Biologiske faktorer ved suicidal atferd

Ved Lars Mehlum

Mange årsaksfaktorer har betydning ved suicidal atferd - både biologiske, psykologiske og sosiale forhold – og ofte i et komplekst samspill. I denne artikkelen skal vi fokusere på noen av de viktigste resultatene fra senere års biologisk selvmordsforskning.

Resultater fra mange såkalte psykologiske autopsi-studier har understreket hvilken stor betydning psykiske lidelser spiller i utvikling av selvmordsrisiko. Forskningen viser at det i mer enn 90 % av alle selvmord kan påvises psykisk lidelse (se bl.a. oversikt av Isometsä 2001). Samtidig vet vi at flertallet av alle dem som har en alvorlig psykisk lidelse, aldri gjør noe forsøk på å ta sitt eget liv. Psykisk lidelse kan altså trolig anses som en noe nær nødvendig, men ikke tilstrekkelig betingelse for selvmord. Etter de psykologiske autopsi-studiene har en nyere generasjon av studier basert på kasus-kontroll-design gitt mye verdifull informasjon om hvilke risikofaktorer som, i tillegg til psykisk lidelse, spiller inn ved selvmord. Også grunnforskningen har fokusert på spørsmålet om hvorfor noen mennesker med psykisk lidelse ender opp i selvmord og andre ikke. Man har etter hvert avdekket sammenheng med en rekke biologiske faktorer. I denne artikkelen skal vi ta et lite overblikk over kunnskapsstatus på dette feltet.

Serotonin og selvmord

På jakt etter det biologiske grunnlaget for depresjon ble man allerede på 1960-tallet klar over at serotonin på ett eller annet vis måtte være knyttet til selvmordsrisiko. I hjernene til pasienter som var døde ved selvmord, fant man unormalt lave konsentrasjoner av 5-hydroxy-indoleddisyre (5-HIAA). 5-HIAA er det viktigste nedbrytningsproduktet i hjernens omsetning av serotonin (5-hydroxytryptamin) som er et viktig signalstoff i nervebaner som regulerer emosjoner som angst, tristhet og aggresjon. Selv om depresjon stod i fokus for disse studiene, fant man at bare om lag halvparten av de avdøde pasientene virkelig hadde hatt klinisk depresjon. I resten av tilfellene dreide det seg blant annet om schizofreni, personlighetsforstyrrelser og alkoholisme. I 1970 påviste van Praag og medarbeidere at unormalt lav konsentrasjon av 5-HIAA ikke så ut til å være knyttet til noen spesifikk psykisk lidelse, men snarere til

spesifikke psykiske dysfunksjoner slik som forstyrrelse i reguleringen av angst og aggresjon. Fra ca 1970 og utover viste en rekke studier at også blant levende pasienter som hadde gjort alvorlige selvmordsforsøk, var det en klar tendens til unormalt lave konsentrasjoner av 5-HIAA, denne gangen målt i spinalvæsken (CSF). Sammenhengen mellom lave nivåer av CSF 5-HIAA og en forstyrret regulering av aggresjon er påvist både når det gjelder innadrettet og utadrettet aggresjon – både i grupper av suicidale personer (Åsberg et al. 1976) og individer som har vist betydelig tendens til voldelig atferd (Linnoila et al. 1983).

