

Uloga biologijskih faktora u suicidalnom ponašanju (The Role of Biological Factors in the Suicidal Behavior)

Darko Marčinko

Klinika za psihijatriju
KBC Zagreb

Uvod

Suicid je jedan od najvećih problema u suvremenoj medicini, a podaci o njegovoj učestalosti variraju, ovisno o studiji. Suicid također predstavlja i veliki javno zdravstveni problem.

Tradicionalno, faktori rizika za suicidalno ponašanje promatrani su odvojeno, u zasebnim kategorijama, od biologijskih do psiholoških i socijalnih. S razvojem znanosti, pokazalo se kako ova formalna podjela na odvojene kategorije ne daje zadovoljavajuća objašnjenja ovog kompleksnog fenomena. Novi modeli (Mann, 1999) idu u smjeru razumijevanja suicidalnosti kao rastućeg procesa (u rasponu od blažih do težih oblika) koji se razvija i na koji utječu dvije grupe faktora: faktori predispozicije (dijateze) i faktori okidači (stresori). Istraživanja idu u smjeru boljeg razumijevanja faktora predispozicije kao i stresogenih faktora, koji mogu potaknuti suicidalno ponašanje. Među faktorima predispozicije, najviše se istražuju biologijski pokazatelji, sa sve više istraživanja koja su na genetskoj razini.

Epidemiološki aspekti suicidalnosti

Stopa suicida u općoj populaciji za RH, zadnjih godina iznosi oko 19 na 100,000 (Kozarić-Kovačić i sur., 2002; Jakovljević i sur. 2004). Tako primjerice, osobe koje boluju od shizofrenije, koja se smatra paradigmom ozbiljnog psihijatrijskog poremećaja, imaju visok rizik za suicidalno ponašanje. Prema ranijim literaturnim podacima, 10-13% shizofrenih osoba počinu suicid (Harkavy-Friedman 1997, Meltzer 1995). Novija studija (Palmer i sur., 2005) pokazuje da je postotak manji. U spomenuto istraživanje Palmera i sur. su bile uključene metaanalize na uzorku shizofrenih bolesnika, koje su trajale najmanje dvije godine, a pretraživanje je obavljeno putem baze MEDLINE, kroz period od 1966-2005. Ukupno je bilo uključeno u pretraživanje 632 rada na temu suicid i shizofrenija. Rezultati studije pokazuju da će 4.9% shizofrenih bolesnika počinuti suicid tijekom života, a najveći je rizik u početku bolesti.

Biologijski pokazatelji suicidalnosti

U literaturi postoji nekoliko temeljnih neurobiologijskih pokazatelja koji se povezuju sa suicidalnim ponašanjem. Faktori koji se najviše istražuju u području suicidalnosti jesu promjene u serumskoj koncentraciji kolesterola i abnormalnosti serotoninskog sustava.

Genetski faktori također se istražuju u kontekstu etiologije suicidalnog ponašanja (Turecki, 2001). Kliničke studije pokazuju kako rizik suicidalnog ponašanja pozitivno korelira s obiteljskom anamnezom suicidalnih pokušaja, što je potvrđeno u studijama na blizancima i posvojenim (Roy, 1993). Tako je primjerice, rata podudaranja za suicidalni pokušaj između monozigotnih i dizigotnih blizanaca 13% na vs 0.7%, neovisno o komorbidnom psihijatrijskom poremećaju (Zalsman i sur., 2002).

Nasljedni faktori su odgovorni za otprilike 45% varijanci u suicidalnim mislima i ponašanju (Statham i sur., 1998). Baldessarini i Hennen (2004) su napravili pregled sedam studija na blizancima i ustanovili veću stopu podudaranja za suicidalno ponašanje između monozigotnih blizanaca, u usporedbi s dizigotnim i rođacima. Suicidalni pokušaji su očito odraz kompleksnih interakcija između demografskih, socijalnih i nasljednih faktora (Turecki i sur., 2001).

S obzirom da se kolesterol i serotonin najviše istražuju u kontekstu suicidalnosti, a i naša istraživanja potvrđuju njihovu ulogu (Marčinko i sur., 2004; 2005; 2006), u nastavku slijedi prikaz literaturnih podataka vezanih uz ovu temu.

