

Podwyższone stężenie hydroksylaktamu hemopyrolu u psychotycznych sprawców czynów szczególnie agresywnych

Elevated hydroxylactam of hemopyrrole level in urine in perpetrators of extremely violent acts diagnosed with psychosis

Janusz Heitzman¹, Paweł Gosek¹, Wojciech Lechowicz³,
Ryszard Wardeński⁴, Tomasz Stępień²

¹ Klinika Psychiatrii Sądowej, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

² Zakład Neuropatologii, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

³ Pracownia Analiz Toksykologicznych, Instytut Ekspertyz Sądowych, Kraków

⁴ Regionalny Ośrodek Psychiatrii Sądowej, Gostynin

Summary

Aim. Hydroxylactam of hemopyrrole (HPL) is an abnormal side product of porphyrin biosynthetic pathway, which may have a devastating impact on the behavior. The link between an aggressive behavior and an increased HPL level was postulated in the 1960s. Further researches concerning HPL brought contrary results and did not clarify its function and possible role in the pathogenesis of aggression. In our research we hypothesize that a heightened level of HPL may correspond to an extreme aggressive behavior in subjects diagnosed with psychosis.

Methods. We performed an analysis of HPL level in urine samples, collected from 36 male subjects diagnosed with a mental illness who presented an extreme aggressive behavior. The control group included 22 male subjects, matched with age.

Results. The variable HPL/creatinine quotient differs significantly between the study group and the control group.

Conclusions. We used successfully proprietary method for marking HPL level in urine, developed for the purposes of the project. The results of our study indicate that in a group of subjects with a history of an extreme aggressive behavior a corrected level of HPL may be elevated, compared to subject without history of extreme aggressive behavior. Further studies are needed to evaluate the reasons of HPL elevation and its clinical implications in this group of patients.

Słowa kluczowe: agresja, przemoc, hydroksylaktam hemopyrolu

Key words: aggression, violence, hydroxylactam of hemopyrrole

Wstęp

Zachowania agresywne w przebiegu chorób psychicznych to poważny problem kliniczny i społeczny. W grupie pacjentów z rozpoznaniem choroby psychicznej zachowania agresywne występują częściej niż w populacji osób, u których nie stwierdza się zaburzeń psychotycznych. Wyniki badań wskazują, że w grupie pacjentów chorujących na schizofrenię ryzyko występowania zachowań agresywnych jest prawie czterokrotnie wyższe niż wśród osób zdrowych psychicznie [1, 2]. Przyczyny zachowań agresywnych u osób cierpiących z powodu psychozy mogą być związane zarówno z symptomatologią choroby (m.in. występowanie imperatywnych halucynacji czy urojeń oddziaływania), jak i z antyspołecznymi cechami osobowości i wzmożoną impulsywnością, jednakże w znacznej liczbie przypadków przyczyny te pozostają nie w pełni poznane. Zachowania szczególnie agresywne i autoagresywne mogą prowadzić do poważnych konsekwencji zdrowotnych, takich jak poważne uszkodzenia ciała, usiłowania zabójstwa/samobójstwa i zabójstwa/samobójstwa dokonane. Dlatego też od ponad pół wieku liczne zespoły badaczy podejmują próby identyfikacji biologicznych czynników ryzyka związanych ze wzmożonym poziomem agresji, w tym także w grupie osób chorujących psychicznie.

W 1958 roku Hoffer opisał „mauve factor”, metabolit reagujący z odczynnikiem Ehrlicha, jednakże różniący się od dotychczas poznanych substancji reagujących z odczynnikiem Ehrlicha. Opisał związek metabolitu z występowaniem chorób psychicznych, w tym w szczególności schizofrenii. Przyporządkował strukturę nowego metabolitu do rodziny pyroli [3, 4]. Sohler i wsp. z zastosowaniem metody kolorymetrycznej zidentyfikowali metabolit jako kryptopyrol (2,4-dimethyl-3-ethylpyrrole) [5]. Grupa Hoffera zaobserwowała, że ustępowanie ostrych objawów schizofrenii było związane ze zmniejszaniem się stężenia „mauve factor” w moczu, a nawrót objawów korelował z ponownym pojawianiem się badanej substancji w moczu pacjentów [3, 6]. W latach 60. i 70. XX wieku kilka zespołów badaczy informowało o stwierdzeniu „mauve factor” w moczu chorych na schizofrenię oraz u osób z ostrą przerywaną porfirią [7–9]. Obserwacje kliniczne wskazywały, że terapia cynkiem i pirydoxyną zmniejsza stężenie „mauve factor” i przynosi poprawę w zakresie objawów schizofrenii [10]. Kolejne doniesienia potwierdzały zwiększenie stężenia metabolitu w przebiegu różnych chorób psychicznych, w tym psychoz afektywnych, zaburzeń funkcji poznawczych czy uzależnienia od alkoholu [11, 12]. Aż do końca lat 70. „mauve factor” błędnie identyfikowano jako kryptopyrol. Wprowadzenie nowoczesnych i dokładniejszych metod badawczych pozwoliło ustalić, że „mauve factor” pod względem chemicznym to hydroksylaktam hemopyroli (hydroxyhemopyrrolin-2'one; HPL) [13].

