

## Neurobiological basis of suicide

### Neurobiologiczne podłoże samobójstwa

Joanna M. Pawlak, Sebastian Dziuda, Przemysław Zakowicz, Joanna Hauser

#### ABSTRACT

The etiopathogenesis of suicide is the subject of investigation from the point of view of psychology, philosophy, sociology and medicine. Suicide is a particularly important aspect in the course and treatment of affective disorders. Selected statistical data was taken from the websites of the World Health Organization WHO and the Police. The authors reviewed the psychiatric literature on the neurobiological aspects of suicidal behavior. We included English original papers, reviews, and search of

reference lists, without the time limits of publication. To better present the biological mechanisms involved in the control of suicidal behavior, studies based on both clinical data and animal models were taken into account. Animal models play an important role in explaining the mechanisms of stress response and the development of depressive symptoms, allowing to track of the interaction of genetic and environmental factors. Genetic research (twin studies, studies of candidate genes and genome-wide association studies GWAS), neurochemical (neurotransmitter metabolites, receptors, transporters and protein expression in peripheral blood), neuropsychological (impulsivity and decision-making strategies), neuroimaging (structural and functional imaging studies) and psychopharmacological results for the biological basis of suicide were described.



Received 29.03.2018

Accepted 19.05.2018

#### AFFILIATION / AFILIACJA

Zakład Genetyki w Psychiatrii

#### KEYWORDS

- suicide
- neurobiology
- genes

#### SŁOWA KLUCZOWE

- samobójstwo
- neurobiologia
- geny

#### CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Joanna Maria Pawlak  
Zakład Genetyki w Psychiatrii  
ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań, Poland  
email: [joanna.pawlak@gmail.com](mailto:joanna.pawlak@gmail.com)

#### STRESZCZENIE

Etiopatogeneza samobójstwa jest przedmiotem dociekań z punktu widzenia psychologii, filozofii, socjologii i medycyny. Stanowi ono szczególnie ważny aspekt przebiegu i leczenia zaburzeń afektywnych. Wybrane dane statystyczne zaczerpnięto ze stron internetowych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) oraz Policji. Autorzy dokonali przeglądu piśmiennictwa psychiatrycznego dotyczącego neurobiologicznych aspektów zachowań samobójczych. Wybór prac uwzględniał anglojęzyczne prace oryginalne, prace poglądowe oraz przeszukiwanie list referencji, bez ograniczeń czasowych publikacji. W celu

bliższego przedstawienia mechanizmów biologicznych zaangażowanych w kontrolę zachowań samobójczych uwzględniono badania oparte zarówno na danych klinicznych, jak i na modelach zwierzęcych. Modele zwierzęce odgrywają szczególną rolę w rozumieniu reakcji na stres i rozwoju objawów depresyjnych, pozwalając na badanie interakcji czynników genetycznych i środowiskowych. Przedstawiono genetyczne (badania bliźniąt,

badania genów kandydujących i badania asocjacyjne całego genomu GWAS), neurochemiczne (metabolity neurotransmiterów, receptory, transportery i ekspresja białek we krwi obwodowej), neuropsychologiczne (badania impulsywności i strategii podejmowania decyzji), neuroobrazowe (strukturalne i funkcjonalne badania obrazowe) i psychofarmakologiczne argumenty za biologicznym podłożem samobójstwa.

## Introduction

Being a complex issue inspiring ethical, psychological and sociological investigation, suicide also poses a serious medical problem. Suicide deaths are the second leading cause of death in the 15–29 age group, and the seventeenth leading cause of death in 2015, in general (1.4% of deaths) ([http://www.who.int/mental\\_health/prevention/suicide/suicideprevent/en/](http://www.who.int/mental_health/prevention/suicide/suicideprevent/en/), n/a) [access on 12 March 2018]. Studies carried out in various regions of the world confirm an association between suicide and mental disorders in c. 90% of cases, most frequently depression (Arsenault-Lapierre *et al.* 2004, Isometsä 2014, Kawashima *et al.* 2014). However, suicidal behaviour is associated with numerous mental disorders. An increased risk of suicide is attributed among others to psychotic disorders, personality disorders, addictions, as well as abuse of psychoactive substances (Alberdi-Sudupe *et al.* 2011, Wasserman *et al.* 2012). At the same time, it is pointed out that a diagnosis of psychotic disorders could not be made in the case of c. 10% of suicides, while a minority of persons with mental disorders (10–20% of those with bipolar affective disorders [Rihmer and Kiss 2002]) commits suicide (Reardon 2015).

In 2017, Police recorded 11,139 suicide attempts in Poland, including 5,276 attempts that ended in death (<http://www.statystyka.policja.pl/st/wybrane-statystyki/zamachy-samobojcze/63803,Zamachy-samobojcze-od-2017-roku.html>, n/a) [access on 12 March 2018]. To compare, 3,026 persons died in road traffic accidents in Poland in 2016.

Suicidal behaviours are all but a heterogeneous phenomenon (Vieta 2008), including a desire for imminent death and thoughts about death on one's own initiative, plans to enhance effectiveness of a suicide attempt, preparations preceding instant danger such as gathering of medications, preparing a rope or gun, or searching for a secluded location. Suicidal attempts are characterised by a varied degree of threat to life and a varied depth of intentions to take one's life. To attempt suicide, recklessness – accepting a possibility of death following the actions taken – is enough. Many researchers divide suicidal

attempts into violent and non-violent, depending on the method used (defined variously – see [Asberg *et al.* 1976, Dumais *et al.* 2005, Stenbacka and Jokinen 2015]). At the end of that continuum, completed and extended suicides are found. Deliberate self-injury with no suicidal intent must be treated differently. DSM-5 isolates a category named Non-Suicidal Self-Injury (NSSI), a term requiring further study which, however, goes beyond both suicidology and symptomatology of the borderline personality (*Diagnostics and statistical manual of mental disorders. Fifth Edition (DSM-5)*, 2013).

Population-based genetic studies have provided clear evidence of an association between suicide and genetic background (Brent *et al.* 2002). This is confirmed by adoption studies and twin studies. Among monozygotic twins, the correlation of incidence of attempted and completed suicides equals 11.3%, as compared to dizygotic twins with the correlation of mere 1.8% (Roy *et al.* 1991). Suicidal behaviours of relatives and adoptive families of adopted persons who later committed suicide were studied, as well as in a control group of adopted persons with no suicidal behaviours. The suicide rate was six times higher in biological families of the previously adopted suicide victims than in the control group and their adoptive families (Schulsinger F *et al.* 1979). Also, heavy mental disorders associated with suicide, such as bipolar affective disorders have a partially heritable, multi-genetic basis. However, suicidal predispositions seem to be partially independent from a genetic predisposition to co-existing mental disorders (Brent *et al.* 1996, Brent and Mann 2005, Jaeschke *et al.* 2011, Turecki 2001). Inheritance of suicidal predispositions differs from inheritance of inclination to the disease itself. The earliest studies to pay attention to that fact were conducted already in the 1980s (Egeland and Sussex 1985). The heritability of suicide attempts has been estimated at 30%. Having been adjusted for a diagnosis of mental disorders, the genetic component is calculated to account for 17.4% of a risk of suicide attempt (Fu *et al.* 2002). Other authors find that heritability of suicide attempts amounts to 50% (Althoff *et al.* 2012, Statham *et al.* 1998).