Studier har vist at forstyrrelsene i CSF 5-HIAA ikke er knyttet til sykdomsfase, men er vedvarende og kan påvises uavhengig av om den suicidale atferden inntraff nylig eller for flere år tilbake – altså at det dreier seg om et biologisk trekk eller hva vi kunne kalle en markør. Etter hvert som man har funnet holdepunkter for at denne markøren, lav CSF 5-HIAA, medfører økt risiko for fremtidig suicidal atferd, har man også festet stadig større forhåpninger til at disse nye kunnskapene kan få klinisk nytteverdi. Blant annet har Nordström et al. (1994) vist at selvmordsforsøkere som hadde lave CSF 5-HIAA verdier ved tidspunktet for innleggelse, hadde en økt risiko for gjentatte selvmordsforsøk året etter utskrivning. Det er interessant og klinisk betydningsfullt at CSF 5-HIAA konsentrasjonen ikke er korrelert med depresjonsgrad, men bare med selvmordsrisiko. Jo lavere CSF 5-HIAA er, desto mer letal viser den suicidale atferden seg å være i undersøkte pasientgrupper (Mann et al. 2001). Disse sammenhengene innebærer muligheter for at vi i fremtiden kan oppnå større effektivitet i vurderingen av selvmordsrisiko i forhold til dagens situasjon hvor vi sliter med balansen mellom sensitivitet og spesifisitet. I klinisk praksis handler dette om at vi strever for å identifisere flest mulig pasienter som er risikoutsatt for selvmord (sensitivitet) uten samtidig

å favne altfor mange ikke-suicidale pasienter (spesifisitet). Pasienter som har det biologiske trekket som medfører vansker med regulering av affekter, burde ideelt sett tilbys forebyggende behandling som hevet deres terskel for å reagere impulsivt suicidalt eller aggressivt.

Målinger av CSF 5-HIAA konsentrasjoner krever spinalpunksjon, og slike invasive metoder er det ikke nødvendigvis så enkelt å benytte i vanlig klinisk praksis. Man har derfor vært på jakt etter alternative kilder til tilsvarende informasjon. En slik kilde til informasjon om serotoninsystemet er målinger av prolaktin i blodbanen etter at man har gitt medikamenter som fenfluramin som utløser serotoninfrisetting i hjernen. Studier har vist at pasienter som tidligere har gjort selvmordsforsøk, har en redusert prolaktinrespons på fenfluramin (O'Keane et al. 1991).

I løpet av de senere år har forskningen knyttet til sammenhengen mellom serotonin og suicidalitet ekspandert, og vi vet nå at det ikke bare er nedbrytningen av serotonin som er forstyrret hos mange av de pasientene som strever med å kontrollere aggressive og suicidale impulser. Også serotoninreseptorfunksjonen ser ut til å være forstyrret, særlig de såkalte 5-HT_{1a} og 5-HT_{2c} systemene. Men trolig gjelder det samme for disse forstyrrelsene som for forstyrrelsene i serotonin-metabolismen, at de er knyttet til endringer i psykologiske funksjoner, slik som regulering

av angst og aggresjon, og ikke til spesifikke diagnoser. Man har også forsket på den anatomiske lokalisering av forstyrrelsene. Flere undersøkelser tyder på at disse befinner seg i den ventrale prefrontale cortex.

Kolesterol og suicidalitet

Forskning har vist at et lavt kolesterolnivå (enten det er naturlig forekommende eller klinisk senket) henger sammen med økt tendens til selvmord og ulykkesdød (Kaplan et al. 1997). Mye tyder på at denne sammenhengen springer ut fra endringer i atferd og stemningsleie som nettopp kan oppstå ved senkning i kolesterolnivået. Gjennom dyreforsøk har man studert endringer i kosthold og påfølgende endringer i atferd og hvilken sammenheng disse kan ha med endringer i biokjemiske prosesser i hjernen. Studiene viser at reduksjoner i kolesterolnivået øker impulsiv og aggressiv atferd hos forsøksdyrene gjennom å påvirke hjernens serotonerge systemer. En hypotese går ut på at når tilgangen på fettholdige næringsmidler kommer under et visst nivå, utløses mer jaktpreget og kompetitiv atferd hos forsøksdyrene – en mekanisme som sikrer større muligheter til overlevelse når det er knapphet på næring. Hva slike studier innebærer for mennesker er fortsatt nokså uvisst, men to mulige lærdommer er: 1) lave verdier av kolesterol kan være en biologisk markør for selvmord og ulykkesdødsfall og 2) å senke kolesterolnivået medikamentelt eller gjennom diett kan muligens ha alvorlige bivirkninger for visse personer under visse omstendigheter (Kaplan et al. 1997).

