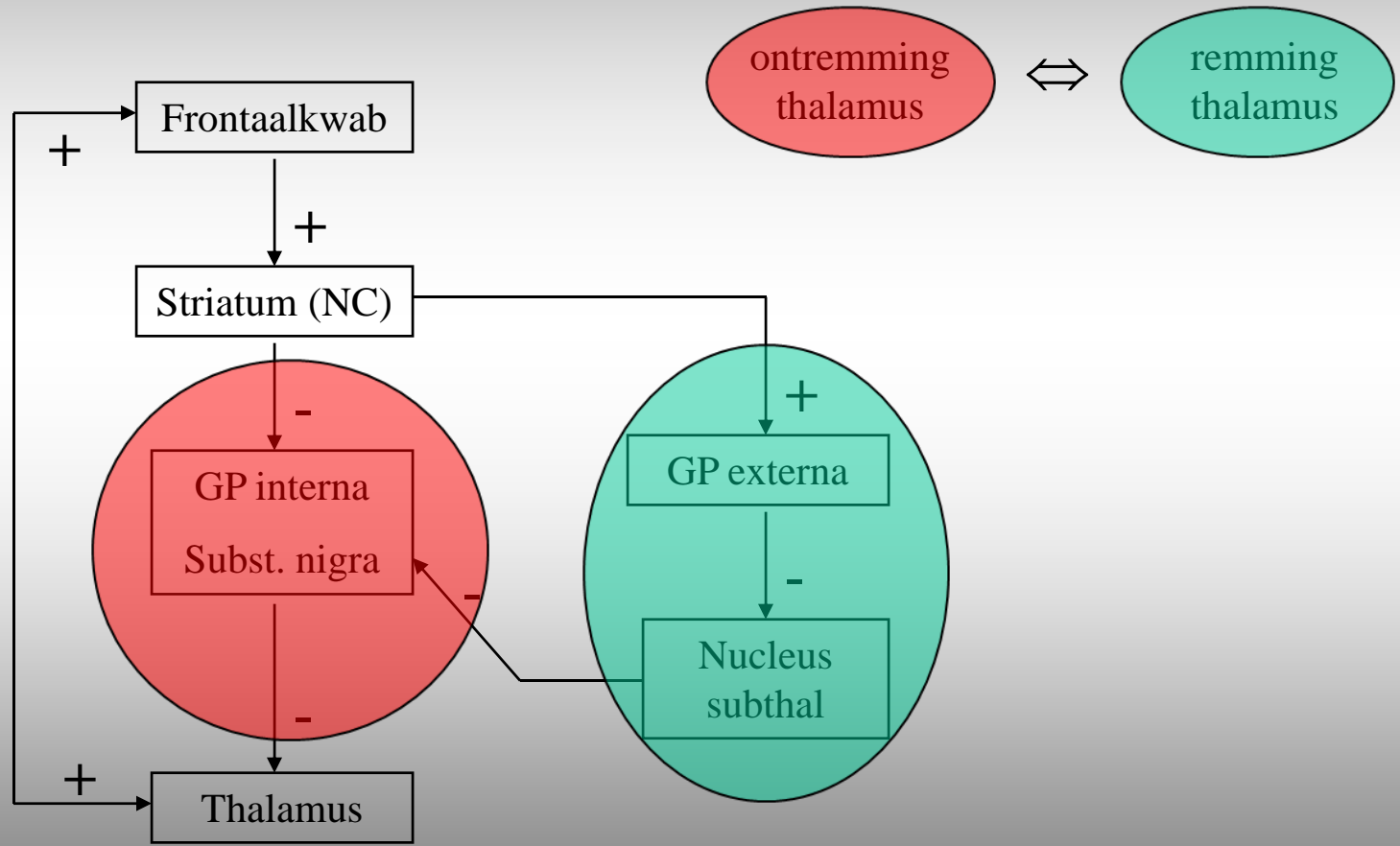
orbitofrontaal: *stoppen*



Executieve functie: fronto-striatale circuit

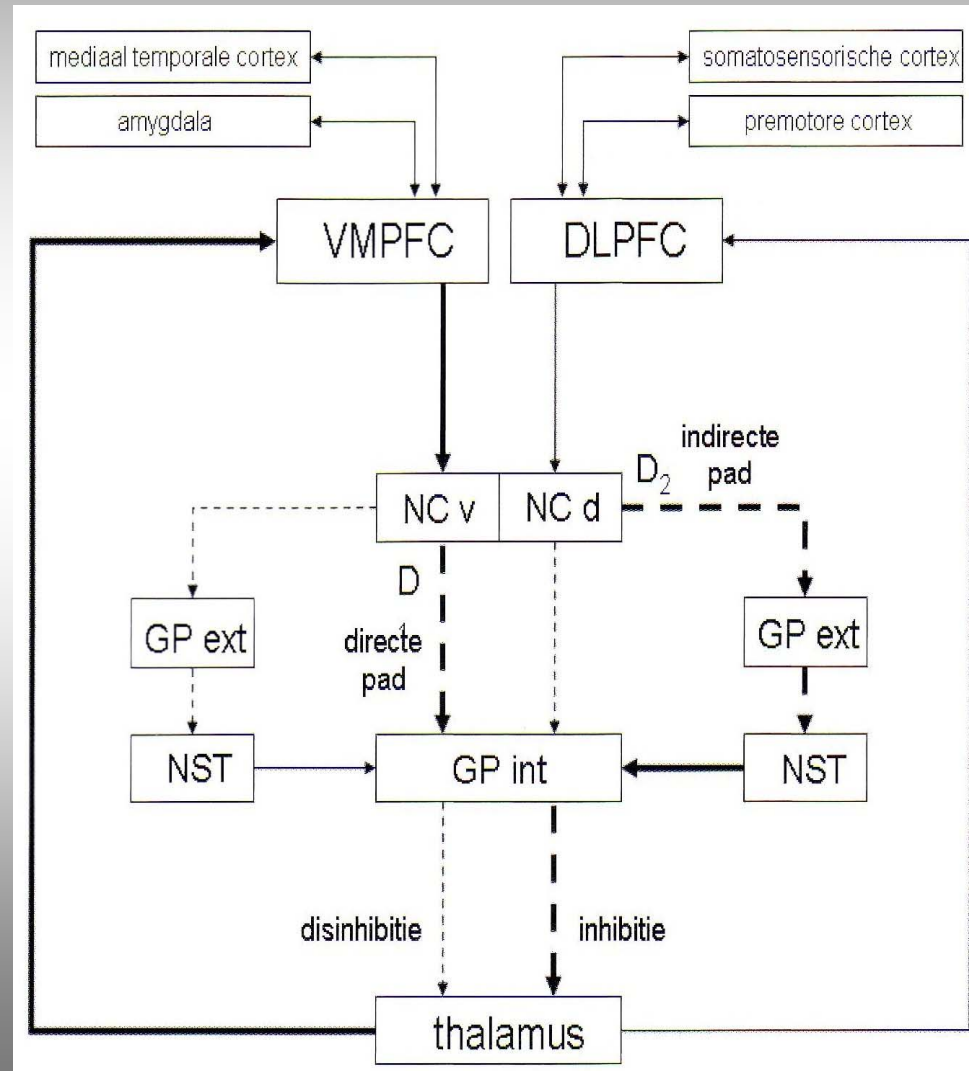
+ = exciterend, glutaminerg

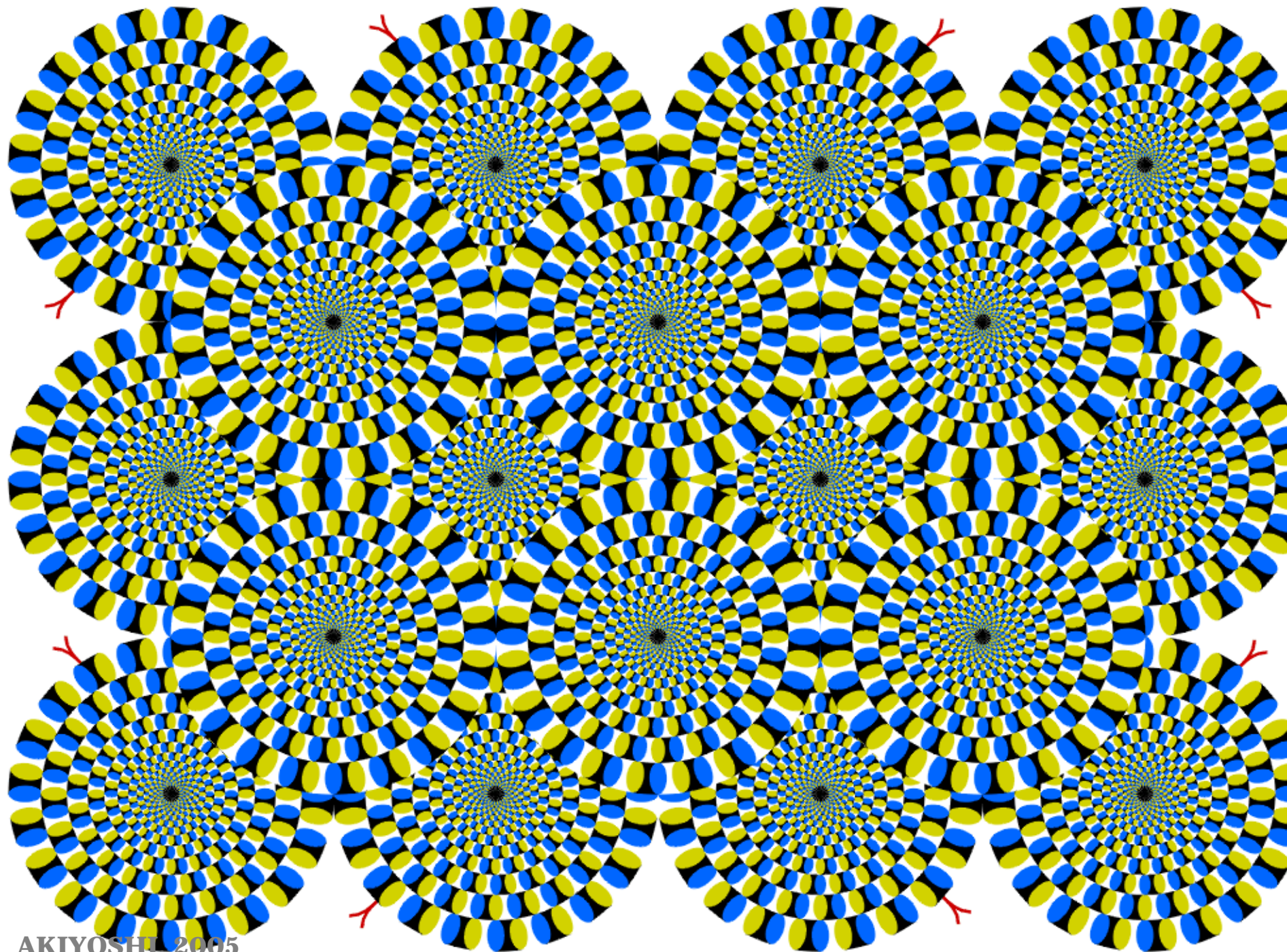
- = inhiberend, GABA-erg



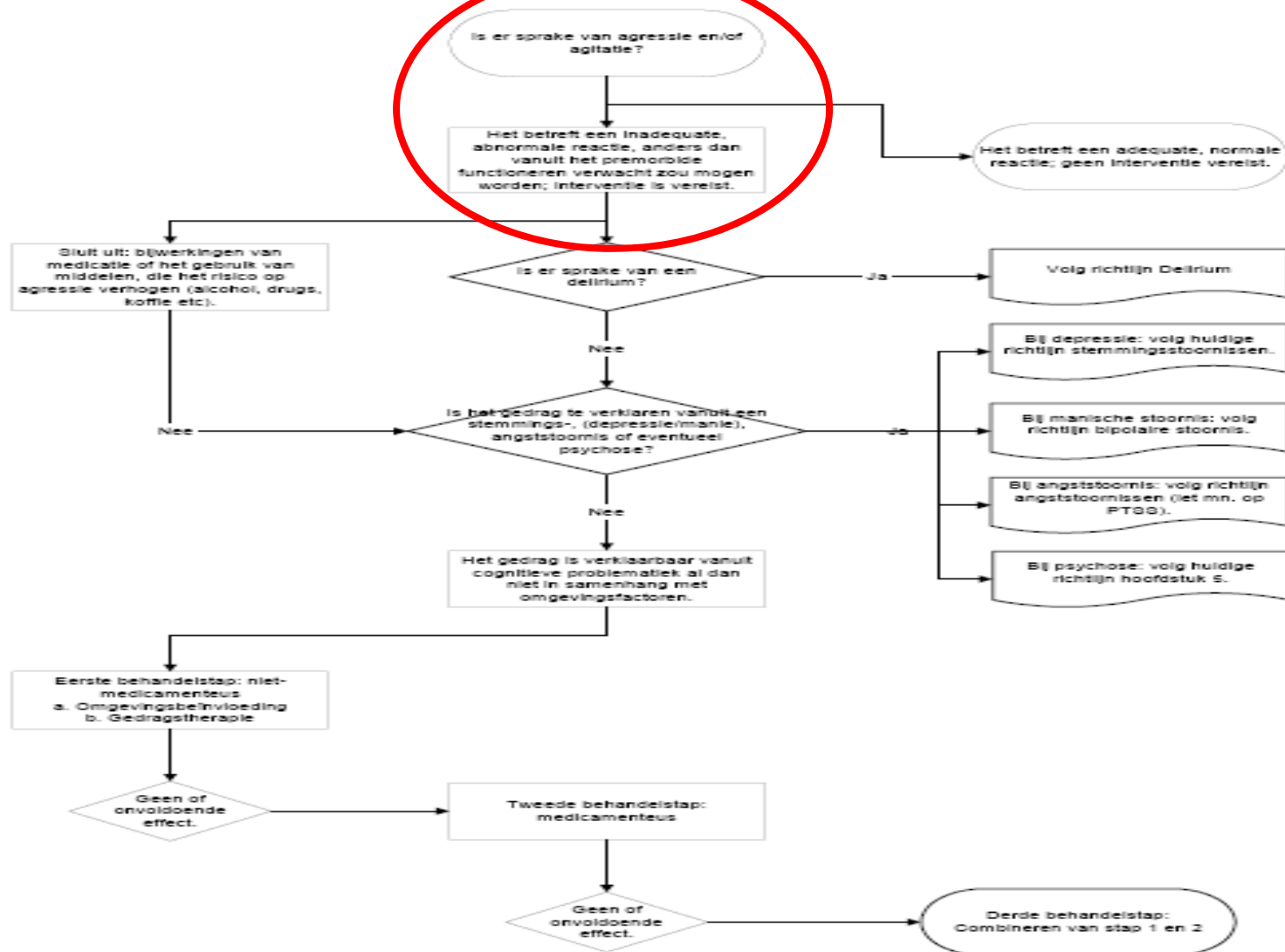
Relatie prefrontale cortex en basale kernen: fronto-striatale model

- PFC: cognitieve en emotionele processen
- Dorsolaterale PFC
 - Cognitieve processen: input van parietaal en temporaal betrokken bij verwerken auditief, visueel en somatosensorisch.
- Ventromediale (orbitofrontaal en mediaal) PFC
 - Emotioneel-motivationale processen: input vanuit limbisch systeem, mediale temporale cortex met hippocampus en amygdala, hypothalamus.
- Verbinding PFC en basale kernen via parallelle frontostriatale circuits. PFC zowel input als output gebied; basale kernen (via thalamus) modulerende rol.
- Directe route (zichzelf versterkende positieve feedback) en indirecte route (zichzelf versterkende negatieve feedback): balans.
- Stimulatie directe route: initiëren en onderhouden van gedrag.
- Stimulatie indirecte route: onderbreken/stoppen en onderdrukken gedrag (switchen van gedrag)
- Verstoorde balans: evenwicht tussen remming en ontremming weg