### Serotonin, impulsiveness and decision making

Initially, studies on the content of 5-hydroxyindoleacetic acid in the cerebrospinal fluid (Asberg *et al.* 1986), concentration of serotonin and its expression in the encephalon (Arango *et al.* 1995, Stanley and Mann 1983) and the monoamine hypothesis of depression were all the factors that led to searching of candidate genes attributable to suicidal behaviours. Serotonin exerts a very wide effect on neuronal circuits in many regions of the encephalon. It binds to at least seven types of receptors which belong to the family of particles of seven transmembrane domains, binds to the G protein, and activates signal transduction of the C and D phospholipases. The 5-HTT1A somatodendritic autoreceptor demonstrates up-regulation in persons with a major depressive disorder (MDD) and in suicide victims (Boldrini *et al.* 2008, Parsey *et al.* 2006). This may lead to decreased intensiveness of serotonin release from synaptic terminals. In some encephalon regions, such as hippocampus and prefrontal cortex, this may decrease the trophic effect of serotonin (van Heeringen and Mann 2014). Serotonin may affect neurogenesis regulation, as well as the creation of processes and synapses.

Among the serotonergic system genes, the following genes have been studied: the tryptophan hydroxylase *TPH1* and *TPH2* genes, the serotonin transporter gene and – particularly frequently – the polymorphism in the length of its promoter region (*5-HTTLPR*), the receptors of the *HTR1A*, *HTR2A*, *HTR1B*, *HTR2C* genes, and the monoamine oxidase A, *MAO-A*. Antypa *et al.* (2013) published a meta-analysis of these studies (Antypa *et al.* 2013). Not all study findings are clear. However, findings confirming the relationship between *TPH1* and *5-HTTLPR* polymorphism and violent suicidal behaviours are considered the most consistent. The role of polymorphism in *TPH2*, *5-HTR2A* and *MAO-A* has also been confirmed. A tendency to impulsive aggression may be the intermediary factor linking the deregulation of serotonergic transmittance with suicidal behaviours. Deficiency in inhibition of negative emotions and excitable actions reflects hypoactivity of serotonin dependent prefrontal inhibition systems (Malafosse 2005). Impulsiveness mediated by the serotonergic system may take a form of various behaviours, from irritability and violence, to cluster B personality disorders (asocial, borderline, narcissistic, histrionic), to such disorders as suicidal behaviours, pathological gambling, pyromania, bulimia and some types of alcohol abuse (Staner and Mendlewicz 1998). Literature on personality traits and dimensions in the context of suicide risk is very rich (Baud 2005, Brezo *et al.* 2006). It is indicated that a high impulsiveness level and inclination to hostility are associated with suicidal behaviours, having a substantial genetic basis at the same time. Heritability of these traits is estimated at 28–40% (Coccaro *et al.* 1997).

In studies of diseases with a complex basis and varied clinical appearance, narrower categories in the choice of study groups are used, which makes it easier to detect genes responsible for a given trait. It has been demonstrated that personality traits play an intermediary role in suicidal behaviours (including intensified impulsiveness and aggression tendencies as measured using the Buss-Durkee Hostility Inventory is associated with suicide risk and polymorphism in the region of the 5-HT1B receptor gene promoter (Zouk *et al.* 2007)). The criteria for the endophenotype are met in this case (Gottesman and Gould 2003). The personality endophenotype is therefore used in studies on suicides (Jimenez-Treviño *et al.* 2011, Pawlak *et al.* 2016). Neuropsychological studies, using tests on cognitive functions and decision-making (mainly associated with abdominal prefrontal cortex), find a relationship of these parameters with violent suicide attempts (Keilp *et al.* 2013). Neuroimaging studies have found activation of lateral orbitofrontal cortex and the striatum during actions providing instant benefit, whereas the expectation of a deferred major profit additionally activated the dorsolateral prefrontal cortex, the inferior parietal cortex, the dorsal raphe nuclei, and the cerebrum (Tanaka *et al.* 2004), which confirms the importance of these structures for decision-making. It is noted, however, that suicidal behaviours and their neurobiological basis are nonhomogeneous (Keilp *et al.* 2014, Ludwig and Dwivedi 2018).

### Noradrenaline and the HPA axis

Decreased noradrenergic neurons in the locus coeruleus (Arango *et al.* 1996) along with increased binding to the  $\beta$ -adrenergic receptor in the prefrontal cortex (Mann *et al.* 1986) have been found in suicide victims. A study on mRNA expression of the  $\alpha$ -2A adrenergic receptor has found its increased level in the brain following a suicide death (Escribá *et al.* 2004), which may indicate a role of noradrenergic system dysregulation in suicidal behaviours.

Disorders of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis (HPA axis) functions may also predispose to suicide (Mann 2003). It has been found that absence of suppression of cortisol secretion following administration of dexamethasone is associated with suicidal behaviours (Jokinen and Nordström 2009). Significant differences have also been observed among patients with a recent suicide attempt, patients with previous attempts and patients with no suicide attempts in a complex dexamethasone suppression test as well as following administration of corticoliberin (Dex/CRH test) (Pfenning *et al.* 2005). Dysregulation of the HPA axis and the susceptibility to stress play a crucial role in predisposition and development of symptoms of affective disorders. It is believed that chronic hyperactivity of the HPA axis is characteristic of depression. An association has been found between some polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene



along with interactions between *CRHR1* and *AVPR1b* and subtypes of affective disorders (Nemec *et al.* 2013, Szczepankiewicz *et al.* 2011, 2013). Binding to the *FKBP5* protein (FK506 binding protein 5) affects the glucocorticoid receptor activity. A relationship has been found between *FKBP5* gene haplotypes associated with bipolar affective disorder and suicide attempts (Leszczyńska-Rodziewicz *et al.* 2014).

Extensive data show an association between stressful life situations and suicide attempts (Liu and Miller 2014). The events directly preceding an attempt are classified as proximal risk factors (Hawton and van Heeringen 2009, Turecki *et al.* 2012). Particular importance is attached to events characterised by some loss and social isolation. Studies on animal models strive to find a biological explanation of susceptibility and immunity to stress (Russo *et al.* 2012). Chronic exposure to stressors fosters development of symptoms of affective and anxiety disorders (Caspi *et al.* 2010a, LaPlant *et al.* 2009, Wallace *et al.* 2009). One of the mediating mechanisms is the impact of the stressors on the expression of the *CRH* gene in the paraventricular nucleus, which results in dysregulation of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis (Elliott *et al.* 2010). Moreover, chronic stress impacts expression of the *FKBP5* protein as well as the arrangement of the glucocorticoid receptor between cytoplasm and cell nucleus (Guidotti *et al.* 2013), leading to impairment of the HPA axis function.

A role of polymorphisms in the serotonin transporter gene and the 5-HT<sub>2A</sub> receptor in the susceptibility to depression and suicidal behaviours in response to stress has also been emphasised (Caspi *et al.* 2003, 2010b, Ghahemi *et al.* 2018).

A significant role of the time window when a stressor acts on the developing nervous system has been confirmed on animal models (Barbayannis *et al.* 2017, Ricon *et al.* 2012, Toth *et al.* 2008). A particular, age-dependent impact of stress has also been found in humans (Teicher and Samson 2013). Many clinical studies indicate that childhood traumas significantly affect the risk of incidence and course of affective disorders as well as of suicide attempts (Jaworska-Andryszewska and Rybakowski 2016). On the other hand though, it seems that moderate stress experiences in earlier periods may promote immunity to adverse events in adulthood (Ricon *et al.* 2012).