Kolesterol i suicidalnost

Ranih 1990-ih godina, analize stope mortaliteta kliničkih ispitivanja vezanih uz prevenciju, pokazala su povezanost niskog kolesterola i neprirodne smrti (Muldoon, i sur., 1990; Lindberg, i sur., 1992; Neaton, i sur., 1992). Daljnje analize velikih studija pokazuju postojanje suicida kao sekundarnu

komplikaciju, a 5 studija dokazuje povezanost između niskog kolesterola i ponavljajućih suicidalnih pokušaja (Lindberg, i sur.1992; Neaton i sur., 1992; Zureik i sur., 1996; Partonen i sur., 1999; Ellison i Morrison, 2001). Dvije studije pokazuju kako nema povezanosti razine kolesterola i suicida (Smith i sur., 1992; Tamosiunas i sur., 2005), dok druge dvije studije pokazuju inverznu povezanost (Iribarren i sur., 1995; Tanskanen i sur., 2000). Case-control studije pokazuju kako kod pacijenata zaprimljenih nakon suicidalnog pokušaja postoji niža razina kolesterola u odnosu na zaprimljene nesuicidalne pacijente (Garli i sur., 2000; Kim i sur., 2002). Povezanost niske razine kolesterola i suicidalnosti je dokazana i u ostalim psihijatrijskim poremećajima, kao što su anorexia nervosa (Favaro, i sur., 2004) i panični poremećaj (Ozer i sur., 2004).

Dio ispitivanja pokazuje kako je povezanost niskog kolesterola i suicidalnih pokušaja izraženija među onima s nasilnih suicidalnim pokušajima ili s anamnezom takvih pokušaja (Alvarez i sur., 2000; Vevera i sur., 2003; Kim i Myint 2004; Marčinko i sur., 2005). Jedna studija dokazuje kauzalnu povezanost niskog kolesterola i nasilja općenito (Golomb 1998).

Postoje i case control studije koje nisu dokazale vezu razine kolesterola i suicidalnih pokušaja (Almeida-Montes i sur., 2000; Deisenhammer i sur., 2004).

Serotonin i suicidalnost

Filogenetski gledano, serotoniniski sustav jedan je od najstarijih neurotransmiterskih sustava u mozgu. S obzirom na široku rasprostranjenost serotonina u mozgu i više receptorskih subtipova, on ima veliki utjecaj na mnoge simptome povezane sa suicidalnošću (Mann, 1999).

Postmortem studije pokazuju kako postoji nizak nivo serotonina (5-HT) i njegovog glavnog metabolita – 5-hidroksiindolactene kiseline (5-HIAA) u moždanom deblu, nuclei raphe, putamenu i hipotalamusu (Arango i Mann, 1992; Arango i sur., 1997). Također je dokazano smanjeno vezanje liganada na presinaptička vezna mjesta serotonina u frontalnom korteksu i povećana gustoća postsinaptičkih 5-HT2 receptora (Mann 1999).

Jedan od temeljnih ispitivanih neurobioloških parametara povezanih sa suicidalnošću, jest serotoniniski metabolit 5-HIAA u cerebrospinalnom likvoru psihijatrijskih bolesnika sa slikom depresije (Asberg, 1976). Ovaj parametar povezuje se sa suicidalnošću i kod drugih psihijatrijskih dijagnoza, kao što su shizofrenija i poremećaji osobnosti. Meta-analiza 20 studija ispitivanja cerebrospinalnog likvora, pokazuje da pacijenti koji u anamnezi imaju pokušaj suicida, u većini imaju niži 5-HIAA likvora od psihijatrijske kontrole (Mann, 1999). Prema nekim studijama, nizak 5-HIAA likvora je prediktor budućeg suicidalnog ponašanja. Takav nalaz pronađen je i kod impulzivnih, nasilnih -osoba i alkoholičara i neki ga smatraju prediktorom nasilnog ponašanja (Limson, 1991).

Neke od ranijih studija pokazuju da je nizak 5-HIAA likvora znatno češći u pacijenata koji su koristili nasilne metode pokušaja suicida. Mann i suradnici (1986), dokazali su vezu niske koncentracije 5-HIAA i suicidalne sklonosti.

Dokazano je da jedan dio genetski determiniranog rizika suicidalnog ponašanja ide preko serotoniniskog sustava. Smanjena serotoniniska funkcija povezuje se sa suicidalnim ponašanjem u shizofreniji (Cooper i sur., 1992; Lemus i sur., 1990, Marčinko et. al., 2004, 2005).

