

Suïcidale hersenen

Structurele en functionele hersenbeeldvorming bij suïcidaal gedrag

Stijn Bijttebier en Kees van Heeringen

Eenheid voor Zelfmoordonderzoek

Universiteit Gent

Inleiding

Suïcidaal gedrag is het gevolg van de interactie tussen ingrijpende levensgebeurtenissen en een voorbeschiktheid of kwetsbaarheid (1). In toenemende mate wordt duidelijk dat neuropsychologische veranderingen uiting kunnen zijn van deze kwetsbaarheid. Met behulp van functionele en structurele beeldvorming van de hersenen kan nu ook de neuroanatomische en neurobiologische basis van deze kwetsbaarheid in beeld worden gebracht. De laatste jaren is inderdaad een toenemend aantal studies gepubliceerd, waarin door middel van functionele en structurele beeldvorming van de hersenen onderzoek wordt verricht naar de kenmerken van suïcidale hersenen. In dit artikel worden de bevindingen uit deze onderzoeken besproken, waarop aansluitend wordt ingegaan op het belang voor de preventie van suïcide.

Structurele beeldvorming en suïcide

Tabel 1 geeft een overzicht van de resultaten van studies van de hersenen van suïcidepogers, gebruik makend van structurele beeldvorming.

Tabel 1. Structurele kenmerken van de suïcidale hersenen – hoofdbevindingen van hersenbeeldvorming bij suïcidepogers.

Studie	Design^a	Resultaten^b
(2)	MRI	Suïcidepogers: Kleiner OFC grijze stof volume (bilateraal) en groter volume van de amygdala (rechts)
(3)	MRI	Reductie van grijze stof dichtheid in de superieur temporale lob (links) en de OFC (links) in patiënten die een suïcidepoging ondernamen
(4)	MRI	Significant grotere inferieur frontale witte stof volumes (bilateraal) bij patiënten die een suïcidepoging ondernamen. Bijkomende correlatie tussen huidige zelf-agressie (voorbij 6 maanden) en witte stof volume
(5)	MRI	Significant meer SCH en PVH bij patiënten die een suïcidepoging ondernomen hadden

(6)	MRI	Verhoogde prevalentie suïcidepogingen bij unipolair depressieve patiënten met witte stof hyperintensiteiten
(7)	MRI	Significante stijging in prevalentie van PVH (niet DWSH) bij patiënten die een suïcidepoging ondernomen hadden
(8)	MRI	Significant gestegen prevalentie (x 4.7) van WSH bij de suïcidepogers
(9)	MRI	Patiënten die een suïcidepoging ondernamen, hadden meer kans op een groter aantal PVH. De aanwezigheid van PVH maakt het risico op suïcidaal gedrag 8x groter

^aDesign

MRI = Magnetic Resonance Imaging;

^bResultaten

DWSH = diepe witte stof hyperintensiteiten; OFC = Orbito-frontale cortex; PVH = periventriculaire witte stof hyperintensiteiten; SCH = subcorticale grijze stof hyperintensiteiten; WSH = witte stof hyperintensiteiten

Verschillende studies tonen een relatief verkleinde OFC (orbitofrontale cortex) bij suïcidepogers, waarbij aanvullend in één studie tevens vergrote amygdala worden aangetroffen (2-4).

Naast de studies die zich hoofdzakelijk richten op de volumetrische aspecten van de hersenen, richt een aantal studies zich op de aanwezigheid van hyperintensiteiten in hersenstructuren (tabel 1). Deze studies tonen een associatie tussen witte stof hyperintensiteiten en suïcidaal gedrag bij (jong-) volwassenen (6, 8). Tevens komen limbische grijze stof hyperintensiteiten vaker voor wanneer een voorgeschiedenis van suïcidepogingen aanwezig is (5, 7, 9).

Functionele beeldvorming en suïcide

Verschillende studies tonen functionele veranderingen ter hoogte van het centraal zenuwstelsel, zoals aangegeven in tabel 2.

