

CORELAȚII NEURO-PSIHOBIOLOGICE ALE COMPORTAMENTULUI SUICIDAR

L. DUICĂ, R. TALĂU, D. NICOARĂ, G. TALĂU, Vasile CHIRIȚĂ

Abstract:

The emphasis on the biological aspects of suicide has a great contribution in suicide prediction and, consequently, bring more useful data in clinical practice. Research in this domain underline the interaction of multiple factors grouped into predisposition and stressful events. These factors have biochemical, neuroanatomical and psychological facets that are characterized by some models of suicidal behaviour.

Key words: suicidal behaviour, hypothalamo-pituitary-adrenal axis, serotonergic system, noradrenergic system

Mult timp, cercetările în domeniul fenomenului suicidal s-au concentrat asupra rolului factorilor psihologici și socioculturali în determinarea riscului de suicid, însă s-a dovedit că aceste evaluări au oferit un grad nesatisfăcător de predicție al riscului și, de asemenea, nu și-au dovedit o eficacitate substanțială în uzul clinic. Ca rezultat, cercetarea în suicidologie explorează în prezent din ce în ce mai mult planul biologic al fenomenului suicidal, în speranța găsirii acelor factori de risc cu utilitate crescută în tratamentul și prevenția actelor suicidare.

Din perspectivă biologică, actul suicidal a fost corelat cu modificări ale mai multor sisteme de transmisie, și anume: disfuncția sistemului serotonergic, hiperactivitatea axei HHC, activitatea crescută a sistemului noradrenergic, anomalii neuroanatomice.

Serotonina modulează o serie de funcții ale creierului, dintre acestea, impulsivitatea / agresivitatea, cât și depresia, contribuind la determinarea comportamentului suicidal.

O activitate serotonergică scăzută la nivelul cortexului prefrontal se va reflecta într-o dezinhibiție comportamentală și cognitivă, având ca urmare apariția impulsurilor agresive și, consecutiv, a celor suicidare.

Plecând de la aceste observații, s-a efectuat o intensă cercetare a tuturor componentelor sistemului serotonergic reflectate într-un număr impresionant de studii.

Se rețin studiile biochimice care evidențiază în LCR: nivele reduse ale 5-HT și 5-HIAA, cu preponderență în cazul tentativelor autolitice repetate (Asberg M. et al. 1986, Samuelsson, Nordström & Åsberg, 2006) și un răspuns scăzut al prolactinei la administrarea fenfluraminei, corelat cu letalitatea tentativei suicidare (Mann J.J. et al. 1997).

Studiile *post mortem* arată scăderea numărului situsurilor transporterilor de serotonină la nivelul trunchiului cerebral, cortexului prefrontal, hipotalamusului, metodă caracterizată printr-o validitate crescută față de scăderea cantității de 5-HT și 5-HIAA în trunchiul cerebral (Mann J.J., Arango V., 1989), întrucât nu se cunoaște rata de metabolizare a acestor produși după moarte.

Se remarcă alterări ale sistemelor de semnalizare celulară – fosfatidil – inozitol și AMPC – adenil ciclaza, în cortexul prefrontal al victimelor suicidare (Dwivedi Y. et al, 2002), scăderea activității fosfokinazei C, scăderea activității fosfokinazei A și activitate scăzută a proteinei G.

Studiile autoradiografice reliefează creșterea densității și a capacității de legare a receptorilor 5-HT_{1A} și 5-HT_{2A} în cortexul prefrontal ventromedial (Mann J.J., Arango V., 2001), ca mecanism

compensator față de scăderea transmisiei serotoninergice sau, în cazul 5-HT₂, a creșterii expresiei genice, precum și scăderea capacității de binding a receptorilor transporterilor de serotonină 5-HTT la nivelul cortexului prefrontal (Austin M.C. et al. 2002).