Hydroksylaktam hemopyroli (HPL) jest produktem ubocznym biosyntezy porfiryn [14], który wiąże się z pirydoxyną i cynkiem. Gdy występuje w dużym stężeniu, może powodować niedobory zarówno pirydoksyny, jak i cynku. Pirydoksyna jest kluczowym koenzymem biorącym udział w licznych szlakach metabolicznych, w tym w metabolizmie aminokwasów i neuromediatorów. Stężenie HPL wzrasta wraz z działaniem stresorów fizycznych i psychospołecznych, dlatego też HPL był określany mianem czynnika indukowanego stresem – „a stress-induced factor”, co zostało potwierdzone

w modelu eksperymentalnym [13, 15]. Badania na modelach zwierzęcych dowiodły także neurotoksyczności HPL [16]. Wyjaśnienie teoretyczne mechanizmu neurotoksyczności HPL może być związane z hamowaniem szlaku metabolizmu hemu, strukturalnym podobieństwem do kwasu piroglutaminowego, kwasu kainowego i co za tym idzie – wpływem na procesy neuroprzebieżności i metabolizmu wewnątrzkomórkowego (przegląd prac autorstwa McGinnis i wsp., 2008) [15]. Podwyższenie stężenia HPL może być związane ponadto z wrodzonym defektem metabolizmu pyroli, porfirii i ekspozycją na czynniki toksyczne, w tym metale ciężkie oraz inne stany wzmagające stres oksydacyjny.

Dostępne dane z literatury przedmiotu dotyczące znaczenia HPL, stężeń HPL w moczu i związku tego metabolitu z występowaniem zachowań agresywnych nie są obszerne. Piśmiennictwo z tego zakresu pochodzi w znacznej mierze z lat 60. i 70. XX wieku. Niektórzy autorzy negowali istnienie związku HPL i zaburzeń psychotycznych [17]. Wprowadzenie dostępnych obecnie, nowoczesnych metod analitycznych istotnie poprawia czułość pomiarów. Tym samym oznaczenia stężenia HPL w moczu stają się wiarygodniejsze. Związek pomiędzy zachowaniami agresywnymi i zwiększonym stężeniem HPL był postulowany przez Hoffera. McCabe [18] charakteryzował osoby z podwyższonym stężeniem HPL m.in. jako przejawiające zaburzenia koncentracji uwagi, zaburzenia pamięci, jako osoby nadaktywne, drażliwe, skłonne do niekontrolowanego pobudzenia i szału. Walsh i wsp. [19] w 2004 roku donosili, że pyroluria występowała u 32,9% spośród 207 pacjentów leczonych z powodu różnych zaburzeń psychicznych (w tym zaburzeń koncentracji uwagi, zaburzeń zachowania, zaburzeń opozycyjno-buntowniczych). Podwyższone stężenia HPL obserwowano także u seryjnych zabójców. Kraus [20] opisywał wielokrotnie podwyższone stężenie HPL, obok stwierdzonych zaburzeń genetycznych (kariotyp XYY) oraz neurodegeneracyjnych OUN, jako jeden z możliwych czynników etiologicznych ekstremalnej agresywności u zabójcy 11 kobiet. W naszym badaniu założyliśmy, że zwiększone stężenie HPL może korespondować z występowaniem zachowań szczególnie agresywnych u osób cierpiących z powodu zaburzeń psychotycznych (schizofrenii, zaburzeń schizoafektywnych, uporzycowych zaburzeń urojeniowych). Dlatego też grupę badaną stanowili pacjenci charakteryzujący się najwyższym poziomem agresywności, przebywający w ośrodku psychiatrii sądowej o maksymalnym stopniu zabezpieczenia, gdzie ocena stanu psychicznego oraz poziomu agresywności jest obligatoryjna co 6 miesięcy. Aby się upewnić, że inkryminowane zachowania agresywne w grupie badanej wynikały ze wzmożonej agresywności rozumianej jako cecha, nie jako stan, do badania zostali zakwalifikowani jedynie pacjenci z chronicznym przebiegiem choroby.