### Neurotrophins and epigenetics

The mechanism of how stressors impair functioning of the central nervous system has not been fully explained as yet. A role of epigenetic mechanisms to affect gene expression and reactivity in later periods of life has been put forward (Turecki *et al.* 2012). Methylation of glucocorticoid receptor gene resulting from separation from the mother in the early development period results in the hypothalamic–pituitary–adrenal axis dysfunctions (Ladd

*et al.* 2005, Liu *et al.* 1997). The analysis of DNA methylation in persons who had not reported early stress events has found no differences in methylation between suicide victims and the control group (Turecki *et al.* 2012).

Decreased adaptability in times of crisis may also be attributable to neuroplasticity dysfunctions that result from neurotrophic activity (Cheeran *et al.* 2008, Dwivedi *et al.* 2003, Dwivedi 2010, Kleim *et al.* 2006). The genes in this system predispose to bipolar affective disorders and depression (Mattson 2008). Many studies have found neuronal deficits and changes in volume of certain encephalon structures associated with suicidal behaviours (see subchapter on image studies [Arango *et al.* 1996]). Brain volume, especially its frontal lobes, is highly heritable. This may be attributable to the serotonergic genes (*5-HTTLPR*) (Pacheco *et al.* 2009, Young *et al.* 2008), the level of stress hormones and decreased expression of *BDNF* neurotrophins and their *NTRK2* receptor. Decreased *BDNF* expression as well as dysfunction of its *TrkB* receptor and the *pan75* neurotrophin receptor are all characteristic of patients with depression and those with suicidal tendencies (Dwivedi 2009). Using epigenetic mechanisms, the stressors cause decreased *BDNF* expression in the hippocampus, its dentate gyrus, cortex and subcortical areas (Rasmusson *et al.* 2002, Smith *et al.* 1995). Electroconvulsive therapy affects histone acetylation and phospho-acetylation (Tsankova 2004). The *pan75* neurotrophin receptor may act as a mediator of neuronal apoptosis in the absence of expression or activation of the *Trk* receptor (Casaccia-Bonnet *et al.* 1996, Rabizadeh *et al.* 1993).

### Genes, seasons and GWAS

It has been observed that suicides occur cyclically by season (yearly) (van Houwelingen and Beersma 2001, van Houwelingen *et al.* 2010) and by a day (Germain and Kupfer 2008). Numerous symptoms of rhythmical nature, such as sleep and activity disorders, or daily mood swings, are all key factors in bipolar affective disorder associated with a high risk of suicide.

This has drawn geneticists' attention to the role of the so-called clock genes. Mechanisms that control their expression use the capability of protein products of the genes to activate or inhibit clock gene transcription using a feedback loop. Mammalian clock genes include, among others, the period genes *PER1*, *PER2*, *PER3*, *CLOCK*, *TIMELESS*, *ARNTL*, and two cryptochromes *CRY1* and *CRY2* (Mirskey *et al.* 2009). Associations between polymorphisms in clock genes and type I bipolar affective disorders have been found (Mansour *et al.* 2009). Associations has been found between suicide attempts, using the violent method and polymorphisms in *CLOCK* and *TIMELESS*, as well as between multiple suicide attempts and a polymorphism in *TIMELESS*. Family history of suicide attempts was also associated with polymorphisms in the *TIMELESS* gene.

Furthermore, an association has been found between age at the first suicide attempt and polymorphisms in the *ARNTL* gene (Pawlak *et al.* 2015, 2017).

The development of genetic methods made it possible to prepare a new research strategy covering a search of the whole genome to find polymorphisms associated with a given trait – the genome-wide association study (GWAS). In a study on a group of 577 persons with suicidal attempts and 1233 persons with no such attempts, no statistically significant associations with polymorphisms have been found. The strongest associations have been found in the *ADAMTS14* and *PSME2* genes (involved in the immunological response), *STK3* (associated with neuronal demise) and *TBX20* (associated with the development of motoneurons in the brain stem [Galfalvy *et al.* 2015]). Mullins's team has not found evidence for association with any polymorphism using the GWAS method (Mullins *et al.* 2014). A study based on a group of patients with bipolar affective disorder with or without suicide attempts found an association between suicidal behaviours and regions with the *ACPI* gene (acid phosphatase 1) (Willour *et al.* 2012). The *ACPI* protein plays a part in cellular processes regulated by lithium.

Although requiring further research, the observations may indicate relationship between suicidal behaviours and polymorphisms in genes of wider significance than those traditionally associated with etiopathogenesis of depression. On the other hand, however, it may be assumed that the role of genetic factors predisposing to suicidal behaviours approximates lower values of earlier estimates. Authors of twin studies underscore the role of genetic factors acting additively as well as environmental factors shared and nonshared by twins (Althoff *et al.* 2012, Fu *et al.* 2002).

An attempt has been made to identify biomarkers that are potentially associated with suicidal behaviours regarding expression of protein found in peripheral blood. A multi-stage selection found the level of *SAT1* (spermidine/spermine N1-acetyltransferase 1), *PTEN* (phosphatase and tensin homolog), *MARCKS* (myristoylated alanine-rich protein kinase C substrate) and *MAP3K3* (mitogen-activated protein kinase kinase kinase 3) as proteins that may act as biomarkers of an increased risk of suicide. The authors find the association between marker proteins and the mechanisms of stress, inflammation and cell apoptosis (Le-Niculescu *et al.* 2013).

### Is there a cure for suicide?

We have data on efficacy of certain medications in the reduction of suicidal behaviours for specific indications (Mann *et al.* 2005, Zalsman *et al.* 2016a). Proper treatment (pharmacological and psychological) of mental disorders underlying suicidal behaviours plays a key role in suicide prevention (Wasserman *et al.* 2012).

The quality of scientific evidence has risen during the last ten years. Based on multi-centre analysis of available literature, efficacy of lithium has been confirmed as well as of antidepressants, atypical neuroleptics (including clozapine) and ketamine, which has recently compelled broader interest of psychopharmacologists.

### Lithium

This is a well-known normothymic drug, whose target has not been fully identified as yet (as we can read in the document Neuroscience-based Nomenclature published by ECNP (<https://www.ecnp.eu/projects-initiatives/nomenclature.aspx>, n/a.) (access 17 May 2018). Apart from preventing a relapse into affective disorders, it also reduces suicidal behaviours. Its pleiotropic activity covers influence on gene expression and inhibition of the GSK-3 kinase (Rybakowski 2017). Based on systematic review and meta-analysis (Cipriani *et al.* 2013), the results published in 1968–2013 have been interpreted.

In the study mentioned above, 48 RCT (randomised controlled trial) studies comparing lithium (in a proper concentration, dependent on the state of health) with placebo or other medication in a variety of diseases. Even though lithium has decreased the risk of suicide in total, statistically it has not proven more efficient than other medications used (amitriptyline, lamotrigine, olanzapine). Nonetheless, it has been proven that lithium provides a statistically significant decrease in the risk of suicide in persons with affective disorders and their death in general. Despite the limitations of that meta-analysis (in such a large number of studies the group of patients is very heterogenic, differing as for the phase of the disease, the doses of medications and the diagnosis itself), it can be concluded that lithium is a medication whose use in reduction of suicidal behaviours is scientifically justified (Rybakowski 2011), however, it only refers to the affective spectrum disorders (Goodwin *et al.* 2016).