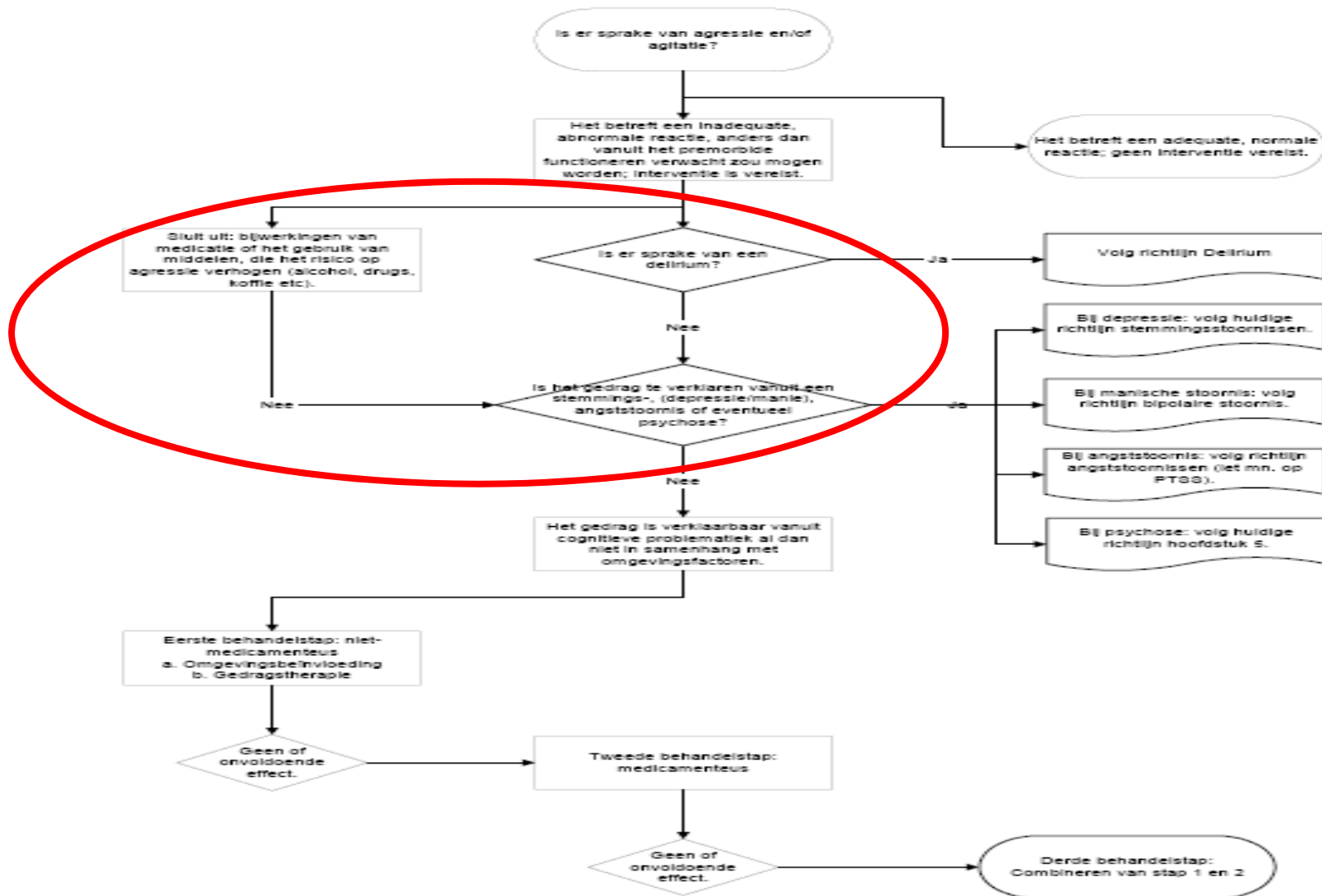




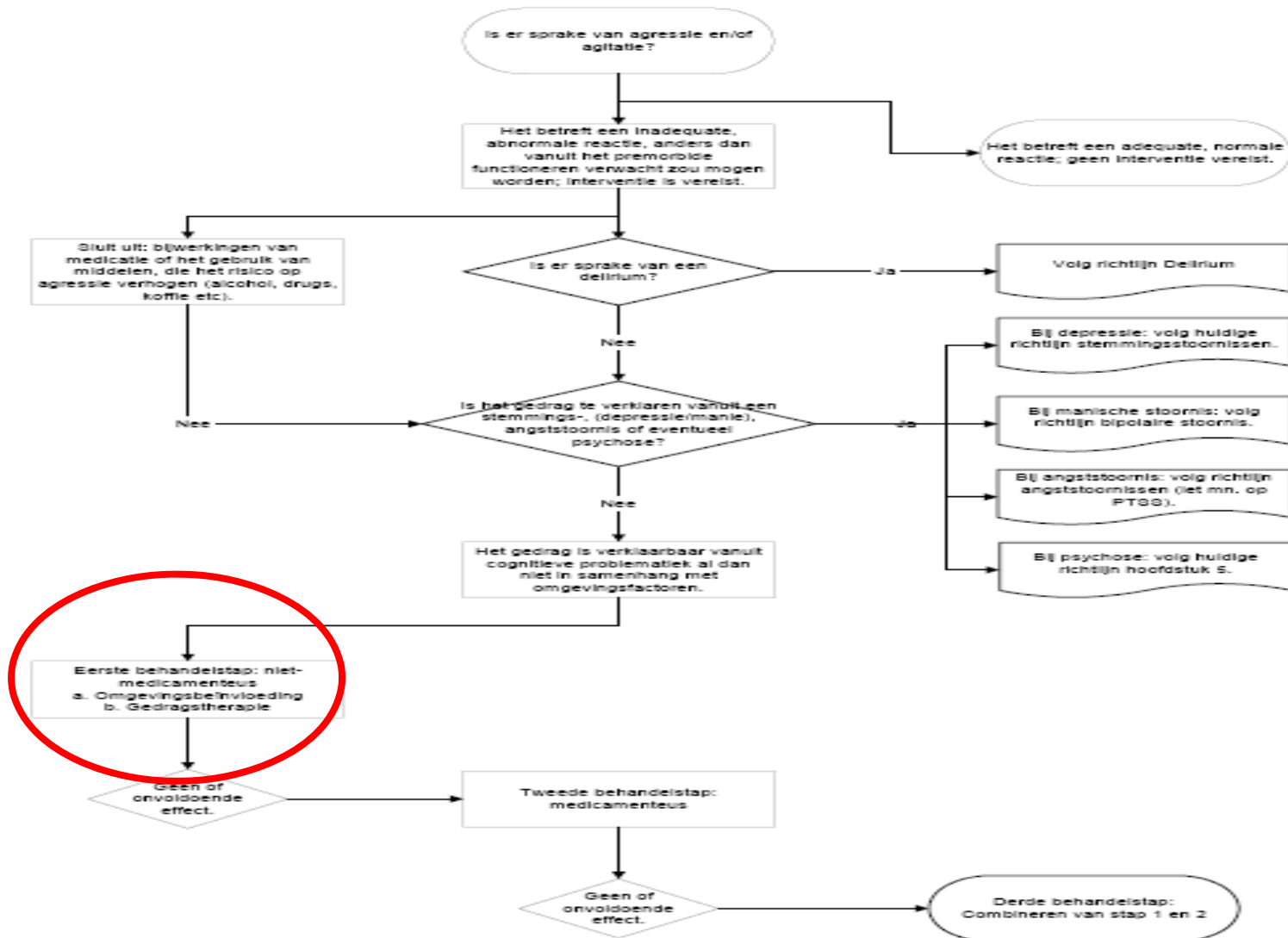
Stroomschema behandeling agressie en agitatie