Opis projektu i hipotezy badawcze zaprezentowano po raz pierwszy podczas XVIII Europejskiego Kongresu Psychiatrików w Monachium w 2010 roku [21]. W celu zminimalizowania wpływu czynności nerek u badanych oznaczono stosunek HPL/kreatynina, następnie skorelowany z wynikami w grupie kontrolnej. Zgodnie z naszą najlepszą wiedzą jest to pierwsze doniesienie dotyczące oznaczenia stężenia HPL w wyselekcjonowanej grupie osób chorujących psychicznie, przejawiających zachowania szczególnie agresywne.

Material

Grupa badana

Grupę badaną stanowiło 36 pacjentów oddziału psychiatrii sądowej, mężczyzn w wieku 24–63 lat (średnia wieku 39,84; *SD* 11,4), leczonych w warunkach detencji psychiatrycznej w Regionalnym Ośrodku Psychiatrii Sądowej w Gostyninie. Regionalny Ośrodek Psychiatrii Sądowej w Gostyninie jest jednym z trzech szpitali w Polsce o maksymalnym stopniu zabezpieczenia. Wszyscy badani spełniali kryteria poważnej choroby psychicznej według klasyfikacji ICD-10, w tym schizofrenii ($n = 25$), zaburzeń schizoafektywnych ($n = 2$), uporczywych zaburzeń urojeniowych ($n = 4$), zaburzeń urojeniowych na tle organicznym podobnych do schizofrenii ($n = 2$), nawracających zaburzeń depresyjnych z objawami psychotycznymi ($n = 1$), nieokreślonych zaburzeń psychotycznych ($n = 2$). Wszyscy badani dopuścili się szczególnie agresywnych czynów inkryminowanych w postaci brutalnego gwałtu ($n = 15$), zabójstwa ($n = 3$) lub usiłowania zabójstwa ($n = 18$). U 4 badanych rozpoznano współwystępujące uzależnienie od alkoholu, u jednego współistniejące uzależnienie od leków uspokajających. Grupę kontrolną stanowiło 22 zdrowych psychicznie mężczyzn, dopasowanych pod względem wieku do grupy badanej (średnia wieku 39,7; *SD* 12,89).

Protokół badania został zatwierdzony przez Komisję Bioetyczną Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie.

Metody

Odczynniki i wzorce

Wzorec laktamu hemopyrolu (3-etylo-1,5-dihydro-5-hydroksy-4,5-dimetylo-2H-pyrol-2-on, HPL) uzyskano, odważając czystą substancję zsyntezowaną na Wydziale Technologii Produktów Farmaceutycznych Uniwersytetu Warszawskiego. Strukturę oraz czystość HPL potwierdzono metodami jądrowego rezonansu magnetycznego ($^1\text{H-NMR}$) oraz spektrometrii mas (MS). Kreatynina oraz papaweryna zostały zakupione w firmie Sigma. Acetonitryl uzyskano z firmy Merck (Darmstadt, Niemcy), wodę natomiast wyprodukowano w laboratorium poprzez destylację w systemie kwarcowym, a kwas mrówkowy zakupiono w firmie Ubichem (Hampshire, UK). Kryptopyrol (2,3-dimetylo-4-etylopyrol) również został zsyntezowany, jednak okazał się niestabilny już w pierwszych godzinach po sporządzeniu roztworu metanolowego.

Urządzenia

W badaniach wykorzystano chromatograf cieczerwowy sprzężony ze spektrometrem mas serii HP-1100 firmy Agilent Technologies, wyposażony w automatyczny podajnik próbek. Zastosowano rozpylanie w polu elektrycznym (ESI) jako metodę jonizacji. Jony monitorowano w trybie SIM przy programowanym napięciu fragmentora dla strefy CID. Wybrano jony o m/z 156, 138, 94 dla HPL oraz 114 i 340 odpowiednio dla kreatyniny oraz papaweryny.