Trombociti se koriste kao model manje dostupnih centralnih serotoniniskih neurona (Andres i sur., 1993) u raznim psihijatrijskim poremećajima (Stahl, 1985). Trombocitni serotoniniski markeri, kao što je trombocitni serotonin, su blisko povezani s određenim psihopatološkim obilježjima (Askenazy i sur., 2000; Muller-Oerlinghausen i sur., 2004). Trombocitni serotonin se povezuje s agresivnošću (Goveas i sur., 2004), impulzivnošću i višom razinom nasilnog ponašanja (Askenazy i sur., 2000), psihotičnim simptomima depresije (Muck-Seler i sur., 1996; Pivac i sur., 1997a), pozitivnim simptomima shizofrenije (Jakovljević i sur., 1997; Pivac i sur., 1997b), kao i paranoidnom shizofrenijom (Muck-Seler i sur., 1991). Raniji radovi našeg tima pokazuju kako je niža razina trombocitnog serotonina kod depresivnih bolesnika bila povezana sa suicidalnim ponašanjem (Muck-Seler i sur., 1996; Pivac i sur., 1997a).

U našem istraživanju biologije suicidalnosti, novijeg datuma (Marčinko i sur., 2006), pratili smo trombocitni serotonin i kolesterol kod suicidalnih i nesuicidalnih muških bolesnika s prvom epizodom psihoze. Istraživanjem je bilo obuhvaćeno 27 suicidalnih i 27 nesuicidalnih muških bolesnika, s prvom epizodom psihoze, uz 27 ispitanika u kontrolnoj skupini. Cilj istraživanja bio je utvrditi postoji li povezanost perifernih bioloških pokazatelja, trombocitnog serotonina i kolesterola, sa suicidalnim ponašanjem. Rezultati, među ostalim, pokazuju kako su koncentracije trombocitnog serotonina i kolesterola značajno niže kod suicidalnih bolesnika s prvom epizodom psihoze, u odnosu na nesuicidalne i kontrolnu skupinu.

Zaključak.

Suvremeni modeli razumijevanja suicidalnosti idu u smjeru integracije niza faktora rizika, od psiholoških i socijalnih s jedne strane, do bioloških, s druge strane, čiji smo presjek odlučili prikazati.

Biološki faktori značajno utječu na predispoziciju za suicidalno ponašanje. Svjetska istraživanja idu

u smjeru istraživanja serotonina i ostalih kemijskih prijenosnika u mozgu, sada s ciljem pronalaska gena odgovornih za poremećaj funkcije prijenosnika što pridonosi simptomima kao što su impulzivnost i beznačajnost, koji su rizični za suicidalno ponašanje.

Radovi našeg tima potvrđuju povezanost niske razine kolesterola i trombocitnog serotonina sa suicidalnim ponašanjem u psihotičnih bolesnika, kako u prvoj epizodi bolesti tako i kod kroničnih slučajeva.

S obzirom da suvremeni psihofarmaci djeluju ciljano i sve selektivnije na razinu bioloških faktora, to može imati veliki klinički značaj s konačnim ciljem prevencije suicidalnog ponašanja u rizičnoj populaciji.

Literatura.