Stroomschema behandeling agressie en agitatie

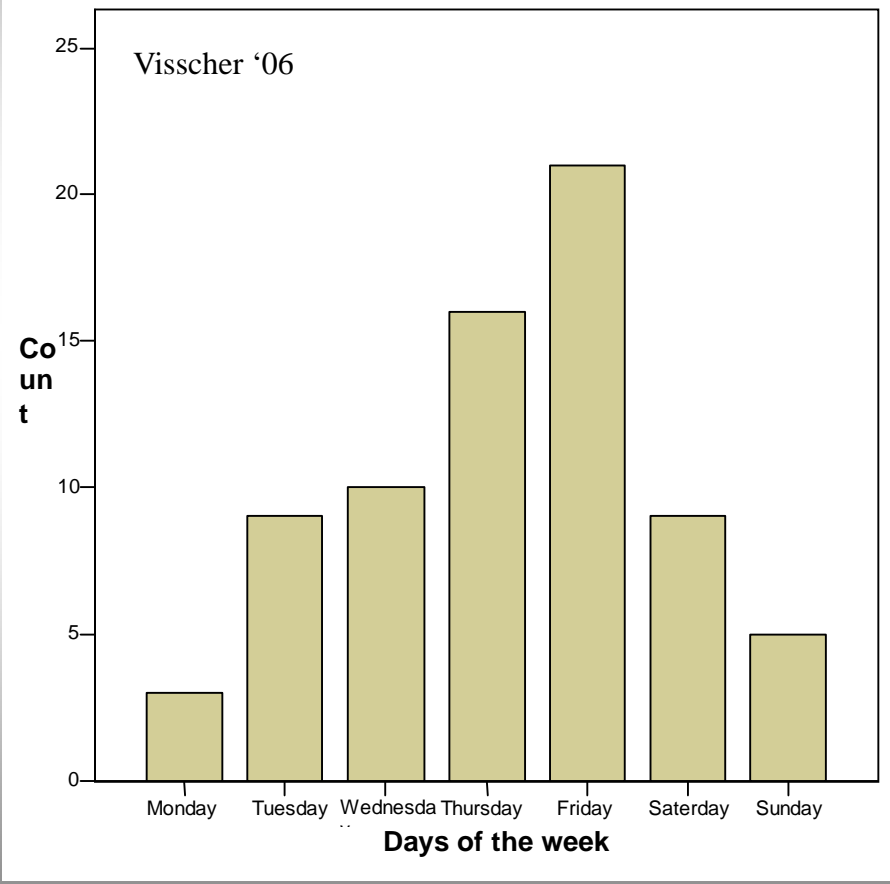


Stroomschema behandeling agressie en agitatie

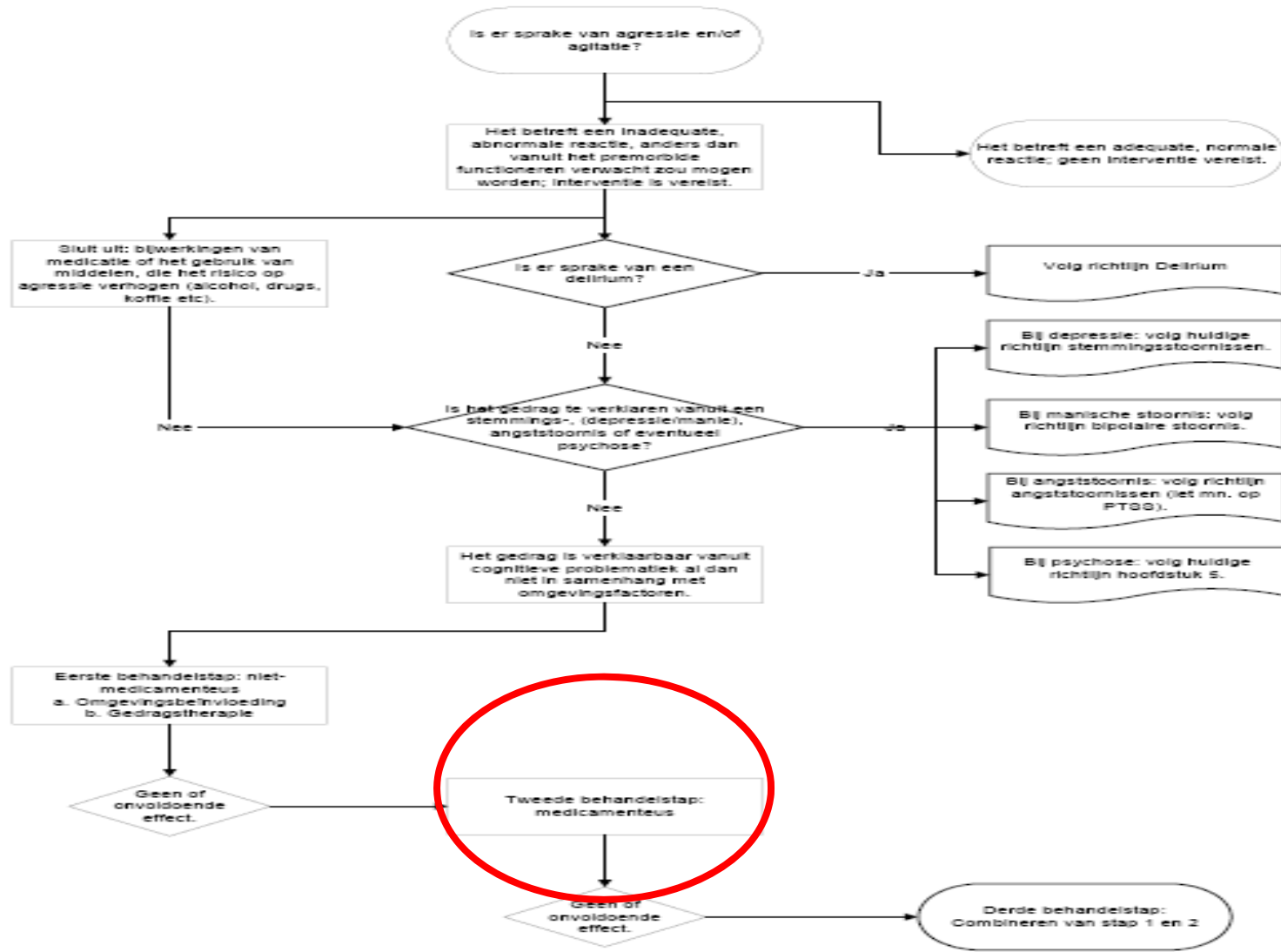


De individuele analyse

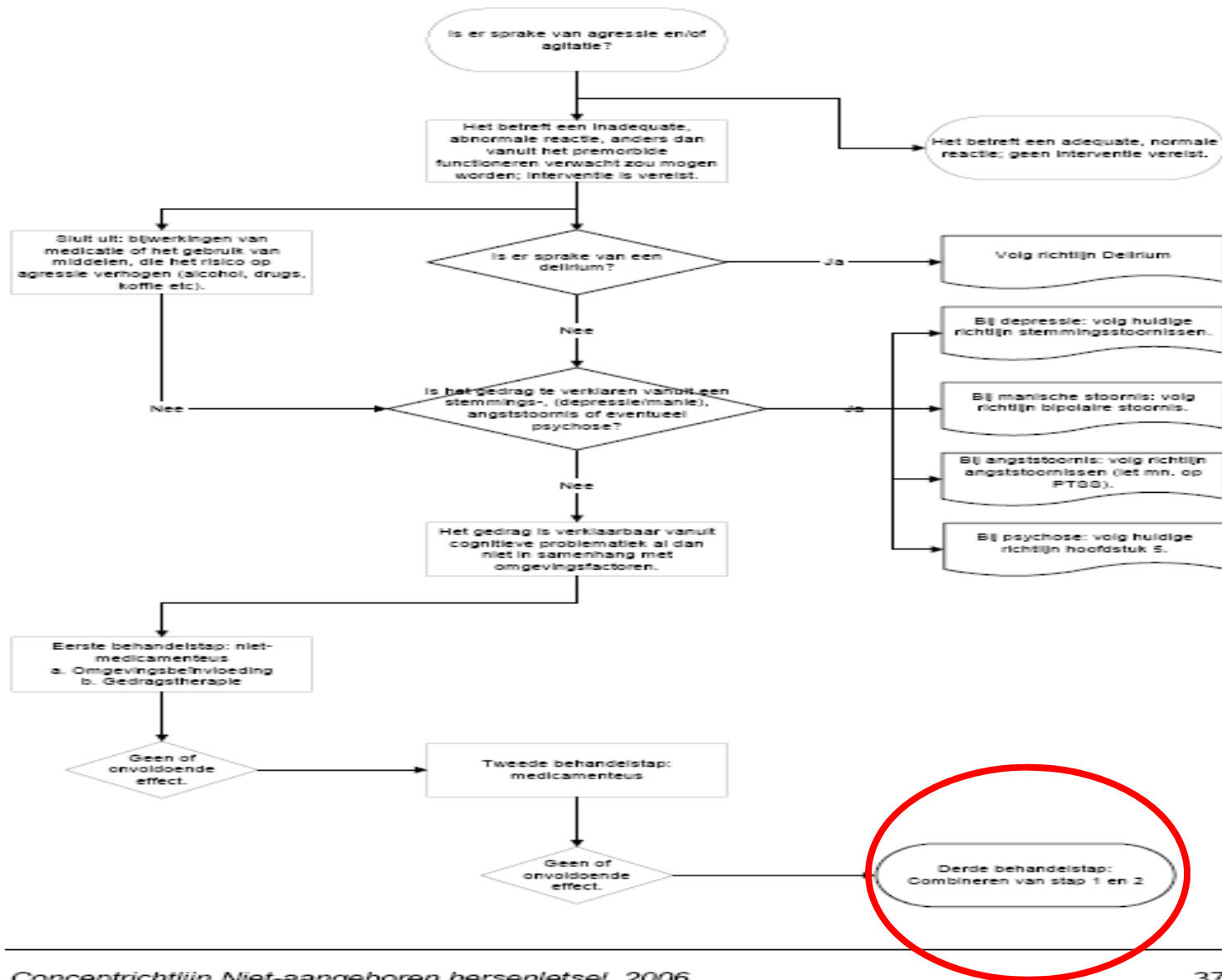
- Patiënt A:
 - Infarct thalamus (rechts)
 - Agressie, agitatie, ontremming en impulsiviteit
 - Indicatie voor medicatie?
 - Ja, maar:
 - Hoge incidentie aan het eind v/d week: ~ familie
 - Dus: eerst familie interventie!