LC

Opracowano program gradientowy w celu uzyskania symetrycznych pików. Program gradientowy: A – 0,09% roztwór kwasu mrówkowego w wodzie; B – 0,09% roztwór kwasu mrówkowego w acetonitrylu: 0 min-5%(A):95%(B), 10 min-95%(A):5%(B), 12 min-95%(A):5%(B), 13 min-5%(A):95%(B), 18 min-5%(A):95%(B). Przepływ fazy ruchomej wynosił 0,4 ml/min. Rozdzielanie analitu oraz standardu wewnętrznego od składników matrycy prowadzono z użyciem kolumny chromatograficznej LiChroCART 125 x 2 z wypełnieniem RP-select B (Darmstadt, Niemcy). Faza stacjonarna zapewniła retencję analitów (HPL: $TR = 6,42$ min, kreatyniny $TR = 2,41$ min, papaweryny: $TR = 7,51$ min).

MS

Optymalizację jonizacji i fragmentacji wykonano w trybie przepływowej analizy wstrzykowej (FIA). Rejestrowano całkowity prąd jonowy (TIC), jednak wykresy sporządzono tylko dla najbardziej intensywnych jonów: m/z 156, 138, 94. W badaniach wykorzystano roztwór HPL o stężeniu 10 mg/l w mieszaninie acetonitrylu i wody (1:1) z dodatkiem kwasu mrówkowego o stężeniu 0,09%. Objętość wstrzykiwanej próbki wynosiła 10 μ l, a dozowanie realizowano co 1 min. Zoptymalizowane parametry spektrometru mas. Napięcie fragmentora 60 V dla m/z 156, 340, 114 oraz 90 V dla m/z 138, 150 V dla m/z 94 oraz pozostałe: napięcie kapilary 4000 V, temperatura odparownika 320°C, temperatura gazu osuszającego v 300°C, przepływ gazu rozpylającego 10 l/min, ciśnienie gazu rozpylającego 40 psi.

Walidacja

Badanie stabilności analitu podczas cykli zamrażania i rozmrażania

Do badań stabilności wykonano oznaczenie HPL po trzykrotnym cyklu zamrażania oraz rozmrażania w różnych dniach próbek moczu wzbogaconych tym wzorcem do stężenia 500 ng/ml. Uzyskano następujące wyniki: I) 460 ng/ml; II) 502 ng/ml; III) 482 ng/ml.

Efekt matrycowy

Trzy próbki moczu rzeczywistego o zawartości śladowych ilości HPL (< 20 μ g/L) wzbogacono o ten analit do stężenia 500 ng/ml. Identyczne próbki przygotowano na bazie wody. W celu korekcji wahań pracy instrumentu do próbek dodawano wzorzec papaweryny o stężeniu 2000 μ g/l. Udział współobecnych niepożądanych związków powodował statystycznie istotną redukcję (intensywności) sygnału. Jednak jego wpływ na intensywność nie był większy niż 20%.

Precyzja i dokładność

Precyzja i dokładność zostały wyznaczone dla trzech poziomów: 20, 100 i 500 ng/ml, każdy w 5 powtórzeniach. Obliczone względne odchylenie standardowe wynosiło odpowiednio 4%, 3% i 1%. Natomiast dokładność ($n = 5$, $\alpha = 0,95$) wynosiła: 20%, 11% i 4%.

Liniowość

Liniowość badano na bazie sześciu poziomów stężeń: 0, 20, 50, 100, 200, 500 ng/ml. Równanie linii regresji i współczynnik korelacji dla pozornego jonu molekularnego używanego w oznaczeniach wynosiły: $y = 0,0241x + 0,0001$; $R = 0,993$.

Granice detekcji i oznaczalności

Granice detekcji (LOD) zdefiniowano jako stężenie, które powodowało uzyskanie sygnału o jego stosunku do szumu $S/N = 3$. Za granicę oznaczalności przyjęto najniższe stężenie z krzywej kalibracyjnej, dla której precyzja nie przekraczała 25%. Odpowiednio wynosiła 10 i 20 ng/ml.

Opracowana metoda okazała się właściwa do oznaczania HPL w moczu w zakresie stężeń spodziewanych przez twórców diagnostyki HPU. Przypadek, w którym wyznaczono najwyższe stężenie HPL (539 ng/ml), został wykorzystany do prezentacji użyteczności tej metody identyfikacji. W tym celu zastosowano dodatkowo system LC-MS/MS firmy Waters oraz Micromass. Odpowiednie chromatogramy zaprezentowano na rycinie 1 (chromatogram dla próbki oznaczonej G-2 z najwyższym stężeniem HPL oraz obok chromatogram dla mieszaniny wzorców).