Cercetarea enzimatică a scos și ea la iveală o imunoreactivitate scăzută a enzimei TPH (triptofan-hidroxilaza) la nivelul trunchiului cerebral (Walther D.J. et al. 2003) sau crescută (Ono H. et al. 2002), ca mecanism compensator, pentru ca studiile de genetică moleculară să punteze polimorfismul genei TPH (Mann et al. 1997, Manuck et al. 1999), genei SERT (Gorwood P., 2000), genei MAOA la pacienții depresivi suicidari (Du L. et al. 2002).

S-au făcut cercetări asupra sistemului serotoninergic și în direcție neuroimagică, PET arătând un răspuns scăzut al metabolismului glucozei sau al fluxului sangvin cerebral la administrarea fenfluraminei la nivelul cortexului orbital prefrontal (Mann J.J. et al. 1996).

O seamă de studii vorbesc despre hiperactivitatea axei HHC la victimele suicidare. Studiarea activității acestei axe a avut loc, cu precădere, în cazul tulburării depresive. Hiperactivitatea axei HHC este ilustrată prin: creșterea CRF în LCR, pozitivitatea testului de supresie la dexametazonă (nonsupresia secreției de cortizol pentru 24 h de la administrarea dexametazonei), creșterea nivelului cortizolului în urină în 24 ore (hipercortizolemia este considerat un marker biologic asociat cu un risc crescut de suicid), atrofie hipocampală (Mann JJ, Currier D, 2007).

Acest din urmă aspect poate fi pus în evidență și prin studii imagistice ce relevă atrofia hipocampală ce se produce ca urmare a acțiunii prevalente, de către corticosteroizi, a receptorilor glucocorticoizi de la nivel hipocampal, cu scăderea utilizării glucozei și vulnerabilizarea neuronilor, prin neurotoxicitate (creșterea transmiterii glutamatergice prin intermediul receptorilor NMDA) etc.

Studiile asupra sistemului noradrenergic, în cazul comportamentului suicidar, au fost de mai mică amploare, însă, nu au lipsit informațiile cu privire la modificările în sens calitativ sau cantitativ ale diverselor componente ale acestuia.

S-a pus în evidență scăderea neuronilor noradrenergici la nivelul formațiunii *locus caeruleus* la victimele suicidare care au prezentat o tulburare depresivă, activitate A2 adrenergică scăzută la nivelul trunchiului cerebral (Ordway G. A. et al. 1994), creșterea activității enzimei tirozin-hidroxilaza (Biegon A. & Fieldust S., 1994), probabil ca mecanism compensator, o cantitate crescută de noradrenalină la nivelul cortexului prefrontal (Arango V. et al. 1993), creșterea afinității receptorilor B1 adrenergici în cortexul prefrontal, scăderea capacității de binding a receptorilor A2 adrenergici de la nivelul cortexului prefrontal (Arango V. et al. 1993).

Comportamentul suicidar cuprinde o gamă largă de acte caracterizate prin grade diferite de intenționalitate și letalitate cu privire la suprimarea vieții, ceea ce conduce la imaginea unui *continuum* al comportamentului suicidar.

Comportamentul suicidar se întâlnește rareori în afara patologiei psihiatrice, datele statistice arătând că actele suicidare se asociază într-un procent de 90% cu unele tulburări psihice. Suicidul nu survine la toți pacienții depresivi, lipsind chiar la cei cu risc foarte crescut (depresie severă). În plus, deși în ultimele decenii, tulburările psihice au beneficiat de tratamente cu grad înalt de eficacitate, totuși evoluția fenomenului suicidar nu a fost cel așteptat. Acest fapt susține ideea existenței unei predispoziții, cât și a unor factori stresanți determinanți.

Conform modelului propus de Mann et al. 1999, modelul stress-diateză, factorul stresant este reprezentat fie de o anumită tulburare psihiatrică, fie de intervenția unor evenimente psihotraumatice (dificultăți interpersonale, sociale etc.), factori ce acționează pe un teren constituțional favorizant – influențe genetice, experiențe traumatice în copilărie, toate aceste predispoziții având ca rezultat formarea unor trăsături de personalitate ce prefigurează o vulnerabilitate deosebită pentru actul suicidar și anume impulsivitatea / agresivitatea și sentimentul de deznădejde.