### Clozapine

With regard to the most recent consensus (Zalsman *et al.* 2016a), favoured in previous research studies, clozapine does not seem to be more effective than other atypical neuroleptics. Nevertheless, in view of its activity, which is well supported by studies and in the absence of robust statistical data on other medications, it is still recommended by FDA (Pompili *et al.* 2016).

The meta-analysis published in 2010 (Asenjo Lobos *et al.* 2010) found no statistical evidence for reduction in the risk of death (including by suicide) in comparison with zotepine and ziprasidone. As for olanzapine and risperidone, the available materials have not proven an advantage of clozapine in suicide prevention. Based on that data, it must be stated that even though clozapine

reduces the risk of suicide as supported by studies (Meltzer *et al.* 2003), further clinical trials should be carried out to compare it against other neuroleptics.

### Antidepressant drugs

The analysis of RCT studies published by the American research team in 2012 (Gibbons *et al.* 2012) found a reduced risk of suicidal ideation and behaviours among adults who use venlafaxine and fluoxetine. The highest quality of evidence in meta-analysis was found for the 25–64 age group and over 65 (Gibbons *et al.* 2012, Stone *et al.* 2009). What raises concern is the absence of evidence for their efficacy in reduction of suicidal tendencies in children and adolescents; however, no increased risk of suicide was found in relation to antidepressant treatment in that age group. Despite previous controversies, it is now believed that these medications do not increase the number of suicides in total, even though they may intensify suicidal ideation at the early stage of pharmacotherapy (Zalsman *et al.* 2016b). However, as recommended by NICE, antidepressant drugs should be introduced with particular caution, especially in children and adolescents, while monitoring symptoms of suicidal tendencies (National Institute for Health and Care Excellence 2017).

### Ketamine

Ketamine has proven to be a drug that efficiently reduces depressive symptoms (Rybakowski *et al.* 2017). Based on a review from 2015 (Reinstatler and Youssef 2015), the efficacy of ketamine was confirmed in nine studies and referred to reduction in intensity of suicidal ideation. However, no data is available on suicide deaths or long-term effects of its use, so further prospective studies are necessary. The undisputed advantage of this treatment is a quick activity, with a relatively low risk of adverse reactions. The mechanisms through which ketamine proves its antidepressant and anti-suicidal activity seems to transcend the affinity for the NMDA receptor (Strasburger *et al.* 2017).

### Neuroimaging

Studies using computer tomography provide no significant observations related to suicidal behaviours, while magnetic resonance analyses seem to bring important findings. Hyper-intensities in the white matter (WMH) and grey matter in persons undertaking suicide attempts have been found. A particular attention is to be drawn to periventricular changes (PVH) and subcortical grey matter changes (SCH) (van Heeringen *et al.* 2011, van Heeringen and Mann 2014). An eightfold increase in the risk of suicide attempts have been found in patients

with PVH changes in MRI (Pompili *et al.* 2008). A decreased volume of the hippocampus has also been found in patients with major depressive disorder (MDD) who attempt suicide against those with MDD with no suicidal behaviours (Lee *et al.* 2016). Another study conducted on a far smaller group has not found any such association (Monkul *et al.* 2007). Many authors have not found differences between the control group of healthy persons and a group of patients with depression who had not attempted suicide (Johnston *et al.* 2017, Monkul *et al.* 2007, van Heeringen *et al.* 2011). The observed structural changes are located in the regions of the brain co-responsible for decision-making processes and control of impulsiveness, which through impaired anticipation of desired and undesired consequences may induce suicidal behaviours (Desmyter *et al.* 2011).

In the SPECT scans (single photon emission computed tomography), a special attention has been paid to serotonin receptors and transporter as well as on perfusion of individual brain structures. A decreased binding index of an indicator with the 5-HT<sub>2A</sub> serotonin receptor has been observed. A correlation has been found between this parameter and a heightened feeling of hopelessness being one of the strongest predictors of suicidal behaviours (van Heeringen *et al.* 2003).

A decreased volume of grey matter has been also found in the orbitofrontal cortex and in the hippocampus at the right side and bilaterally in the cerebellum in persons attempting suicide. The observed changes mainly refer to frontal-limbic circuits, strongly associated with emotions regulation (Johnston *et al.* 2017). Other studies using DTI (diffusion tensor imaging) evaluation have found a decreased anisotropy in the left-frontal leg of the inner bag and the right lentiform nucleus (Jia *et al.* 2010) as well as in the orbitofrontal white matter on the left side (Mahon *et al.* 2012).

One should apply caution when interpreting neuroimaging study findings. The studied populations are usually not numerous enough, and significant differences in methodologies limit meta-analytical possibilities. The observed differences are not specific to persons with suicidal behaviours, and they occur, among others, in patients with depression. They may reflect impairment of the HPA axis and are located in the brain regions responsible for emotion control (Desmyter *et al.* 2011, van Heeringen *et al.* 2011). Based on the current state of knowledge, it is hard to recommend neuroimaging studies as a method of evaluation of the risk of suicidal behaviours.

### A model that integrates

Several authors indicate numerous non-genetic factors associated with a risk of suicide. They include demographic factors (age, gender), psycho-social factors (loss or conflict in interpersonal relations, loss of economic



safety, migration), psychiatric factors (feeling of hopelessness in depression, delusions), somatic diseases and symptoms (AIDS, chronic neurological syndromes, cancers, pain) and psychological traits, such as problem-solving strategies. Potential risk factors may exert a different type of influence, depending on individual susceptibility and immunity of a given person (Krishnan *et al.* 2007, Lupien *et al.* 2009, Russo *et al.* 2012).

A model has been put forward that integrates the impact of biological, mediating and non-biological factors on suicidal behaviours. The model is referred to as a stress-diathesis model. In the original version, the current stressor was understood as a presently occurring mental disorder, while other traits were viewed as a predisposition already present before (tendency to react using suicidal ideation, impulsiveness) (Mann *et al.* 1999). In light of earlier considerations, many

traits with a neurobiological basis can form a widely understood predisposition (they include an ability to inhibit impulsive actions, a propensity to express negative emotions in response to environmental signals, neurotransmitter system efficiency, inter-individual differences in the development of the central nervous system). Random events taking place in a given life period, acquired diseases, mental state – all these stressors overlap to determine a shift from suicide ideation to self-destructive behaviours.