Stroomschema behandeling agressie en agitatie

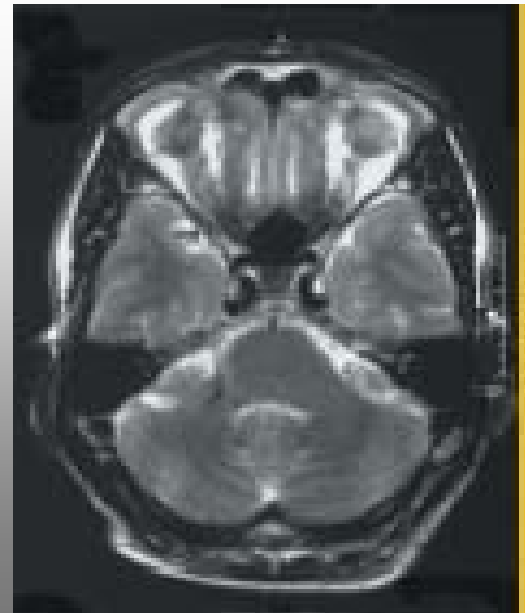
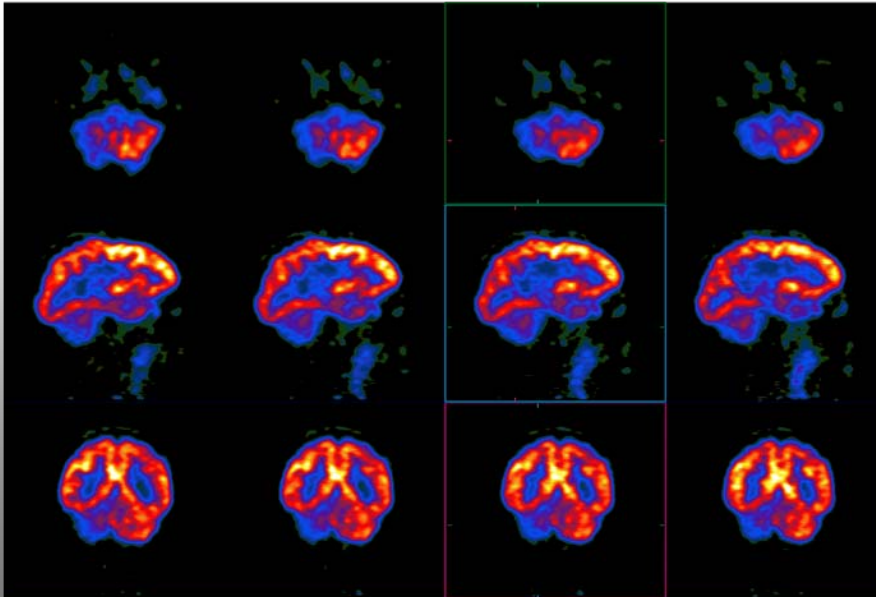


Stroomschema behandeling agressie en agitatie



De individuele analyse

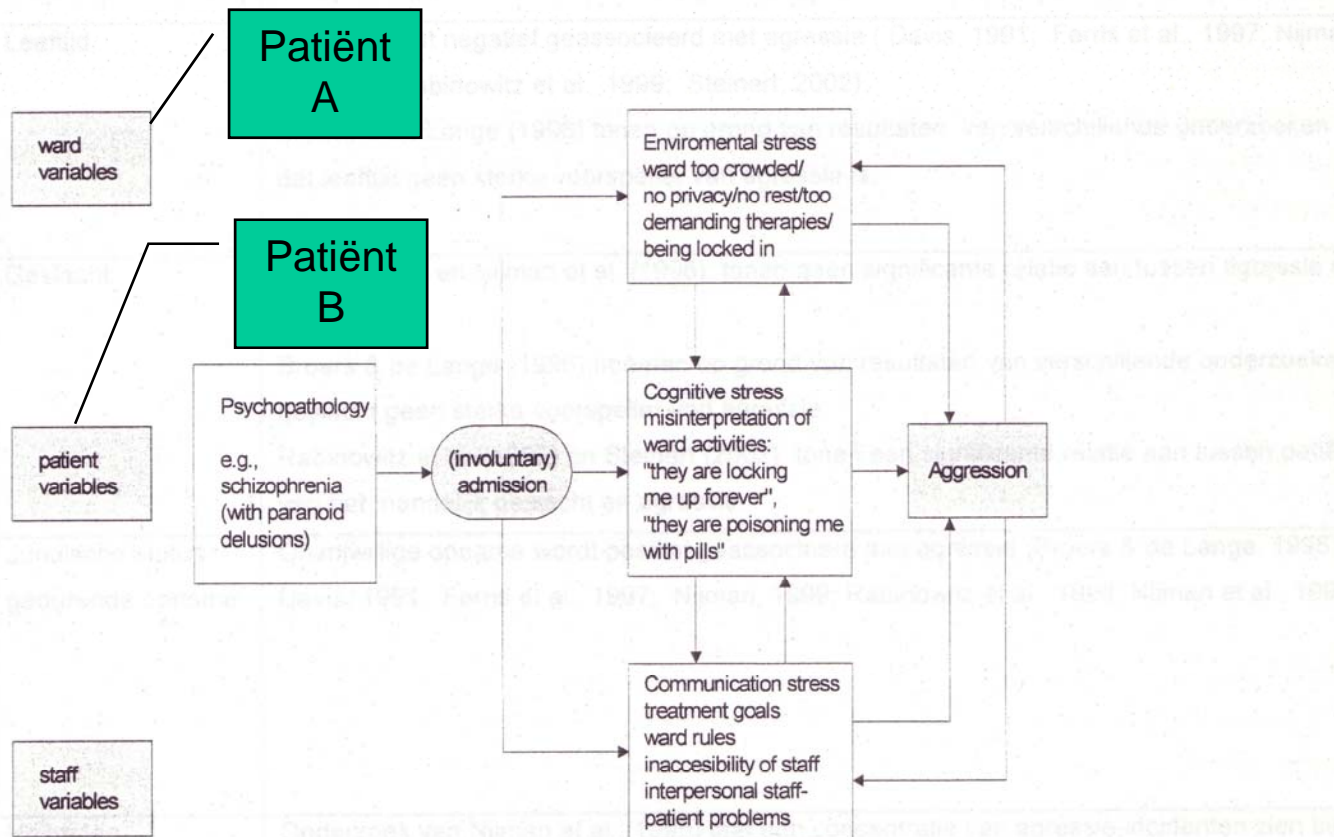
- **Patient B:**
 - Psychologische verklaring voor agressie na herstel van ontsteking in het rechter cerebellum?
 - MRI-scan genormaliseerd (na 8 mnd)
 - PET-scan: afwijkend!
 - Dus: neurobiologische oorzaak