Stresorii ce determină apariția comportamentului suicidar sunt reprezentați de crize psihologice (probleme intrapsihice, dificultăți importante în plan interpersonal, profesional, financiar etc.), respectiv, tulburări psihiatrice: tulburarea depresivă (Shaeffer D., 1996), tulburarea bipolară (Jamison K.R., 1986), schizofrenia (Johns G.A., 1986), alcoolismul (Murphy G.E., 1992), tulburarea de personalitate borderline sau antisocială (Frances A., 1986).

În ceea ce privește factorii de vulnerabilitate care stau la baza comportamentului suicidar, aceștia sunt reprezentați de factori genetici și de experiențele nefaste din copilărie.

Astfel, în studiile cu gemeni, concordanța ratei la gemenii monoziгоți este mult mai mare decât în cazul gemenilor dizigoți de 13,2% vs 0,7% (Roy, 1993), iar rata de concordanță a tentativelor autolitice serioase la gemenii monoziгоți este de 17 ori mai mare decât la grupul control (Statham et al. 1998).

În studiile clinice, s-a evidențiat contribuția experiențelor psihotraumatizante din copilărie la determinarea suicidului. Neglijarea afectivă sau abuzul fizic sau sexual se asociază cu creșterea impulsivității (Brent D.A. et al. 2002). Aceste rezultate sunt corelate cu studiul efectuat de Kraemer la puii de maimuță privați de afecțiunea mamei care au dezvoltat, în timp, un comportament de autovătămare, prin scăderea transmisiei serotoninergice. Stresul cronic prezent în copilărie poate conduce la o hiperactivitate a axei HHC, cu creșterea sensibilității ulterioare la stress (Heim C. & Nemeroff C.B., 2001).

În cercetarea biologică a suicidului, s-a avansat ipoteza existenței unui marker somatic relevant, cortexul ventromedial prefrontal ce constituie substratul anatomic al aspectului cognitiv de bază al comportamentului suicidar – luarea deciziilor (Bechara et al. 2000). O funcționare deficitară la acest nivel conduce la un comportament social defectuos, aceasta incluzând dificultăți în observarea convențiilor sociale și în luarea deciziilor, deși învățarea, atenția, memoria, gândirea, limbajul sunt normale.

În geneza comportamentului suicidar, s-a luat în considerare și circuitul emoției – cortexul orbital frontal, cortexul cingulat anterior, amigdala ș.a. Agresivitatea de tip impulsiv este o consecință a unei dereglări la nivelul acestui circuit. Se incriminează o disfuncție a sistemului serotoninergic ce induce disfuncționalități ale cortexului prefrontal, cu incapacitatea de inhibiție a structurilor subcorticeale și apariția impulsivității, agresivității (Davidson RJ et al. 2000).

Un alt model al comportamentului suicidar care s-a impus a fost și modelul stare-trăsătură creat de van Heeringen (2001). Acest model presupune interacțiunea între 3 nivele ale factorilor de risc: diateză, stressori, factori declanșatori (de ex., accesibilitatea armelor), factori descriși în termeni biologici, respectiv psihologici. Factorii predispoziționali de tip trăsătură descriși în termeni de tip psihologic-cognitiv conturează un proces al fenomenului suicidar ce evoluează de la idei suicidare, încercări de suprimare a vieții cu grade diferite de letalitate și intenționalitate și, în final, suicidul realizat.

Primul tip de trăsătură este reprezentat de hipersensibilitatea vis-à-vis de stimuli ce semnalizează statutul de „învinș”, grație unei selectivități crescute a atenției. Substratul biologic al acestei trăsături este hiperactivarea axei HHC (van Heeringen et al. 2000), creșterea noradrenalinei, precum și scăderea transmisiei serotoninergice mediate de sistemul receptoral 5-HT1A de la nivel fronto-temporo-hipocampal.