Tabel 2. Functionele kenmerken van de suïcidale hersenen – hoofdbevindingen van hersenbeeldvorming bij suïcidepogers.

Studie	Design ^a	Resultaten ^b
(10)	SPET	Significante vermindering in de frontale 5- HT _{2A} binding index (bilateraal) in patiënten die een suïcidepoging ondernamen
(11)	SPECT	Afgestompte perfusie in linker inferieure PFC (categorie-vloeiendheidstaak), bilaterale gyrus temporalis medius (letter-vloeiendheidstaak) en de ACC (letter-vloeiendheids- en categorie-vloeiendheidstaak)
(12)	SPECT	Suïcidepogers: Vermindering BP in de prefrontale 5-HT _{2A} receptoren
(13)	SPECT	Suïcidepogers vertonen een significante correlatie tussen 5-HTT BP (volledige hersenen) en impulsiviteit rechts inferieur frontaal, bilateraal temporaal, thalamisch, basale ganglia (bilateraal) en links cerebellair. Deze patiënten vertonen ook een significant negatieve correlatie tussen DAT BP (volledige hersenen) en mentale energie in de bilaterale basale ganglia regio's
(14)	SPECT	Suïcidepogers, vergeleken met patiënten die geen poging ondernamen, hadden een hoger rCBF in rust in de rechter insulaire cortex, dorsale AC gyrus en inferieur pariëtale lob, naast perfusie tekorten in de linker frontale lob, de rechter thalamus en een gedeelte van de rechter mediaal temporale lob tijdens concentratie. Gebieden met hoge rCBF worden opgemerkt in de rechter ACC en linker cerebellum. Suïcidepogers hadden algemeen lagere rCBF in rust dan gezonde proefpersonen
(15)	SPECT	1. Hoger niveau mentale pijn geassocieerd met toegenomen suïciderisico 2. Depressieve patiënten met ernstige mentale pijn hadden een verhoogde rCBF in de rechter occipitale cortex, de linker inferieur temporale gyrus, de rechter dorsolaterale PFC en de rechter inferieur frontale gyrus, naast een verlaagde rCBF in de linker

		medulla
(16)	PET	rCMR glucose opname in PFC, ACC en superieur frontale gyri is geassocieerd met hoge dodelijkheid van de suïcidepoging; lagere ventromediale prefrontale activiteit is geassocieerd met lagere impulsiviteit, hogere suïcidale intentie en hogere dodelijkheid van suïcidepoging; rCMR glucose opname in de rechter midcingulate en superieur frontale gyri correleren negatief met executieve functies, geheugen en aandacht, en positief met taalvloeïendheid
(17)	PET	Suïcidepogers die een hoog-dodelijke poging ondernamen, hebben een significante reductie in serotonine synthese in de OFC en ventromediale PFC (BA 11). Bijkomend is er een stijging in de rechter paracentrale lob, de linker thalamus, de linker mediale occipitale cortex en de hippocampale gyrus
(18)	fMRI	<p>1. Prototypische gezichten: Patiënten met suïcidaal gedrag hebben meer activatie in de rechter laterale OFC en lagere activatie in de rechter superieur frontale gyrus in reactie op boze (versus neutrale) gezichten</p> <p>2. Milde gezichten: Patiënten met suïcidaal gedrag hebben meer activatie in de rechter ACC en het rechter cerebellum bij mild vrolijke versus neutrale gezichten</p> <p>3. Neutrale gezichten: Gezonde proefpersonen, vergeleken met patiënten, hebben een grotere activatie in het rechter cerebellum bij neutrale gezichten versus fixatie baseline</p>
(19)	fMRI	<p>1. Significant slechtere besluitvorming bij suïcidepogers, vergeleken met gezonde subjecten en patiënten zonder een geschiedenis van suïcidepogingen</p> <p>2. Suïcidepogers, in vergelijking met patiënten zonder een geschiedenis van suïcidepogingen, hebben een verminderde activatie tijdens riskante versus veilige keuzes in de linker laterale OFC (BA47) en linker occipitale cortex (BA19)</p>