Conclusie

Elke psychofarmacologische strategie behoort te staan in een proces van systematische analyse, zorgvuldige interpretatie en een heldere hypothese.

Figuur 1.1: A model of inpatient aggression bron: Nijman 2002 "A model of aggression in psychiatric hospitals"



Medicatie bij agressie: literatuur-onderzoek

- **Fleminger et al beoordeelden de literatuur van 1966-2002 op het effect van medicatie bij agitatie en/of agressie bij NAH (Cochrane review 2003, issue 4):**
 - **4150 artikelen gevonden en gescreend: 183 geselecteerd voor verdere analyse.**
 - **6 RCT's bleven over voor inclusie: 4 met beta-blokkers, 1 met methylphenidaat, 1 met amantadine.**

Fleminger Cochrane Review '03

<i>Author</i>	<i>Substance</i>	<i>No</i>	<i>Study-length</i>	<i>Time post-injury</i>	<i>Design</i>	<i>Result</i>
Greendyke 1986	Propranolol (80 to 520 mg/day)	9 (same cohort in Greendyke pindolol study)	2 x 11 weeks (3 weeks withdrawal)	> 6 months	DB-RCT Placebo control Cross-over	+
Greendyke 1986	Pindolol (10 - 60 mg/day)	11	Tr = 2 weeks Pla = 2 weeks	> 6 months	DB-RCT Placebo control Cross-over	+
Greendyke 1989	Pindolol (5 – 20 mg bid)	13	Tr = 10 weeks Pla = 10 weeks (6 days interval)	?	DB-RCT Placebo control Cross-over	- (trend is +)
Brooke 1992	Propranolol (60-420 mg/day)	Treatment: 11 Placebo: 10	8 weeks	< 6 months	DB-RCT Placebo control Cross-over	+ for intensity - for frequency
Mooney 1993	Methylphenidate (up to 30 mg/day)	Treatment = 19 Placebo = 19	6 weeks	> 2 years	SB-RCT Placebo control	+
Schneider 1999	Amantadine (100 - 300 mg/day)	10	6 weeks		DB-RCT Placebo control Cross-over	-

Excluded studies (medications used) : 64

propranolol : 8 depakine: 5 haldol: 2 risperidon: 2 methotrimeprazine: 1

carbama: 14 sultopride: 1 buspiron: 6 metoprolol: 1 dextroamfetamine: 1

lithium: 7 clozapine: 2 pimozide: 1 tiapride: 1

amantadine: 2 sertraline: 4 amitrypt: 4 trazodon: 2

Medicatie bij agressie in de praktijk

- Dominerende agressie/agitatie, impulsiviteit:
 - 1) serotonine beïnvloeding: 5-HT_{2A} antagonist (SSRI), 5-HT_{1A} agonist (buspiron), ...
 - 2) onvoldoende effect: additie valproïnezuur (spiegel!)
 - 3) B-blokker geen eerste keus (zie ook Fleminger, BMJ '03) maar is wel optie
- Agressie/agitatie met tevens affectlabiliteit, ontremming:
 - 1) start valproïnezuur (spiegel!) (carbamazepine heeft complexer interactie-profiel en geeft sneller bijwerkingen)
 - 2) eventueel additie SSRI
 - 3) atypische anti-psychotica interessante optie: quetiapine of olanzapine (meer sederend), aripiprazol of risperdal (kan activerend werken)
 - 4) lithium geen eerste keus: gecompliceerdere controle.
- Agressie/agitatie secundair/met aandachts- en concentratiestoornis:
 - 1) dopamine-agonisten: methylphenidaat, amantadine
 - 2) memantine (blokkeert het effect van verhoogde concentratie glutamaat)
 - 3) rivastigmine (cholinerge transmissie verbetert door remming cholinesterase)
- Agressie/agitatie secundair/met (lichte) psychotische kenmerken:
 - 1) atypische anti-psychotica: quetiapine of olanzapine (meer sederend), aripiprazol of risperdal (kan activerend werken)
 - 2) eventueel additie valproïnezuur (spiegel!)
- Optie hormonale therapie (mn bij sexueel agressief, ontremd gedrag): bijv. medroxyprogesteron (testosteron verlagend).
- Benzodiazepine: graag kortdurend ter ondersteuning indien echt nodig.

Behandeling agressie en agitatie bij hersenletsel: geen doorsnee kwestie!



Succes en dank voor uw aandacht!