Stresshormoner og suicidalitet

Et stort antall kliniske studier viser en klar sammenheng mellom belastende livshendelser og suicidal atferd. Det er også en erfaring at jo sterkere belastninger og jo flere områder av livet som er berørt av belastningene og jo lengre belastningen(e) har virket, desto større er risikoen for utvikling av suicidal atferd. Aktivisering av den såkalte hypothalamus hypofyse adrenokortikale akse (HPA aksens) er kroppens sentrale endokrine respons på stress. Også depresjonstilstander utløses ofte av stressbelastning eller belastende livshendelser og ved depresjon ser vi ofte aktivisering av HPA-aksen. Dette har vært obser-

vert på flere måter, blant annet gjennom den såkalte dexamethason suppressjonstesten. I denne testen gis corticosteroidet dexamethason, og man måler deretter cortisol i blodet som under normale forhold skal synke, men ved positiv test ikke synker som tegn på at HPA-aksen er aktivert. Også andre tester vil da kunne vise en aktivert HPA-akse, slik som TRH-test eller ACTH-test (Plotsky et al. 1998). Det ser ut til å være en sammenheng mellom det forhøyede cortisolspeilet i blodbanen under vedvarende stress og de tidligere nevnte forstyrrelsene i 5-HT-reseptorfunksjon. I laboratorieforsøk på rotter er det vist at kronisk uforutsigbart stress medfører høye serumcortisolnivåer og endringer i 5-HT-reseptorfunksjonene. Dersom man på den annen side over tid gir forsøksdyret antidepressiva, forhindres flere av forstyrrelsene i 5-HT reseptorfunksjonen og dessuten reverseres overaktiviteten i HPA-aksen. Selv om dette foreløpig bare er laboratoriefunn, gir det oss visse holdepunkter for forståelsen av det biologiske substratet for sammenhengen mellom stressbelastning, sviktende affekt-kontroll og utvikling av suicidal atferd. Nyere forskning på sammenhengen mellom omsorgssvikt og hjernens utvikling hos barn tyder også på at varige endringer i HPA-aksens funksjon kan ha sitt opphav i kroniske stressbelastninger og svikt i de tidlige leveårene (Glaser 2000).

Genetiske faktorer

Kliniske observasjoner har ofte vist at selvmord kan ha stor opphopning i visse familier. Tvillingstudier har bekreftet disse observasjonene og klart vist at det er en genetisk faktor ved selvmord. Når den ene tvillingen har tatt sitt eget liv, er risikoen langt høyere for at også den andre vil gjøre selvmord (Roy et al. 1991) eller selvmordsforsøk (Roy et al. 1995). For toeggete tvillinger er risikoen mer en doblet sammenliknet med den generelle befolkning, og når det dreier seg om eneggete tvillinger (som jo har identisk arvemateriale) er risikoen ellevedoblet (McGuffin et al. 2001). Disse funnene holder seg statistisk signifikante selv om man korrigerer for tilstedeværelsen av psykisk lidelse (Wender et al. 1986, Fu et al. 2002). Det er altså ikke bare gjennom psykisk lidelse

at den økte tilbøyeligheten til suicidal atferd arves, men også uavhengig av denne.

Den genetiske overføringen av selvmordsrisiko involverer høyst sannsynlig mange gener. Flere mulige gener er allerede studert, særlig dem som er involvert i serotonin-omsetningen og den serotonerge transmisjon (Evans et al. 2000). Man har blant annet påvist såkalt polymorfisme i genet for enzymet tryptofan hydroksylase som har sterk påvirkning på produksjonsraten av serotonin (Nielsen et al. 1994).

For tiden pågår det en intens molekylærgenetisk forskning (altså på det enkelte gen og de proteiner som dette genet koder for) på det suicidologiske fagfelt i likhet med de fleste andre områder i medisinen. Den funksjonelle genomforskningen (der man studerer mange geners funksjonelle samspill) vil trolig gi oss betydelig større innsikt i hvilke biokjemiske prosesser som er forstyrret ved en rekke former for suicidalitet og hvordan selvmordsrisiko kan overføres biologisk. Dette vil være et meget verdifullt supplement til vår allerede omfattende kunnskap om den sentrale betydningen av miljømessige faktorer både tidlig og senere i livet.