^aDesign

fMRI = functional Magnetic Resonance Imaging; PET = Positron Emission Tomography; SPECT = Single Photon Emission Computed Tomography; SPET = Single Photon Emission Tomography; α [¹¹C]MTrp = α -[¹¹C]methyl-L-tryptophan

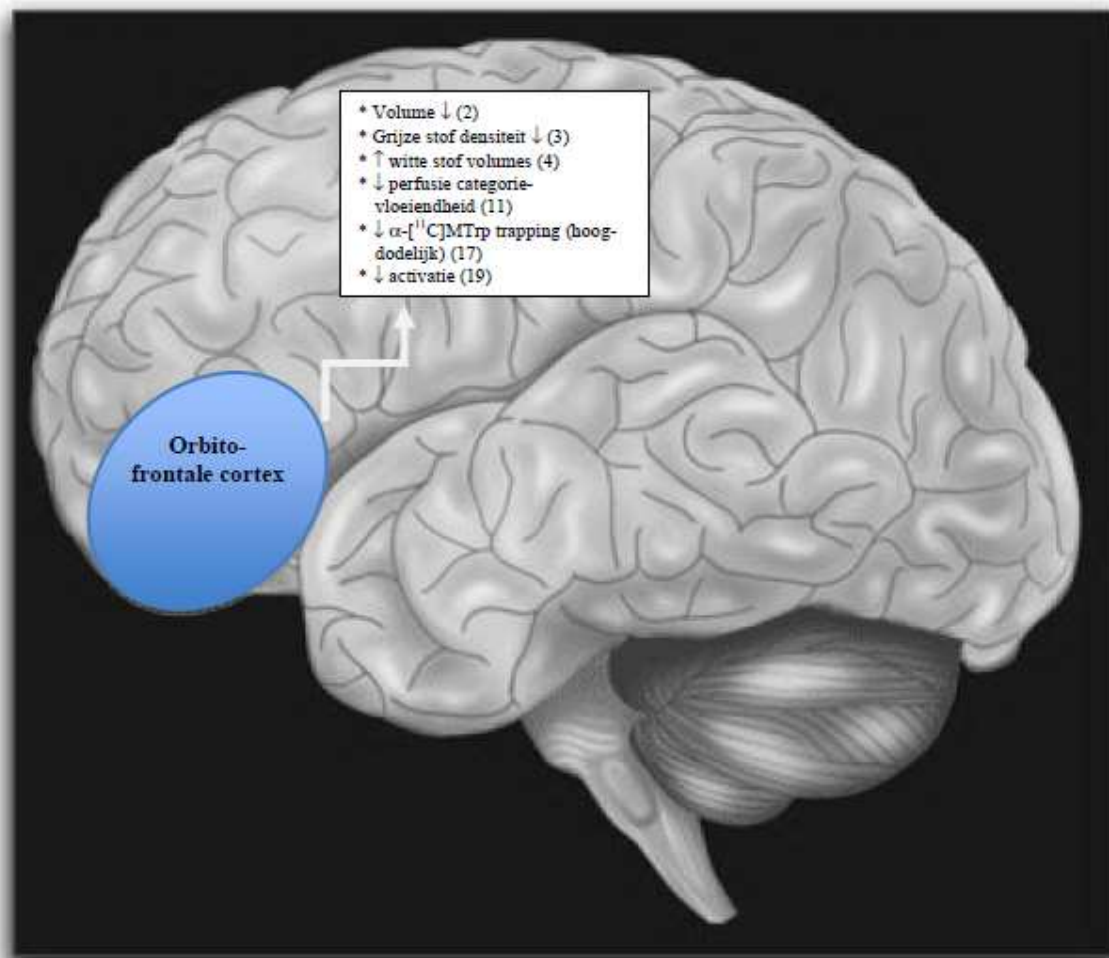
^bResultaten

5-HT = Serotonine; 5-HT₂ = Serotonine-₂; 5-HT_{2A} = Serotonine-_{2A}; 5-HTT = Serotonine transporter; ACC = Anterior cingulate cortex; BA = Brodmann area; BP: binding potentieel; DAT = Dopamine transporter; PFC = Prefrontale cortex; rCBF = regional Cerebral Blood Flow; rCMR = regional Cerebral Glucose Metabolism