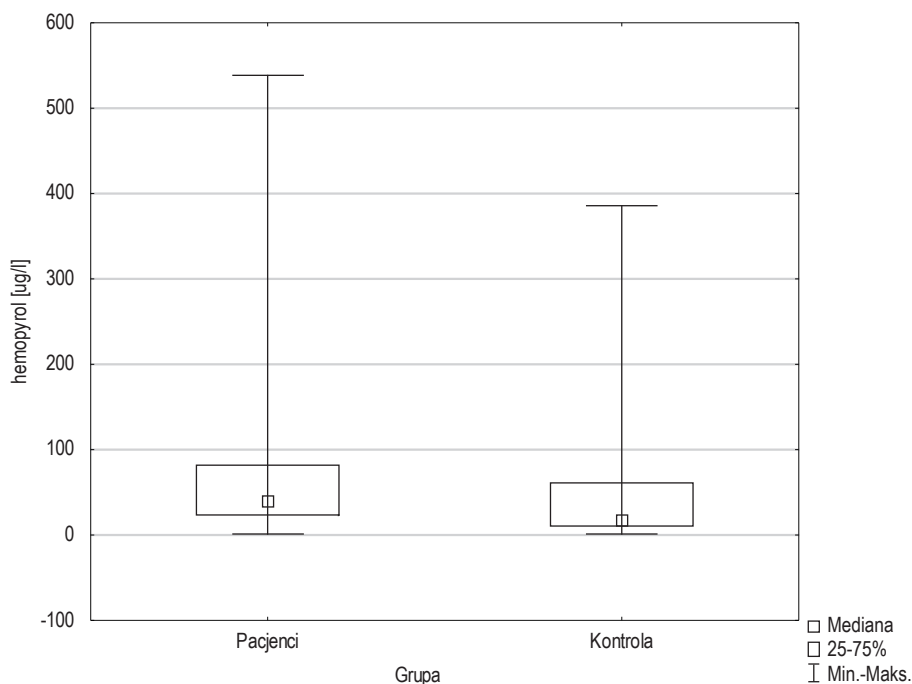
Monitorowano trzy przejścia MRM (156→138, 138→123, 138→110). Jako że ten tryb detekcji umożliwiał jedynie wykrycie nie mniej niż około 100 ng/ml, uznano go za zbyt mało czuły. Możliwe, że inny sposób przygotowania próbki, ewentualnie użycie nowocześniejszego zestawu rozwiązałyby problem detekcji niższych stężeń HPL. Ostatecznie używano trybu SIM, w którym jonem ilościowym był $M+H^+$ o stosunku $m/z = 156$.

Przygotowanie próbek

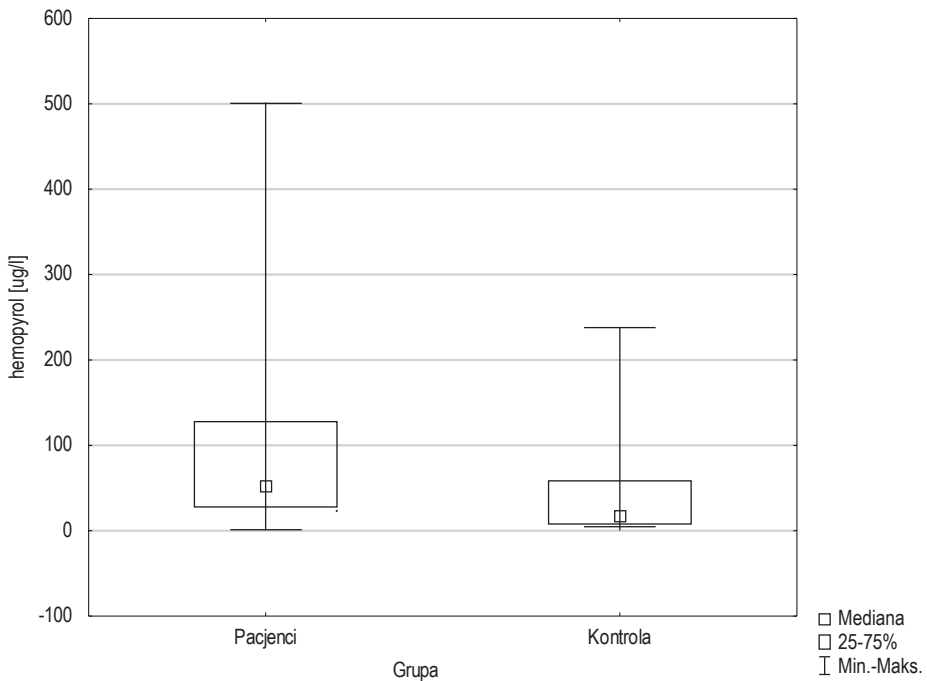
Próbki moczu uzyskiwano w ciągu dnia (zbiórka poranna). W celu zapewnienia stabilności analitu próbki po rozmrożeniu były rozcieńczane z użyciem standardu wewnętrznego: 100 μ l moczu mieszano z 400 μ l roztworu papaweryny w wodzie, co w końcowym roztworze prowadziło do uzyskania jej stężenia wynoszącego 2 mg/l. Bezpośrednio z tego roztworu, a więc bez etapu ekstrakcji, wstrzykiwano 10 μ l. Papaweryny używano do korekcji ewentualnych wahań czułości detektora, a nie utraty analitu w wyniku ekstrakcji.