Lars Mehlum er psykiater og professor i suicidologi ved Univ. i Oslo. Han er leder for SSFF og er bredt engasjert i en rekke forsknings- og forebyggingsprosjekter. Han har publisert flere lærebøker, samt en rekke vitenskapelige artikler.

Litteratur

- Evans J, Reeves B, Platt H, Leibenau A, Goldman D, Jefferson K, Nutt D. **Impulsiveness, serotonin genes and repetition of deliberate self-harm (DSH).** Psychol Med 2000; 30: 1327-34.
- Fu Q, Heath AC, Bucholz KK, Nelson EC, Glowinski AL, Goldberg J, Lyons MJ, Tsuang MT, Jacob T, True MR, Eisen SA. **A twin study of genetic and environmental influences on suicidality in men.** Psychol Med 2002; 32: 11-24.

(Forts. s. 17)

Tverrfaglighet er ønskelig

For egen del vil jeg si at i utarbeidelsen av kurskonseptet ligger det som en viktig, men ikke absolutt nødvendig premiss at kurset skal være tverrfaglig sammensatt. Optimale læringsbetingelser oppnås når deltakerne representerer ulike befolkningsgrupper og kulturer. Fra en kursleder med noe erfaring er det fristende å legge til at det i møtet mellom forskjellige yrkeskulturer ofte oppstår spennende utfordringer som også bidrar til å bryte ned barrierene og revirtenkningen gruppene i mellom. Som et eks. på dette kan jeg vise til at politifolk ofte fremstår som svært handlingsorienterte i møtet med selvmordstruede mennesker. For mange kursdeltakere er dette en positiv overraskelse og bidrar til å øke læringsutbyttet for alle. Førstehjelp ved selvmordsfare dreier seg nettopp om å intervensere raskt slik at liv ikke går tapt. Det er for øvrig et prinsipp som gjelder all førstehjelp. Selvmordsatferd representerer ingen unntak fra denne regelen.

(Dag Willy Tallaksen er undervisningskonsulent ved SSFF.)

Forts. fra s. 12 (– Mehlum)

Glaser D. **Child abuse and neglect and the brain – a review.** J Child Psychol Psychiatry 2000; 41(8): 1076.

Isometsä ET. **Psychological autopsy studies – a review.** Eur Psychiatry 2001;16 (7): 379-85.

Kaplan JR, Muldoon MF, Manuck SB, Mann JJ. **Assessing the observed relationship between low cholesterol and violence-related mortality. Implications for suicide risk.** Ann NY Acad Sci 1997; 29 (836): 57-80.

Linnoila M, Virkkunen M, Scheinin M, Nuutila A, Rimon R, Goodwin FK. **Low cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid concentrations differentiates impulsive from non-impulsive violent behavior.** Life Sciences 1983; 33(26): 2609-14.

Lopez JF, Vazquez DM, Chalmers DT, Watson SJ. **Regulation of 5-HT receptors and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Implications for the neurobiology of suicide.** Ann N Y Acad Sci 1997; 29(836): 106-34.

Mann JJ, Arango V. **Neurobiology of suicidal behavior. I: Wasserman D (ed). Suicide – an unnecessary death.** London: Dunitz, 2001.

McGuffin P, Marusic A, Farmer A. **What can psychiatric genetics offer suicidology?** Crisis 2001; 22(2): 61-5.

Nielsen D, Goldman D, Virkkunen M, Tokola R, Rawlings R, Linnoila M. **Suicidality and 5-hydro-**

xyindoleacetic acid concentration associated with a tryptophan hydroxylase polymorphism. Arch Gen Psychiatry 1994; 51: 34-8.