Specifiek lijken de OFC en de DLPFC (dorsolaterale prefrontale cortex) betrokken, met algemeen een verminderde perfusie en activatie, naast wijzigingen in de serotoninehuishouding (10-13, 16-19). Anderzijds is ernstige emotionele pijn, als risicofactor voor suïcidaal gedrag, geassocieerd met een verhoogde regionale doorbloeding in de OFC en DLPFC (15). Van specifiek belang voor het toenemend inzicht in de ontwikkeling van suïcidaal gedrag is het onderzoek van Jollant en collega's (18) die, gebruikmakend van fMRI (functional Magnetic Resonance Imaging), aantoonde dat de activatie in de OFC en de DLPFC afwijkend is bij het zien van prototypische gezichten, en met name deze van kwade gezichten. De OFC bleek meer geactiveerd te zijn bij suïcidepogers, terwijl de DLPFC minder activatie vertoonde, wat een wisselwerking tussen beide zou kunnen suggereren. Bijkomend onderzoek van de hand van Jollant et al. (19) toonde een verminderde activatie van de OFC tijdens riskante beslissingen, wat de betrokkenheid van deze regio verder onderschrijft en een brug maakt naar de invloed van processen van besluitvorming op het voorkomen van suïcidaal gedrag.

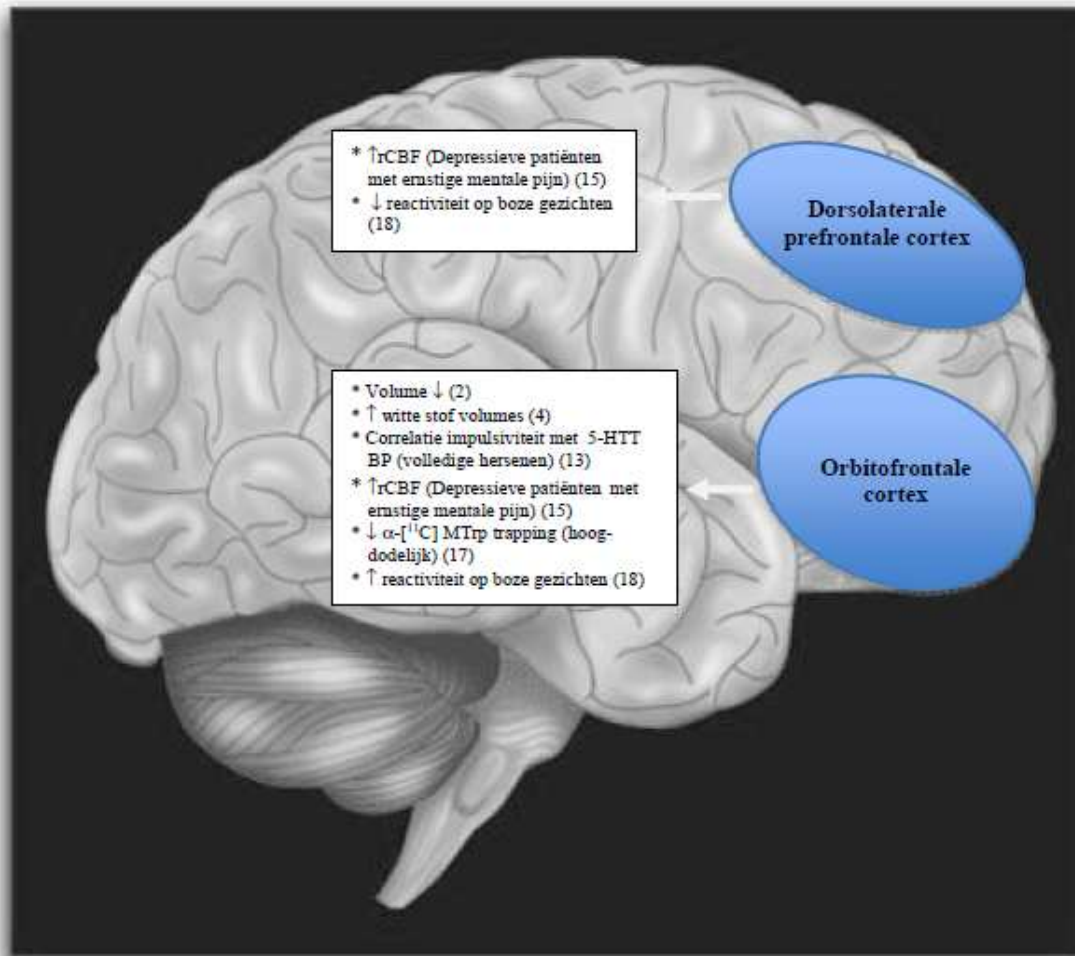
Een neuronale basis van suïcidaal gedrag