A doua trăsătură psihologică asociată comportamentului suicidar este percepția individului că nu există scăpare dintr-o situație psihosocială potrivnică. Această situație se explică prin existența unei deficiențe în rezolvarea de probleme, aptitudine ce se asociază cu deficiența memoriei autobiografice – incapacitatea de a găsi soluții de rezolvare a unor probleme interpersonale în ceea ce privește modificarea răspunsurilor automate inconștiente constituite ale memoriei procedurale (Sidley et al. 1997). Biologic, la baza acestei trăsături se află cortexul prefrontal și hipocampusul, mediația fiind glutamatergică, respectiv GABA-ergică.

A treia trăsătură este reprezentată de percepția lipsei posibilității de salvare din situații psihosociale adverse, ce se transpune într-o anticipare excesiv negativă a evenimentelor viitoare ce echivalează cu sentimentul de deznădejde. Acest fapt se măsoară neuropsihologic prin fluenta verbală scăzută în generarea evenimentelor pozitive (Audenaert et al. 2002). Din punct de vedere neurobiologic, subiacent acestei percepții, se află cortexul dorsal prefrontal, a cărei mediație este asigurată de transmisia serotoninergică, prin intermediul sistemului receptoral 5-HT2A responsabilă de apariția anxietății. Dar, în același timp, scăderea transmisiei serotoninergice de la acest nivel conduce la creșterea transmisiei dopaminergice și dezinhibiție comportamentală – impulsivitate, agresivitate.

Sporirea cunoștințelor în planul patogeniei comportamentului suicidal trebuie să își aducă aportul la elaborarea de strategii terapeutice moderne ce iau în calcul atât factorii stresanți, cât și factorii predispozanți atât din punct de vedere psihofarmacologic, cât și psihoterapeutic, strategii apte de a influența prognosticul acestui fenomen complex, de largă răspândire.

BIBLIOGRAFIE:

1. Asberg M., Nordstrom P & Traskman Bendz L. *Cerebrospinal fluids studies in suicide. An overview.* Ann NY Acad Sci 487, 243-255, 1986.
2. Samuelsson M., Nordstrom P. & Asberg M. (2006). *Suicide intent and hopelessness in the prediction of early suicide in male high risk suicide attempters.* Acta Psychiatrica Scandinavica, 113, 44-47.
3. Mann J.J. & Malone K.M. *Cerebrospinal fluid amines and higher lethality suicide attempts in depressed inpatients.* Biol Psychiatry 41, 162-171, 1997.
4. Mann J.J., Arango V., Marzuk P.M., Theccanat S. & Reis D.J. *Evidence for the 5-HT hypothesis of suicide. A review of postmortem studies.* Br J Psychiatry Suppl 7-14, 1989.
5. Dwivedi Y. et al. *mRNA expression of selective α subunits of G proteins are abnormal in prefrontal cortex of suicide victims.* Neuropsychopharmacology 27, 499-517, 2002.
6. Mann J.J. & Arango V., in *Suicide: An unnecessary death* (ed. Wasserman D.), 29-34, 2001.
7. Austin M.C., Whitehead R.E., Edgar C.L., Janosky J.E., Lewis D.A. *Localized decrease in serotonin transporter-immunoreactive axons in the prefrontal cortex of depressed subjects committing suicide.* Neuroscience, 114, 807-815, 2002.
8. Walther D.J. et al. *Synthesis of serotonin by a tryptophan hydroxylase isoform.* Science 299, 2003.
9. Ono H. et al. *Tryptophan hydroxylase immunoreactivity is altered by the genetic variation in postmortem brain samples of both suicide victims and controls.* Mol Psychiatry, 127-1132, 2002
10. Manuck S.B. et al. *Agression and anger related traits associated with polymorphism of the tryptophan hydroxylase gene.* Biol Psychiatry 45, 603-614, 1999.
11. Gorwood P., Batel P., Ades J., Hamon M. & Boni C. *Serotonin transporter gene polymorphism, alcoholism and suicidal behavioral.* Biol Psychiatry 48, 259-264, 2000.
12. Du L. et al. *Frequency of long allele in serotonin transporter gene is increased in depressed suicide victims.* Biol Psychiatry 46, 191-201, 1999.
13. Mann J.J., Underwood M.D. & Arango V. *Biology of Schizophrenia and Affective disease* (ed. Watson S.J.), 197-220, 1996.
14. Mann and Currier. *A review of prospective studies of biologic predictors of suicidal behavior in mood disorders.* Arch Suicide res, 11(1):3-6, 2007.
15. Ordway G.A., Widdowson P.S., Smith K.S. & Halaris A. *Agonist binding to A2 adrenoceptors is elevated in the locus caeruleus from victims of suicide.* J Neurochem 63, 617-624, 1997.
16. Biegon A. & Fieldust S. *Reduced tyrosine hydroxylase immunoreactivity in locus caeruleus of suicide victims.* Synapse 10, 79-82, 1992.
17. Arango V., Ernsberger P., Sved A.F. & Mann J.J. *Quantitative autoradiography of A1 and A2 adrenergic receptors in the cerebral cortex of controls and suicide victims.* Brain Res 630, 271-282, 1993
18. Mann J.J., Waternaux C., Haas G.L., Malone K.M. *Toward a clinical model of suicidal behavior in psychiatric patients.* Am J Psychiatry 1999;156:181-9.
19. Shaffer D. et al. *Psychiatric diagnostic in child and adolescent suicide.* Arch Gen. Psychiatry 53, 339-348, 1996.
20. Jamison K.R. *Suicide and bipolar disorders.* Ann NY Acad Sci 487, 301-315, 1986
21. Johns C.A., Stanley M. & Stanley B. *Suicide in schizophrenia.* Ann NY Acad Sci 487, 294-300, 1986.
22. Murphy G.E., Wetzel R.D., Robins E. & Mc Evoy L. *Multiple risk factors predict suicide in alcoholism.* Arch Gen. Psychiatry 49, 459-463, 1992.
23. Frances A., Fyer M. & Clarkin J. *Personality and suicide.* Ann NY Sci 487, 281-293, 1986.
24. Roy A. *Family history of suicide.* Arch Gen Psychiatry 40, 971-974, 1993.
25. Statham D.J. et al. *Suicidal behavioral: an epidemiological and genetic study.* Psychol Med 28, 839-855, 1998.
26. Brent D.A. et al. *Familial pathways to early onset suicide attempt: risk for suicidal behavior in offspring of mood disordered suicide attempters.* Arch Gen Psychiatry 59, 801-807, 2002.
27. Heim C. & Nemeroff C.B. *The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies.* Biol Psychiatry 49, 1023-1039, 2001.
28. Bechara, A., Damasio, A.R., Damasio, H. & Anderson, S.W. *Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex.* Cognition 50, 7-15 (1994).
29. Davidson, R.J., Putnam, K.M. & Larson, C.L. *Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation — a possible prelude to violence.* Science 289, 591-594 (2000).

30. Van Heeringen C. *Understanding suicidal behaviour: the suicidal process approach to research, treatment and prevention*. Chichester (UK): Wiley; 2001.
31. Van Heeringen C., Audenaert K., Van de Wiele L., Verstraeten A. *Cortisol in violent suicide attempters: association with monoamines and personality*. J Affect Disord 2000;60:181–9.
32. Sidley, G.L., Whitaker, K., Calam, R.M., & Wells, A. (1997). *The relationship between problem-solving and autobiographical memory in parasuicide patients*. Behavioural and Cognitive Psychotherapy, 25, 195-202.
33. Audenaert K., Van Laere K., Dumont F., Slegers G., Mertens J., Van Heeringen C., and others. *Decreased frontal serotonin 5-HT_{2a} receptor binding index in deliberate self-harm patients*. Eur J Nucl Med 2001;28:175–82.

L. DUICĂ, medic, Spitalul de Psihiatrie „Gheorghe Preda“ Sibiu

R. TALĂU, medic, Spitalul de Psihiatrie „Gheorghe Preda“ Sibiu

D. NICOARĂ, medic, Spitalul de Psihiatrie „Gheorghe Preda“ Sibiu

Gh. TALĂU, Prof. dr., Spitalul de Psihiatrie „Gheorghe Preda“ Sibiu

V. CHIRIȚĂ – Profesor consultant, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa“ Iași