1. Almeida-Montes, L. G., Valles-Sanchez, V., Moreno-Aguilar, J., Chavez-Balderas, R. A., Garcia-Marin, J. A., Cortes Sotres, J. F. and Hheinze-Martin, G.. Relation of serum cholesterol, lipid, serotonin and tryptophan levels to severity of depression and to suicide attempts. *J Psychiatry Neurosci* 2000; 25, 371-377.
2. Alvarez, J. C., Cremniter, D., Gluck, N., Quintin, P., Leboyer, M., Berlin, I., Therond, P. and Spreux-Varoquaux, O. Low serum cholesterol in violent but not in non-violent suicide attempters. *Psychiatry Res* 2000; 95, 103-108.
3. Andres, A.H., Rao, M.L., Ostrowitzki, S., Entzian, W. Human brain cortex and platelet serotonin 5-HT₂ receptor binding properties and their regulation by endogenous serotonin. *Life Science* 1993;52, 313-321
4. Arango V, Mann JJ. Relevance of serotonergic postmortem studies to suicidal behavior. *Int Rev Psychiat* 1992;4:131-140
5. Arango V, Underwood MD, Mann JJ. Postmortem findings in suicide victims: Implications for in vivo imaging studies. *Ann NY Acad Sci* 1997; 836:269-287
6. Asberg M, Traskman-Bendz L, Thoren P: 5-HIAA in the cerebrospinal fluid: A biochemical suicide predictor. *Arch Gen Psychiatry* 1976;33:93-97.
7. Askenazy, F., Caci, H., Myquel, M., Darcourt, G., Lecrubier, Y. Relationship between impulsivity and platelet serotonin content in adolescents. *Psychiatry Research* 2000; 94, 19-28.
8. Baldessarini, R.J., Hennen, J.,. Genetics of suicide: an overview. *Harv. Rev. Psychiatry* 2004; 12 (1), 1-13.
9. Cooper SJ, Kelly CB, King DJ. 5-Hydroxyindolacetic acid in cerebrospinal fluid and prediction of suicidal behavior in schizophrenia. *Lancet* 1992; 340:940-941.
10. Deisenhammer, E. A., Kramer-Reinstadler, K., Liensberger, D., Kemmler, G., Hinterhuber, H. and Fleischhacker, W. W. No evidence for an association between serum cholesterol and the course of depression and suicidality. *Psychiatry Res* 2004; 121, 253-261.
11. Ellison, L. F. and Morrison, H. I. Low serum cholesterol concentration and risk of suicide. *Epidemiology* 2001; 12, 168-172.
12. Favaro, A., Caregato, L., Di Pascoli, L., Brambilla, F. and Santonastaso, P. Total serum cholesterol and suicidality in anorexia nervosa. *Psychosom Med* 2004; 66, 548-552.
13. Garland, M., Hickey, D., Corvin, A., Golden, J., Fitzpatrick, P., Cunningham, S. and Walsh, N.,. Total serum cholesterol in relation to psychological correlates in parasuicide. *Br J Psychiatry* 177, 2000;77-83.
14. Golomb, B. A. Cholesterol and violence: is there a connection? *Ann Intern Med* 1998; 128, 478-487.
15. Goveas, J.S., Csernansky, J.G., Coccaro, E.F. Platelet serotonin content correlates inversely with life history of aggression in personality-disordered subjects. *Psychiatry Research* 2004;126, 23-32
16. Harkavy-Friedman, J., Nelson, E. Management of the suicidal patient with schizophrenia. *Psychiatry Clin. North Am.* 1997; 20, 625-640.
17. Iribarren, C., Reed, D. M., Wergowske, G., Burchfiel, C. M. and Dwyer, J. H. Serum cholesterol level and mortality due to suicide and trauma in the Honolulu Heart Program. *Arch Intern Med* 1995; 155, 695-700.
18. Jakovljević M, Sedić B, Martinac M, Marčinko D, Ljubičić Đ & Vukušić H. Update of suicide trends in Croatia 1966-2002. *Psychiatria Danubina* 2004; 16 „299-308.
19. Jakovljević, M., Muck-Šeler, D., Pivac, N., Ljubičić, D., Bujas, M., Dodić, G. Seasonal influence on platelet 5-HT levels in patients with recurrent major depression and schizophrenia. *Biological Psychiatry* 1997; 41, 1028-1034.
20. Kim, Y. K. and Myint, A. M. Clinical application of low serum cholesterol as an indicator for suicide risk in major depression. *J Affect Disord* 2004; 81, 161-166.
21. Kim, Y. K., Lee, H. J., Kim, J. Y., Yoon, D. K., Choi, S. H. and Lee, M. S. Low serum cholesterol is correlated to suicidality in a Korean sample. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 105, 141-148.
22. Kozarić-Kovačić D, Grubišić-Ilić M, Grubišić F, Kovačić Z. Epidemiological indicators of suicides in the Republic of Croatia. *Druš istraživanja* 2002;11:155-168.