Samenvattend wijzen de bevindingen uit beeldvormingsonderzoek op een verandering in de structuur en functie van de OFC en de DLPFC (zie Figuur 1). Deze veranderingen weerspiegelen mogelijk respectievelijk de verhoogde gevoeligheid voor afkeuring en de verminderde probleem-oplossende vaardigheden, die eerder al als kenmerkend voor suïcidepogers werden beschouwd. Een bijkomend gevolg van de betrokkenheid van de OFC lijkt te bestaan uit de meer frequente keuze voor onmiddellijke oplossingen, zoals bijvoorbeeld het verminderen van emotionele pijn, ondanks het feit dat deze keuze op langere termijn voor probelemen zorgt.



Figuur 1. Grafische samenvatting belangrijkste resultaten: Linker hemisfeer.

Afkortingen: ↓ = Daling; ↑ = Stijging; α [¹¹C]MTrp = α -[¹¹C]methyl-L-tryptofaan.



Figuur 2. Grafische samenvatting belangrijkste resultaten: Rechter hemisfeer.

Afkortingen: ↓ = Daling; ↑ = Stijging; α [¹¹C]MTrp = α -[¹¹C]methyl-L-tryptophan; 5-HTT = Serotonine transporter; BP: binding potentieel; rCBF = Regional cerebral blood flow.

Onderzoek buiten het domein van suïcide onderschrijft deze hypothetische interpretatie van de bevindingen. Tanaka en collega's (20, 21) toonden door middel van fMRI aan dat cortico-basale ganglia loops verschillend aangewend worden bij de voorspelling van onmiddellijke en toekomstige beloningen. Hierbij lijkt de OFC betrokken bij de voorspelling van directe beloningen en de DLPFC betrokken bij de toekomstige voorspelling van beloning. Bijkomend lijkt serotonine, waarvan de betrokkenheid bij suïcidaal gedrag sedert decennia bekend is, van belang bij actieselectie door de modulatie van de evaluatie van uitgestelde beloningen (22).