It may be assumed that numerous factors (stressful life events, impairment of the central nervous system, inflammatory factors) modify neurobiological pathways and impact the expression of the genetic basis (Mandelli and Serretti 2013). As a result, a multi-genetic etiopathogenesis of suicidal behaviours becomes even more complex. ■

## Wstęp

Samobójstwo jest złożonym zagadnieniem, które inspirowane jest do dociekań etycznych, psychologicznych, socjologicznych oraz stanowi poważny problem medyczny. Zgony samobójcze plasują się na drugim miejscu wśród przyczyn zgonu w grupie wiekowej 15–29 lat i na 17. miejscu ogólnie w 2015 roku (1,4% zgonów) ([http://www.who.int/mental\\_health/prevention/suicide/suicideprevent/en/](http://www.who.int/mental_health/prevention/suicide/suicideprevent/en/), n.d.) [dostęp 12.03.2018]. Badania prowadzone w różnych rejonach świata potwierdzają związek samobójstwa z zaburzeniami psychicznymi w około 90% przypadków, najczęściej z depresją (Arsenault-Lapierre i wsp. 2004, Isometsä 2014, Kawashima i wsp. 2014). Jednak występowanie zachowań samobójczych dotyczy wielu zaburzeń psychicznych. Z podwyższonym ryzykiem samobójstwa związane są między innymi zaburzenia psychotyczne, zaburzenia osobowości oraz uzależnienia i nadużywanie substancji psychoaktywnych (Alberdi-Sudupe i wsp. 2011, Wasserman i wsp. 2012). Wskazuje się jednocześnie, że u około 10% samobójców nie było podstaw do postawienia diagnozy zaburzeń psychicznych, a jedynie mniejszość osób z zaburzeniami psychicznymi (10–20% w przypadku zaburzeń afektywnych dwubiegunowych [Rihmer and Kiss 2002]) dokonuje samobójstwa (Reardon 2015).

W 2017 roku Policja odnotowała 11 139 zamachów samobójczych w Polsce, w tym 5276 zakończonych zgonem (<http://www.statystyka.policja.pl/st/wybrane-statystyki/zamachy-samobojcze/63803,Zamachy-samobojcze-od-2017-roku.html>, n.d.) [dostęp 12.03.2018]. Dla porównania, w wypadkach drogowych w 2016 roku w Polsce zginęło 3026 osób.

Zachowania samobójcze stanowią zjawisko niejednorodne (Vieta 2008), obejmujące pragnienie rychłej śmierci i myśli o śmierci z własnej ręki, plany mające na celu zwiększenie skuteczności zamachu samobójczego, przygotowania poprzedzające bezpośrednie zagrożenie jak: gromadzenie leków, przygotowanie sznura, broni czy poszukiwanie odosobnionego miejsca. Próby samobójcze charakteryzują się różnym stopniem zagrożenia życia i różnej głębokości intencjami pozbawienia się życia. Do próby samobójczej wystarcza tak zwany zamiar ewentualny, to jest dopuszczenie ewentualności zgonu na skutek podjętych działań. Wielu badaczy stosuje podział zamachów samobójczych według użytej metody na próby gwałtowne i niegwałtowne (rozmaicie definiowane – zob. Asberg i wsp. 1976, Dumais i wsp. 2005, Stenbacka i Jokinen 2015). Na skraju opisanego *continuum* znajdują się samobójstwa dokonane i rozszerzone. Odmienne należy traktować celowe samookaleczenia bez intencji samobójczych. DSM-5 wyodrębnia kategorię *Non-Suicidal Self-Injury* (NSSI) jako termin wymagający dalszych analiz, jednak wykraczający zarówno poza suicydologię jak i poza symptomatologię osobowości *borderline* (*Diagnosics and statistical manual of mental disorders. Fifth Edition, DSM-5, 2013*).

Badania genetyki populacyjnej dostarczyły jednoznacznych dowodów na związek samobójstwa z podłożem genetycznym (Brent i wsp. 2002). Potwierdzają to badania adopcyjne i badania bliźniąt. Wśród bliźniąt monozygotycznych zgodność występowania prób i samobójstw dokonanych wynosi 11,3%, w porównaniu z bliźniętami dzygotycznymi, u których zgodność ta wynosi zaledwie 1,8% (Roy i wsp. 1991). Badano występowanie zachowań samobójczych u krewnych i w rodzinach adopcyjnych

osób adoptowanych, które później popełniły samobójstwo oraz w grupie kontrolnej osób adoptowanych nieprzejawiających zachowań samobójczych. Współczynnik samobójstw był 6-krotnie wyższy w biologicznych rodzinach adoptowanych wcześniej ofiar samobójstw niż w grupie kontrolnej i w ich rodzinach adopcyjnych (Schulsinger i wsp. 1979). Częściowo dziedziczne, wielogenowe podłoże mają także ciężkie zaburzenia psychiczne związane z samobójstwem, takie jak zaburzenia afektywne dwubiegunowe. Jednak predyspozycje do samobójstwa wydają się częściowo niezależne od genetycznej predyspozycji do towarzyszących mu zaburzeń psychicznych (Brent i wsp. 1996, Brent i Mann 2005, Jaeschke i wsp. 2011, Turecki 2001). Dziedziczenie predyspozycji do samobójstwa przebiega odmiennie niż dziedziczenie skłonności do samej choroby. Najwcześniejsze badania, które zwróciły na to uwagę przeprowadzono już w latach 80. XX wieku (Egeland i Sussex, 1985). Szacowano, że odziedziczalność cechy, jaką są próby samobójcze, wynosi 30%. Po zastosowaniu korekty uwzględniającej diagnozę zaburzeń psychicznych, oblicza się, że komponenta genetyczna odpowiada za 17,4% ryzyka prób samobójczych (Fu i wsp. 2002). Inni autorzy wykazują, że odziedziczalność cechy zachowania samobójczego wynosi około 50% (Althoff i wsp. 2012, Statham i wsp. 1998).

### Serotonina, impulsywność i podejmowanie decyzji

Przesłanek do poszukiwania genów kandydujących odpowiadających za zachowania samobójcze dostarczyły początkowo badania zawartości kwasu 5-hydroksyindolooctowego w płynie mózgowo-rdzeniowym (Asberg i wsp. 1986), stężenia serotoniny i ekspresji jej receptorów w mózgowiu (Arango i wsp. 1995, Stanley i Mann, 1983) oraz hipoteza monoaminowa depresji. Serotonina wywiera bardzo szeroki wpływ na obwody neuronalne w wielu obszarach mózgowia. Wiąże się z co najmniej siedmioma typami receptorów. Należą one do rodziny cząstek o siedmiu domenach przezbłonowych, wiążą się z białkiem G i aktywują szlaki sygnałowe fosfolipazy C i D. Autoreceptor somatodendrytyczny 5-HTT1A wykazuje up-regulację u osób z dużą depresją (MDD) i ofiar samobójstw (Boldrini i wsp. 2008, Parsey i wsp. 2006). To natomiast może powodować mniej intensywne uwalnianie serotoniny z zakończeń synaptycznych. W niektórych obszarach mózgowia, takich jak hipokamp czy kora przedczołowa, może to skutkować zmniejszeniem efektu troficznego serotoniny (van Heeringen i Mann 2014). Serotonina może wpływać na regulację neurogenezy, tworzenie wypustek i synaps.