Nordström P, Samuelsson M, Åsberg M, Träskman-Bendz L, Åberg-Wistedt A, Nordin C, Bertilsson L. **CSF 5-HIAA predicts suicide risk after attempted suicide.** Suicide & Life-threatening Behav 1994; 24: 1-9.

O'Keane V, Dinan TG. **Prolactin and cortisol responses to D-fenfluramin in major depression: evidence for diminished responsivity of central serotonergic function.** Am J Psychiatry 1991; 148: 1009-15.

Plotsky PM, Owens MJ, Nemeroff CB. **Psychoneuroendocrinology of depression. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis.** Psychiatr Clin North Am. 1998; 21(2): 293-307.

Roy A, Segal N, Centerwall D, Robinette D. **Suicide in twins.** Arch Gen Psychiatry 1991; 48: 29-32.

Roy A, Segal N, Sarchiapone M. **Attempted suicide among living cotwins of twin suicide victims.** Am J Psychiatr 1995; 152: 1075-6.

Van Praag HM, Korf J, Puite J. **5-hydroxyindoleacetic acid levels in the cerebrospinal fluid of depressive patients treated with probenecid.** Nature 1970; 225: 1259-60.

Wender P, Kety S, Rosenthal D, Schulsinger F, Ortmann J, Lunde I. **Psychiatric disorders in the biological and adoptive families of adopted individuals with affective disorders.** Arch Gen Psychiatry 1986; 43: 923-9.

Åsberg M, Träskman L, Thorén P. **5-HIAA in the cerebrospinal fluid: A biochemical suicide predictor.** Arch Gen Psychiatry 1976; 33: 1193-7.

Forts. fra s. 10 (– Miller og Hartstein)

Shaffer D, Gould M & Hicks R. **Worsening suicide rate in black teenagers.** American Journal of Psychiatry 1994; 151: 1810-1812.

Shaffer D & Hicks R. **The epidemiology of child and adolescent suicide.** In B.Pless (Ed.), The Epidemiology of Childhood Disorders. New York: Oxford University Press, 1993.

Spirito A, Brown L, Overholser J & Fritz G. **Attempted suicide in adolescence: A review and critique of the literature.** Clinical Psychology Review 1989; 9: 335-363.

Sunseri PA. **Preliminary outcomes on the use of Dialectical Behavior Therapy to reduce hospitalization among adolescents in residential care.** In press. 1-26. (2002)

Tondo L & Baldessarini RJ. **Suicide: An overview.** Psychiatry Clinical Management 2001; 3: 1-36.

Trautman P, Stewart N & Morishima A. **Are adolescent suicide attempters non-compliant with outpatient care?** Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 1993; 32: 89-94.

Wood A, Trainor G, Rothwell J, Moore A & Harrington R. **Randomized trial of group therapy for repeated deliberate self-harm in adolescents.** Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 2001; 40: 1246-1253.

Forts. fra s. 15 (– Gjertsen)

Simpura J, Levin BM. **Demystifying Russian drinking. An introduction.** In: Simpura J & Levin BM (eds). Demystifying Russian Drinking. Comparative Studies from the 1990s. STAKES, Research Report 85. Helsinki, 1997.

Thelle DS. **Dødelighetsutviklingen i Russland.** Tidsskr Nor Lægeforen 1999; 119: 1482-4.

U.S. Census Bureau, International Programs Center. **Census dates for countries and areas of the world: 1945 to 2004.** Last revised 15 Aug 2001. <http://www.census.gov/ipc/www/cendates/>

Anneberg, Inger

Sorgen ved selvmord: en bog til de efterladte.

København: Høst & Søn, 2002.

- 373 s.

ISBN 87-14-29766-3

"Denne bog er skrevet med ét formål: At give mæle til mennesker, der ofte bliver mødt med tavshed." Slik åpner Anneberg sin bok der hun har intervjuet mange mennesker som har opplevd at en som stod dem nær, døde ved selvmord. Barn og voksne forteller om sine erfaringer og overlevelsesstrategier. Fagfolk er også intervjuet.