Wyniki

W celu weryfikacji rozkładu zmiennych wykonano testy K-S, Lillieforsa i Shapiro–Wilka. Wszystkie wykazały, że rozkład stężeń HPL był różny od rozkładu normalnego (K-S $d = 0,22826$, $p < 0,01$; Lilliefors $p < 0,01$; Shapiro–Wilk $W = 0,72303$, $p = 0,00000$). Podobnie rozkład zmiennej stosunku HPL/kreatynina był różny od rozkładu normalnego (K-S $d = 0,23043$, $p < 0,01$; Lilliefors $p < 0,01$; Shapiro–Wilk $W = 0,73821$, $p = 0,00000$). Wyniki analizy rozkładu stężenia kreatyniny w dwóch testach nie wykazały różnic z rozkładem normalnym (K-S $d = 0,11337$, $p > 0,20$; Lilliefors $p < 0,10$), trzeci natomiast wykazał istotną statystycznie różnicę (Shapiro–Wilk $W = 0,94944$, $p = 0,01714$). W związku z tym zastosowano nieparametryczny test *U* Manna–Whitneya. Pomimo że nie wykazano istotnej różnicy średniego stężenia HPL między grupami (ryc. 1), stosunek stężeń HPL/kreatynina w grupie badanej i grupie kontrolnej różnił się w sposób istotny statystycznie (ryc. 2). Wyniki analizy przeprowadzonej za pomocą testu *U* Manna–Whitneya wykazały istotne statystycznie ($p = 0,037964$) różnice stosunku HPL/kreatynina: 1192,000 vs 519,0000 ($U = 266,0000$, $Z = 2,075257$).



Rycina 1. Poziom HPL w grupie badanej i grupie kontrolnej



Rycina 2. Różnice stosunku HPL/kreatynina w grupie badanej i grupie kontrolnej ($p = 0,037964$)

Omówienie wyników

W badaniach moczu na obecność HPL użyto dwóch różnych systemów LC-MS. Zastosowano bardziej selektywny tryb pracy (MRM w systemie LC-MS/MS) w celu poprawnej identyfikacji HPL. Trzy przejścia MRM i względny czas retencji były dostępne do wykazania obecności tego związku. Tryb SIM (HP-1100 LC-MS system) okazał się natomiast wystarczająco czuły podczas oznaczeń. Upřednie badania, z wykorzystaniem czułych metod GC-MS, donosiły o nieobecności HPL w moczu [17]. Mogło to być skutkiem niewłaściwego wyboru substancji oznaczanej, co wynikało z niejednoznacznego nazewnictwa w początkowych latach badań tego związku. Metoda LC-MS w porównaniu z metodami kolorymetrycznymi lub nawet HPLC-UV stosowanymi upřednio okazała się wygodniejsza i bardziej czuła, szczególnie gdy HPL występuje na normalnych poziomach. Bezpośrednia analiza moczu po jego rozcieńczeniu pozwala uniknąć ewentualnego utleniania lub niskiej wydajności ekstrakcji.