Wśród genów układu serotonergicznego badano geny hydroksylazy tryptofanu 1 i 2 (*tryptophan hydroxylase*, *TPH1*, *TPH2*), gen transportera serotoniny (*serotonin transporter*), a szczególnie często polimorfizm długości jego regionu promotorowego (*5-HTTLPR*), geny receptorów *HTR1A*, *HTR2A*, *HTR1B*, *HTR2C* oraz gen

monoaminooksydazy A (*monoamine oxidase A*, *MAO-A*). Antypa i wsp. (2013) opublikowali metaanalizę tych badań. Nie wszystkie rezultaty są jednoznaczne. Jednak za najbardziej spójne uznaje się wyniki potwierdzające związek polimorfizmów *TPH1* i *5-HTTLPR* z gwałtownymi zachowaniami samobójczymi. Potwierdzono także rolę polimorfizmów *TPH2*, *5-HTR2A* i *MAO-A*. Czynnikiem pośredniczącym, łączącym dysregulację przekazywania serotonergicznego z zachowaniami samobójczymi może być skłonność do impulsywnej agresji. Niedobór inhibicji negatywnych emocji i pobudliwych działań stanowi wyraz niedoczynności przedczołowych układów hamujących zależnych od serotoniny (Malafosse 2005). Impulsywność mediowana przez układ serotonergiczny może przybierać formę różnych zachowań: od drażliwości i przemocy, przez zaburzenia osobowości clustera B (antysocjalna, *borderline*, narcystyczna i histrioniczna) do zaburzeń, takich jak zachowania samobójcze, patologiczny hazard, piromania, bulimia i niektóre typy nadużywania alkoholu (Staner i Mendlewicz, 1998). Literatura omawiająca cechy i wymiary osobowości w kontekście ryzyka samobójstwa jest bardzo bogata (Baud 2005, Brezo i wsp. 2006). Wskazuje się, że wysoki poziom impulsywności, agresji, skłonność do wrogości są powiązane z zachowaniami samobójczymi, a jednocześnie mają znaczące podłoże genetyczne. Odziedziczalność tych cech szacuje się na 28–40% (Coccaro i wsp. 1997).

W badaniach chorób o złożonym podłożu i różnorodnym obrazie klinicznym stosuje się węższe kategorie w doborze grup badanych, co ułatwia detekcję genów odpowiedzialnych za daną cechę. Wykazano, że cechy osobowości mają znaczenie pośredniczące w wystąpieniu zachowań samobójczych (m.in. nasilenie impulsywności i skłonności do agresji mierzone za pomocą *Buss-Durkee Hostility Inventory* ma związek z ryzykiem samobójstwa i polimorfizmem w obszarze promotora genu receptora 5-HT1B (Zouk i wsp. 2007). Spełnione są w tym przypadku kryteria endofenotypu (Gottesman i Gould 2003). Endofenotyp osobowościowy jest więc wykorzystywany w badaniach dotyczących samobójstwa (Jimenez-Treviño i wsp. 2011, Pawlak i wsp. 2016). Badania neuropsychologiczne obejmujące testy funkcji wykonawczych i podejmowanie decyzji (związane zwłaszcza z brzuszną korą przedczołową) wskazują na związek tych parametrów z gwałtownymi próbami samobójczymi (Keilp i wsp. 2013). W badaniach neuroobrazowych stwierdzono aktywację kory bocznej oczodołowo-czołowej i prążkowiec w trakcie działań nastawionych na bezpośrednią korzyść. Nastawienie na odroczoney większy zysk dodatkowo aktywowało natomiast grzbietowo-boczną korę przedczołową, dolną korę ciemieniową, grzbietowe jądro szwu i mózdzek (Tanaka i wsp. 2004), co potwierdza znaczenie tych struktur w podejmowaniu decyzji. Zwraca się jednak uwagę na niejednorodność zachowań samobójczych i ich podłoża neurobiologicznego (Keilp i wsp. 2014, Ludwig i Dwivedi 2018).



## Noradrenalina i oś stresu

U ofiar samobójstw stwierdzono mniejszą ilość neuronów noradrenergicznych w miejscu sinawym (Arango i wsp. 1996) oraz zwiększone wiązanie do receptora  $\beta$ -adrenergicznego w korze przedczołowej (Mann i wsp. 1986). Badanie ekspresji mRNA receptora adrenergicznego  $\alpha$ -2A wykazało jej podwyższony poziom w mózgu po zgonie samobójczym (Escribá i wsp. 2004), co może wskazywać na udział dysregulacji układu noradrenergicznego w zachowaniach suicydalnych.

Także zaburzenia funkcji osi stresu, to jest podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA) mogą odgrywać rolę w predyspozycji do samobójstwa (Mann 2003). Wykazano, że brak supresji wydzielania kortyzolu po podaniu deksametazonu ma związek z zachowaniami samobójczymi (Jokinen i Nordström 2009). Zaobserwowano także istotne różnice pomiędzy pacjentami z niedawną próbą samobójczą, osobami w wcześniejszych próbach w wywiadzie oraz bez prób samobójczych w zakresie testu złożonego supresji deksametazonem i z podaniem kortykoliberyny (Dex/CRH test) (Pfenning i wsp. 2005). Dysregulacja osi HPA i podatność na stres odgrywają istotną rolę w predyspozycji i kształtowaniu objawów zaburzeń afektywnych. Przewlekła nadczynność osi stresu uważana jest za charakterystyczną cechę depresji. Niektóre polimorfizmy genu receptora glikokortykoidowego i interakcje pomiędzy *CRHR1* i *AVPR1b* wykazują związek z podtypami zaburzeń afektywnych (Nemec i wsp. 2013, Szczepankiewicz i wsp. 2011, 2013). Na aktywność receptora glikokortykoidowego wpływa wiązanie z białkiem FKBP5 (*FK506 binding protein 5*). Stwierdzono związek haplotypów genu *FKBP5* z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym z próbami samobójczymi (Leszczyńska-Rodziewicz i wsp. 2014).

Bardzo obszerne dane wskazują na związek stresujących wydarzeń życiowych z zamachami samobójczymi (Liu i Miller 2014). Zdarzenia bezpośrednio poprzedzające zamach są klasyfikowane jako proksymalne czynniki ryzyka (Hawton i van Heeringen 2009, Turecki i wsp. 2012). Szczególne znaczenie mają tutaj wydarzenia o charakterze straty i izolacji społecznej. W badaniach na modelach zwierzęcych poszukuje się biologicznego wyjaśnienia podatności i oporności na stres (Russo i wsp. 2012). Przewlekła ekspozycja na stresory sprzyja rozwojowi objawów zaburzeń afektywnych i lękowych (Caspi i wsp. 2010a, LaPlant i wsp. 2009, Wallace i wsp. 2009). Jednym z mechanizmów pośredniczących jest wpływ stresorów na ekspresję genu *CRH* w jądrze przykomorowym, a w konsekwencji dysregulacja funkcjonowania osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (Elliott i wsp. 2010). Przewlekły stres wpływa także na ekspresję *FKBP5* i rozmieszczenie receptora glikokortykoidowego pomiędzy cytoplazmą i jądrem komórkowym (Guidotti i wsp. 2013), czego konsekwencją jest zaburzone funkcjonowanie osi HPA.

Wykazano także rolę polimorfizmów genu transportera serotoniny i receptora 5-HT<sub>2A</sub> w podatności na rozwój

objawów depresji i zachowań samobójczych w odpowiedzi na stres (Caspi i wsp. 2003, 2010b, Ghasemi i wsp. 2018).