Referenties

- 1) Hawton K, van Heeringen K. Suicide. *Lancet* 2009;373:1372–81.
- 2) Monkul ES, Hatch JP, Nicoletti MA, et al. Fronto-limbic brain structures in suicidal and non-suicidal female patients with major depressive disorder. *Mol Psychiatry* 2007;12:360–6.
- 3) Aguilar EJ, Garcia-Marti G, Marti-Bonmati L, et al. Left orbitofrontal and superior temporal gyrus structural changes associated to suicidal behavior in patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32:1673–6.
- 4) Rüsç N, Spoletini I, Wilke M, et al. Inferior frontal white matter volume and suicidality in schizophrenia. *Psychiatr Res Neuroimaging* 2008;164:206–14.
- 5) Ahearn EP, Jamison KR, Steffens DC, et al. MRI correlates of suicide attempt history in unipolar depression. *Biol Psychiatry* 2001;50:266–70.
- 6) Ehrlich S, Noam GG, Lyoo IK, Kwon BJ, Clark MA, Renshaw PF. White matter hyperintensities and their associations with suicidality in psychiatrically hospitalized children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43:770–6.
- 7) Ehrlich S, Breeze JL, Hesdorffer DC, et al. White matter hyperintensities and their association with suicidality in depressed young adults. *J Affect Disord* 2005;86:281–7.
- 8) Pompili M, Ehrlich S, De Pisa E, et al. White matter hyperintensities and their associations with suicidality in patients with major affective disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2007;257:494–9.
- 9) Pompili M, Innamorati M, Mann JJ, et al. Periventricular white matter hyperintensities as predictors of suicide attempts in bipolar disorders and unipolar depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:1501–7.
- 10) Audenaert K, Van Laere K, Dumont F, et al. Decreased frontal serotonin 5-HT_{2a} receptor binding index in deliberate self-harm patients. *Eur J Nucl Med* 2001;28:175–82.
- 11) Audenaert K, Goethals I, Van Laere K, et al. SPECT neuropsychological activation procedure with the Verbal Fluency Test in attempted suicide patients. *Nucl Med Commun* 2002;23:907–16.
- 12) van Heeringen C, Audenaert K, Van Laere K, et al. Prefrontal 5-HT_{2a} receptor binding index, hopelessness and personality characteristics in attempted suicide. *J Affect Disord* 2003;74:149–58.
- 13) Ryding E, Ahnlide JA, Lindström M, Rosén I, Träskman-Bendz L. Regional brain serotonin and dopamine transporter binding capacity in suicide attempters relate to impulsiveness and mental energy. *Psychiatr Res Neuroimaging* 2006;148:195–203.
- 14) Amen DG, Prunella JR, Fallon JH, Amen B, Hanks C. A comparative analysis of completed suicide using high resolution brain SPECT imaging. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2009;21:430–9.
- 15) van Heeringen K, Van den Abbeele D, Vervaet V, Soenen L, Audenaert K. The functional neuroanatomy of mental pain in depression. *Psychiatry Res* 2010;181:141-4.

- 16) Oquendo MA, Placidi GPA, Malone KM, et al. Positron emission tomography of regional brain metabolic responses to a serotonergic challenge and lethality of suicide attempts in major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:14–22.
- 17) Leyton, M., Paquette, V., Gravel, P., et al. α -[11C]Methyl-L-tryptophan trapping in the orbital and ventral medial prefrontal cortex of suicide attempters. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006;16:220–3.
- 18) Jollant F, Lawrence NS, Giampietro V, et al. Orbitofrontal cortex response to angry faces in men with histories of suicide attempts. *Am J Psychiatry* 2008 ;165:740–8.
- 19) Jollant F, Lawrence NS, Olie E, et al. Decreased activation of lateral orbitofrontal cortex during risky choices under uncertainty is associated with disadvantageous decision-making and suicidal behavior. *NeuroImage* 2010 ;51:1275–81.
- 20) Tanaka SC, Doya K, Okada G, Ueda K, Okamoto Y, Yamawaki S. Different cortico-basal ganglia loops specialize in reward prediction at different time scales. *Adv Neural Inf Process Syst* 2004;16:701–8.
- 21) Tanaka SC, Doya K, Okada G, Ueda K, Okamoto Y, Yamawaki S. Prediction of immediate and future rewards differentially recruits cortico-basal ganglia loops. *Nat Neurosci* 2004;7:887–93.
- 22) Schweighofer N, Tanaka SC, Doya K. Serotonin and the evaluation of future rewards—theory, experiments, and possible neural mechanisms. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1104:289–300.