Pomimo opisanych poniżej oczywistych ograniczeń wyniki badania wskazują, że w grupie pacjentów psychiatrycznych, u których występowały zachowania szczególnie agresywne, poziom HPL może być podwyższony. Protokół przeprowadzonego badania nie pozwala na udzielenie odpowiedzi na pytanie o bezpośrednie przyczyny podwyższenia HPL. Jednym z możliwych wyjaśnień, co postulowali m.in. Walsh

i wsp. [19], może być hipoteza, że pyroluria występuje częściej w grupie pacjentów chorujących psychicznie niż w populacji ogólnej i nie jest specyficzna dla żadnej choroby psychicznej. Grupę kontrolną w naszym badaniu stanowiły osoby zdrowe psychicznie. Nie możemy zatem wykluczyć, że podwyższenie stężenia HPL w moczu w grupie badanej było przejawem zaburzeń psychicznych nie związanych ze wzmożoną agresywnością. Z drugiej strony, donoszono o związku HPL ze słabą kontrolą stresu i występowaniem wybuchów złości [4], dlatego też nie można wykluczyć, że w grupie osób ze wzmożonym poziomem agresywności poziom HPL może być *a priori* podwyższony. Dalsze badania stężenia HPL w grupach osób przejawiających zachowania szczególnie agresywne, niechorujących na poważne choroby psychiczne, pozwalałyby zweryfikować te hipotezy.

Kolejnym możliwym wyjaśnieniem podwyższenia stężenia HPL w grupie badanej może być, co postulowali m.in. Irvine i wsp. [22], mechanizm zależny od stresu, związany z warunkami przymusowego osadzenia w ośrodku psychiatrii sądowej po dokonaniu czynu inkryminowanego. Wśród dodatkowych stresorów można wymienić takie czynniki jak: ograniczenie kontaktów społecznych, przewlekłość hospitalizacji czy niedobrowolność leczenia farmakologicznego. Przy tej hipotezie w grupie pacjentów leczonych w warunkach przymusu leczenia poziom HPL powinien być podwyższony. Autorom nie udało się odszukać w literaturze przedmiotu prac dotyczących stężenia HPL u osób leczonych psychiatrycznie w warunkach niedobrowolnego leczenia.

Podwyższenie stężenia HPL obserwowane w grupie badanej może mieć istotne znaczenie kliniczne. W leczeniu zaburzeń szlaku pyroli wykorzystuje się suplementację witamin i mikroelementów, w tym pirydoksyny, cynku, witamin C oraz E. Zastosowanie suplementacji może przyczynić się do normalizacji zaburzonego szlaku metabolizmu pyroli oraz ewentualnie do zmniejszenia nasilenia zachowań agresywnych. Ocena kliniczna takiego eksperymentalnego postępowania wymaga jednak dalszych badań.

Protokół przeprowadzonego przez nas badania nie przewidywał oceny czasu, jaki upłynął od wystąpienia zachowań agresywnych do momentu pobrania próbki moczu. O ile kolejne badania potwierdzą związek pomiędzy obserwowanym przez nas podwyższeniem stężenia HPL w moczu i występowaniem zachowań agresywnych, celowe byłoby oznaczanie stężenia HPL w możliwie najkrótszym czasie, jaki upłynął od wystąpienia zachowań agresywnych. Zasadne wydaje się także zastosowanie metod diagnostyki genetycznej w identyfikowaniu możliwych zaburzeń szlaku metabolizmu pyroli.

Oczywiste ograniczenia badania to liczebność grupy badanej oraz heterogenność zaburzeń psychicznych w grupie badanej. Protokół badania nie zakładał także oceny występowania poszczególnych objawów psychopatologicznych w grupie badanej.

Rozważania, czy podwyższenie stężenia HPL w moczu może być predyktorem występowania zachowań agresywnych w populacji osób chorujących psychicznie, wymaga dalszych badań i weryfikacji wyników m.in. w populacji pacjentów, u których nie występowały zachowania szczególnie agresywne.

Wnioski

Obserwowane przez nas istotne statystycznie podwyższenie skorygowanego stężenia hydroksylaktamu hemopyrolu w grupie agresywnych pacjentów z rozpoznaniem zaburzeń psychotycznych wskazuje na potrzebę dalszych badań ukierunkowanych na zrozumienie przyczyny podwyższenia stężenia HPL, jego roli w etiopatogenezie zachowań agresywnych i ewentualnych implikacji klinicznych – w tym możliwości postępowania terapeutycznego. Zastosowano z sukcesem nowatorską metodę oznaczenia HPL, która jako projekt autorski warta jest kolejnych weryfikacji.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów w odniesieniu do prezentowanej pracy.