Używając modeli zwierzęcych potwierdzona została istotna rola okna czasowego, kiedy stresor oddziałuje na rozwijający się układ nerwowy (Barbayannis i wsp. 2017, Ricon i wsp. 2012, Toth i wsp. 2008). U ludzi także wykazano szczególne efekty działania stresu w zależności od wieku (Teicher i Samson 2013). Wiele prac klinicznych wskazuje, że traumy w okresie dzieciństwa wywierają znaczący wpływ na ryzyko wystąpienia i przebieg zaburzeń afektywnych oraz na podejmowanie zamachów samobójczych (Jaworska-Andryszewska i Rybakowski 2016). Z drugiej strony wydaje się jednak, że umiarkowane doświadczenia stresowe we wcześniejszych okresach mogą promować odporność na niekorzystne wydarzenia w dorosłości (Ricon i wsp. 2012).

## Neurotrofiny i epigenetyka

Mechanizm, w jakim stresory zaburzają funkcjonowanie ośrodkowego układu nerwowego, nie został jeszcze w pełni wyjaśniony. Postuluje się udział mechanizmów epigenetycznych, które wpływają na ekspresję genów i reaktywność w późniejszych okresach życia (Turecki i wsp. 2012). Metylacja genu receptora glukokortykoidowego w wyniku izolacji od matki we wczesnym okresie rozwoju skutkuje zaburzeniami czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (Ladd i wsp. 2005, Liu i wsp. 1997). Analizując metylację DNA wśród osób, które nie raportowały wczesnych wydarzeń stresowych, nie stwierdzono różnic w metylacji pomiędzy ofiarami samobójstw a grupą kontrolną (Turecki i wsp. 2012).

Do obniżenia zdolności adaptacyjnych w sytuacjach kryzysowych mogą prowadzić również zaburzenia neuroplastyczności wynikające z działania neurotrofin (Cherian i wsp. 2008, Dwivedi i wsp. 2003, Dwivedi 2010, Kleim i wsp. 2006). Geny tego układu odgrywają rolę w predyspozycji do zaburzeń afektywnych dwubiegunowych i depresji (Mattson 2008). W wielu badaniach stwierdza się deficyty neuronów lub zmiany objętości niektórych struktur mózgowia związane z zachowaniami samobójczymi (zob. podrozdział dotyczący badań obrazowych [Arango i wsp. 1996]). Objętość mózgu, w szczególności płatów czołowych jest silnie uwarunkowana dziedzicznie. Wpływ mogą wywierać na to geny serotoninerгіczne (*5-HTTLPR* (Pacheco i wsp. 2009, Young i wsp. 2008), poziom hormonów stresu oraz obniżona ekspresja neurotrofin: *BDNF* i jego receptora *NTRK2*. Obniżona ekspresja *BDNF* jest charakterystyczna dla pacjentów z depresją i osób z tendencjami samobójczymi, podobnie jak nieprawidłowości aktywności jego receptora, *TrkB* oraz receptora neurotrofinowego *pan75* (Dwivedi 2009). Stresory, przez mechanizmy epigenetyczne, wywołują obniżenie ekspresji *BDNF* w hipokampie, zakręcie zębątym, korze i obszarach podkorowych (Rasmusson i wsp.

2002, Smith i wsp. 1995). Wykazano także, że stosowanie elektrowstrząsów wpływa na acetylację i fosfoacetylację histonów (Tsankova 2004). Receptor neurotrofinowy pan75 może być mediatorem apoptozy neuronów w przypadku braku ekspresji lub braku aktywacji receptora Trk (Casaccia-Bonofil i wsp. 1996, Rabizadeh i wsp. 1993).

### Geny, gwiazdy i GWAS-y

Zauważono, że samobójstwa występują cyklicznie w związku z rytmem sezonowym (rocznym) (van Houwelingen i Beersma 2001, van Houwelingen i wsp. 2010) i okołodobowym (Germain i Kupfer 2008). Liczne objawy o charakterze rytmicznym, jak zaburzenia snu i aktywności czy dobowe wahania nastroju, są kluczowym elementem zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, związanych z wysokim ryzykiem samobójstwa.

To skierowało zainteresowanie genetyków na rolę tak zwanych genów zegarowych. Mechanizmy kontrolujące ich ekspresję wykorzystują zdolność białkowych produktów genów do pobudzania lub hamowania transkrypcji genów zegarowych na zasadzie pętli sprzężenia zwrotnego. U ssaków do genów zegarowych zalicza się między innymi geny *period* – *PER1*, *PER2*, *PER3*, *CLOCK*, *TIMELESS*, *ARNTL* oraz dwa kryptochromy *CRY1* i *CRY2* (Mirsky i wsp. 2009). Wykazano asocjacje polimorfizmów genów zegarowych z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi typu I (Mansour i wsp. 2009). Stwierdzono także asocjacje między próbami samobójczymi z zastosowaniem gwałtownej metody a polimorfizmami *CLOCK* i *TIMELESS* oraz między próbami wielokrotnymi a polimorfizmem *TIMELESS*. Obciążenie rodzinne próbami samobójczymi także miało związek z polimorfizmami genu *TIMELESS*. Ponadto stwierdzono zależność między wiekiem podjęcia pierwszej w życiu próby samobójczej i polimorfizmami genu *ARNTL* (Pawlak i wsp. 2015, 2017).

Rozwój metod genetycznych pozwolił na opracowanie nowej strategii badawczej obejmującej przeszukiwanie całego genomu w celu wykrycia polimorfizmów związanych z daną cechą, czyli *genome-wide association study* (GWAS). W badaniu przeprowadzonym na grupie 577 osób z zachowaniami samobójczymi oraz 1233 osób bez nich nie stwierdzono asocjacji z polimorfizmami, które osiągnęłyby istotność statystyczną. Najsilniejsze powiązania wskazywały na geny *ADAMTS14* i *PSME2* (zaangażowane w odpowiedź immunologiczną), *STK3* (związany ze śmiercią neuronów) i *TBX20* (związany z rozwojem motoneuronów pnia mózgu (Galfalvy i wsp. 2015)). Zespół Mullinsa nie znalazł dowodów na asocjacje z żadnym polimorfizmem w metodzie GWAS (Mullins i wsp. 2014). Natomiast badanie oparte na grupie pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym z i bez prób samobójczych wskazało na związek zachowań samobójczych z obszarem obejmującym gen *ACPI*

(kwaśna fosfataza 1) (Willour i wsp. 2012). Białko *ACPI* bierze udział w procesach komórkowych regulowanych przez lit.

Obserwacje, choć wymagają dalszych badań, mogą wskazywać, że z zachowaniami samobójczymi wiąże się polimorfizmy genów o szerszym znaczeniu niż te klasycznie łączone z etiopatogenezą depresji. Z drugiej jednak strony można na ich podstawie przypuszczać, że udział czynników genetycznych w predyspozycji do zachowań samobójczych jest bliższy niższym wartościom wcześniejszych szacunków. Autorzy badań bliźniąt podkreślają rolę addytywnie działających czynników genetycznych, wspólnych czynników środowiskowych oraz niepodzielanych przez bliźnięta czynników środowiskowych (Althoff i wsp. 2012, Fu i wsp. 2002).

Podjęto także próbę identyfikacji biomarkerów potencjalnie związanych z zachowaniami samobójczymi w zakresie ekspresji białek wykrywanych we krwi obwodowej. Po wieloetapowej selekcji wskazano na poziom *SAT1* (*spermidine/spermine N1-acetyltransferase 1*), *PTEN* (*phosphatase and tensin homolog*), *MARCKS* (*myristoylated alanine-rich protein kinase C substrate*) oraz *MAP3K3* (*mitogen-activated protein kinase kinase kinase 3*), jako białek mogących stanowić biomarkery podwyższonego ryzyka samobójstwa. Autorzy wskazują na związek białek markerowych z mechanizmami działania stresu, stanu zapalnego i apoptozą komórek (Le-Niculescu i wsp. 2013).