23. Lemus CZ, Lieberman JA, Johns CA, Pollack S, Bookstein P, Cooper TB. CSF 5-hydroxyindoleacetic acid levels and suicide attempts in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1990;27(8):926-929.
24. Limson R, Goldman D. Personality and cerebrospinal fluid monoamine metabolites in alcoholics and controls. *Arch Gen Psychiatry*.1991;48:437-441.
25. Lindberg, G., Rastam, L., Gullberg, B. and Eklund, G. A. Low serum cholesterol concentration and short term mortality from injuries in men and women. *BMJ* 1992; 305, 277-279.
26. Mann JJ, Stanley M, McBride PA, et al: Increased serotonin 5-HT₂ and beta-adrenergic receptor binding in the frontal cortices of suicide victims. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43:954-959.
27. Mann JJ, Waternaux C, Haas GL, Malone KM. Towards a clinical model of suicidal behavior in psychiatric patients. *Am J Psychiatry* 1999;156:181-189.
28. Marčinko D, Martinac M, Karlović D et Lončar Č. Cholesterol serum levels in violent and non-violent young male schizophrenic suicide attempters. *Psych Danubina* 2004; 16, 161-164.
29. Marčinko, D., Martinac, M., Karlović, D., Filipčić, I., Lončar, Č., Pivac, N., Jakovljević, M. Are there differences in serum cholesterol and cortisol concentrations between violent and non-violent schizophrenic male suicide attempters? *Collegium Antropologicum* 2005; 29, 153-157.
30. Marčinko D., Pivac N., Martinac M., Jakovljević M., Mihaljević-Peleš A., Muck-Šeler D. Platelet serotonin and serum cholesterol concentrations in suicidal and non-suicidal male patients with first episode of psychosis. *Psychiatry Research – IN PRESS* (2006).
31. Meltzer HY, Okayli G: Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia: impact on risk-benefit assessment. *Am J Psychiatry* 1995; 152:183-190
32. Muck-Seler, D., Jakovljević, M., Deanović, Z. Platelet serotonin in subtypes of schizophrenia and unipolar depression. *Psychiatry Research* 1991; 38, 105-113
33. Muck-Seler, D., Jakovljević, M., Pivac, N. Platelet 5-HT concentrations and suicidal behavior in recurrent major depression. *Journal of Affective Disorders* 1996; 39, 73-80.
34. Mueller-Oerlinghausen, B., Roggenbach J., Franke, L. Serotonergic platelet markers of suicidal behavior – do they really exist? *Journal of Affective Disorders* 2004; 79, 13-24
35. Muldoon, M. F., Manuck, S. B. and Matthews, K. A. Lowering cholesterol concentrations and mortality: a quantitative review of primary prevention trials. *BMJ* 1990; 301, 309-314.
36. Neaton, J. D., Blackburn, H., Jacobs, D., Kuller, L., Lee, D. J., Sherwin, R., Shih, J., Stamler, J., Wentworth, D. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992; 152, 1490-1500.
37. Ozer, O. A., Kutanis, R., Agargun, M. Y., Besiroglu, L., Bal, A. C., Selvi, Y. and Kara, H. Serum lipid levels, suicidality, and panic disorder. *Compr Psychiatry* 2004; 45, 95-98.
38. Palmer, B.A., Pankratz, V.S., Bostwick, J.M. The lifetime risk of suicide in schizophrenia: reexamination. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62 (3), 849-859.
39. Partonen, T., Haukka, J., Virtamo, J., Taylor, P. R. and Lonnqvist, J. Association of low serum total cholesterol with major depression and suicide. *Br J Psychiatry* 1999; 175, 259-262.
40. Pivac, N., Jakovljević, M., Muck-Seler, D., Brzović, Z. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function and platelet serotonin concentrations in depressed patients. *Psychiatry Research* 1997; 73,123-132.
41. Pivac, N., Muck-Seler, D., Jakovljević, M. Platelet 5-HT levels and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in schizophrenic patients with positive and negative symptoms. *Neuropsychobiology* 1997; 36, 19-21.
42. Roy A, Genetic and biologic risk factors for suicide in depressive disorders. *Psychiat Quart* 1993; 64:345-358
43. Smith, G. D., Shipley, M. J., Marmot, M. G. and Rose, G. Plasma cholesterol concentration and mortality. The Whitehall Study. *Jama* 1992; 267, 70-76.
44. Stahl, S.M., 1985. Platelets as pharmacological models for the receptors and biochemistry of monoaminergic neurons. In: Longenecker (Ed.), *The Platelets: Physiology and Pharmacology*, pp. 307-340.
45. Statham, D.J., Heath, A.C., Madden, P.A., Bucholz, K.K., Bierut, L., Dinwiddie, S.H., Slutske, W.S., Dunne, M.P., Martin, N.G. Suicidal behaviour: an epidemiological and genetic study. *Psychol. Med* 1998; 28 (4), 839-855.
46. Tamosiunas, A., Reklaitiene, R., Radisauskas, R. and Jureniene, K. Prognosis of risk factors and trends in mortality from external causes among middle-aged men in Lithuania. *Scand J Public Health* 2005; 33, 190-196.
47. Tanskanen, A., Vartiainen, E., Tuomilehto, J., Viinamaki, H., Lehtonen, J. and Puska, P. High serum cholesterol and risk of suicide. *Am J Psychiatry* 2000; 157, 648-650.
48. Turecki, G. Suicidal behavior: is there a genetic predisposition? *Bipolar Disord* 2001;3(6), 335-349.
49. Vevera, J., Zukov, I., Morcinek, T. and Papezova, H. Cholesterol concentrations in violent and non-violent women suicide attempters. *Eur Psychiatry* 2003; 18, 23-27.

50. Zalsman, G., Frisch, A., Apter, A., Weizman, A. Genetics of suicidal behavior: candidate association genetic approach. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2002; 39 (4), 252–261.
51. Zureik, M., Courbon, D. and Ducimetiere, P. Serum cholesterol concentration and death from suicide in men: Paris prospective study I. *BMJ* 1996; 313, 649-651.