Piśmiennictwo

1. Swanson JW, Holzer CE, Ganju VK, Jono RT. *Violence and psychiatric disorder in the community: Evidence from the Epidemiologic Catchment Area surveys*. Hospital and Community Psychiatry 1990; 41: 761–770.
2. Volavka J. *Neurobiology of violence*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2002.
3. Hoffer A. *The presence of maivaria in some mentally retarded children*. Am. J. Ment. Def. 1963; 67: 730–732.
4. Hoffer A. *The discovery of kryptopyrrole and its importance in diagnosis of biochemical imbalances in schizophrenia and in criminal behavior*. J. Orthomolec. Med. 1995; 10: 3–7.
5. Sohler A, Holsztyńska MS, Pfeiffer CC. *A rapid screening test for pyroluria; useful in distinguishing a schizophrenic population*. J. Orthomolec. Psychiatr. 1974; 3(4): 273–273.
6. Hoffer A, Mahon M. *The presence of unidentified substances in the urine of psychiatric patients*. J. Neuropsychiatr. 1961; 2: 331–362.
7. Sohler A, Renz RH, Smith S, Kaufman J. *Significance of hydroxyskatole and mauve factor excretion in schizophrenia*. Int. J. Neuropsychiatry 1967; 3(4): 327–331.
8. Ellman GL, Jones RT, Rychert RC. *Mauve spot and schizophrenia*. Am. J. Psychiat. 1968; 125: 849.
9. Irvine DG, Bayne W, Miyashita H, Majer JR. *Identification of kryptopyrrole in human urine and its relation to psychosis*. Nature 1969; 224(5221): 811–813.
10. Pfeiffer CC, Sohler A, Jenney EH i wsp. *Treatment of pyroluric schizophrenia (malvaria) with large doses of pyridoxine and a dietary supplement of zinc*. J. Appl. Nutr. 1974; 26: 21–28.
11. O'Reilly PO, Ernest M, Hughes G. *The incidence of malvaria*. Brit. J. Psychiat. 1965; 111: 741–744.
12. Hoffer A. *A program for the treatment of alcoholism: ISD, malvaria and nicotinic acid*. W: Abramson HA. red. *The use of LSD in psychotherapy and alcoholism*. Indianapolis: Howard W, Sams and Company, Inc.; 1967: M3-406.
13. Irvine DG. *Hydroxy-hemopyrrolenone, not kryptopyrrole, in the urine of schizophrenics and porphyrics*. Clin. Chem. 1978; 24(11): 2069–2070.
14. Russell CS. *Biosynthesis of porphyrins and the origin of the "mauve factor"*. J. Theor. Biol. 1972; 35: 2771.

15. McGinnis WR, Audhya T, Walsh WJ i wsp. *Discerning the Mauve Factor, Part 1*. *Altern. Ther. Health M.* 2008; 14(2): 40–50.
16. Cutler MG, Graham DJ, Moore MR. *The mauve factor of porphyria, 3-ethyl-5-hydroxy-4,5-dimethyl-delta-3-pyrroline-2-one: Effects on behaviour of rats and mice*. *Pharmacol. Toxicol.* 1990; 66(1): 66–68.
17. Gendler PL, Duhan HA, Rapoport H. *Hemopyrrole and kryptopyrrole are absent from the urine of schizophrenics and normal persons*. *Clin. Chem.* 1978; 24(2): 230–233.
18. McCabe DL. *Kryptopyrrole in clinical practice*. *Osteopathic Medicine* 1980; 43.
19. Walsh WJ, Glab LB, Haakenson ML. *Reduced violent behavior following biochemical therapy*. *Physiol. Behav.* 2004; 82(5): 835–839.
20. Kraus T. *An enigmatic personality: Case report of a serial killer*. *The Journal of Orthomolecular Medicine* 1995; 10(1).
21. Heitzman J, Silczuk A. *The influence of Kryptopyrrole (2,4-dimethyl,3-ethylpyrrole) on taking aggressive actions*. *Eur. Psychiat.* 2010; 25(Suppl. 1): Poster P02-64.
22. Irvine DG. *Kryptopyrrole and other monopyrroles in molecular neurobiology*. *Int. Rev. Neurobiol.* 1974; 16: 145–182.

Adres: Paweł Gosek
Klinika Psychiatrii Sądowej,
Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie,
02-957 Warszawa, ul. Sobieskiego 9

Otrzymano: 20.10.2016

Zrecenzowano: 7.11.2016

Otrzymano po poprawie: 28.11.2016

Przyjęto do druku: 4.12.2016