### Czy są leki na samobójstwo?

Dostępne są dane o skuteczności niektórych leków w redukcji zachowań samobójczych w określonych wskazaniach (Mann i wsp. 2005, Zalsman i wsp. 2016a). Prawidłowe leczenie (farmakologiczne i psychologiczne) zaburzeń psychicznych leżących u podłoża zachowań samobójczych odgrywa kluczową rolę w prewencji samobójstwa (Wasserman i wsp. 2012).

Jakość dowodów naukowych wzrosła w ciągu dziesięciu ostatnich lat, opierając się na wielośrodkowych analizach dostępnej literatury potwierdzono skuteczność litu, leków przeciwdepresyjnych, neuroleptyków atypowych (w tym kłozapiny) oraz ketaminy, która w ostatnim czasie zdaje się wzbudzać coraz szersze zainteresowanie psychofarmakologów.

### Lit

Ten znany normotymik, o wciąż nie do końca zidentyfikowanym punkcie uchwytu (jak można przeczytać w dokumencie *Neuroscience-based Nomenclature* wydanym przez ECNP (<https://www.ecnp.eu/projects-initiatives/nomenclature.aspx>, n.d.) [dostęp 17.05.2018], oprócz prewencji nawrotu zaburzeń afektywnych, okazuje się również redukować zachowania samobójcze. Jego plejotropowe działanie obejmuje wpływ na ekspresję genów

i inhibicję kinazy GSK-3 (Rybakowski 2017). Opierając się na przeglądzie systematycznym oraz metaanalizie (Cipriani i wsp. 2013), dokonano interpretacji wyników opublikowanych w latach 1968–2013.

W cytowanej pracy wzięto pod uwagę 48 badań RCT (*randomized controlled trial*) porównujących lit (w odpowiednim stężeniu terapeutycznym, zależnym od stanu choroby) z placebo, bądź innymi lekami w różnych jednostkach chorobowych. Mimo iż sumarycznie lit zmniejszał ryzyko samobójstwa, nie okazał się statystycznie bardziej skuteczny niż inne stosowane leki (amitryptylina, lamotrygina, olanzapina). Z kolei, w odniesieniu do samych chorób afektywnych dowiedziono, że lit w statystycznie istotnym stopniu zmniejsza u tych chorych zarówno ryzyko samobójstwa, jak i zgonu generalnie. Pomimo ograniczeń tej metaanalizy (w przypadku takiej liczby badań grupa pacjentów jest bardzo heterogenna, różniąc się stadium choroby, dawkami stosowanych leków, czy samym rozpoznaniem), można stwierdzić, że lit jest lekiem, którego zastosowanie w redukcji zachowań samobójczych jest uzasadnione naukowo (Rybakowski 2011), ale dotyczy to wyłącznie zaburzeń ze spektrum choroby afektywnej (Goodwin i wsp. 2016).

### Klozapina

W odniesieniu do najnowszego konsensusu (Zalsman i wsp. 2016a) klozapina, faworyzowana w poprzednich pracach badawczych, nie wydaje się skuteczniejsza, niż inne neuroleptyki atypowe. Niemniej ze względu na swoje dobrze poparte badaniami działanie oraz z przyczyn braku solidnych danych statystycznych na temat innych leków, jest wciąż zalecana przez FDA (Pompili i wsp. 2016).

W metaanalizie opublikowanej w 2010 roku (Asenjo Lobos i wsp.) wskazano na brak dowodów statystycznych dotyczących zmniejszonego ryzyka zgonu (w tym samobójstwa) w porównaniu z zotepiną czy zyprazydonem. W przypadku olanzapiny oraz rysperydonu dostępne materiały nie wykazały przewagi w działaniu antyświadcym po stronie klozapiny. Bazując na tych danych, należy stwierdzić, że pomimo iż klozapina wykazuje poparte badaniami działanie zmniejszające ryzyko samobójstwa (Meltzer i wsp. 2003), powinno się przeprowadzić dalsze, szeroko zakrojone próby kliniczne porównujące ją z innymi neuroleptykami.

### Leki przeciwdepresyjne

Analiza wyników RCT, opublikowana przez amerykański zespół badawczy w 2012 roku (Gibbons i wsp. 2012), wykazała zmniejszone ryzyko myśli i zachowań samobójczych wśród dorosłych stosujących wenlafaksynę oraz fluoksetynę. Najwyższą jakością dowodów metaanalizy uzyskano dla grup wiekowych 25–64 lata oraz powyżej 65 lat (Gibbons i wsp. 2012, Stone i wsp. 2009).

Niepokojący jest brak dowodów na ich skuteczność w redukcji tendencji samobójczych w populacji dzieci i młodzieży, chociaż nie wykazano też zwiększonego ryzyka samobójstwa związanego z leczeniem antydepresyjnym w tej grupie wiekowej. Wbrew poprzednim kontrowersjom uważa się obecnie, że leki te, pomimo iż mogą zwiększać nasilenie myśli samobójczych na wczesnym etapie farmakoterapii, *per saldo* nie powodują zwiększonej liczby dokonanych samobójstw (Zalsman i wsp. 2016b). Niemniej według zaleceń NICE włączenie leków przeciwdepresyjnych, zwłaszcza u dzieci i młodzieży, powinno odbywać się ze szczególną ostrożnością, monitorując przejawy tendencji samobójczych (*National Institute for Health and Care Excellence* 2017).

### Ketamina

Ketamina okazała się skutecznym lekiem w redukcji objawów depresyjnych (Rybakowski i wsp. 2017). Na podstawie przeglądu dokonanego w 2015 roku (Reinstatler i Youssef 2015) skuteczność ketaminy została potwierdzona w dziewięciu badaniach. Dotyczyła ona zmniejszenia nasilenia myśli samobójczych, brak jest natomiast danych co do zgonów z przyczyn samobójstwa oraz długoterminowych skutków jej podawania, wobec czego istnieje potrzeba dalszych badań prospektywnych. Niewątpliwą zaletą tego typu leczenia jest szybkie rozpoczęcie działania, przy względnie niskim ryzyku działań niepożądanych. Mechanizm, na bazie którego ketamina wykazuje działanie przeciwdepresyjne oraz antyświadcym, zdaje się wykraczać poza powinowactwo do receptora NMDA (Strasburger i wsp. 2017).

### Badania neuroobrazowe

Badania metodą tomografii komputerowej nie dostarczają znaczących obserwacji związanych z zachowaniami samobójczymi. Istotne wydają się natomiast wyniki analiz z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego. Stwierdzono zmiany hiperintensywne istoty białej (WMH) oraz istoty szarej u osób podejmujących próby samobójcze. Szczególnie zwraca uwagę występowanie zmian przykomorowo (PVH) oraz występowanie podkorowych zmian istoty szarej (SCH) (van Heeringen i wsp. 2011, van Heeringen i Mann 2014). Opisano 8-krotny wzrost ryzyka podejmowania prób samobójczych przez pacjentów ze zmianami PVH w MRI (Pompili i wsp. 2008). Obserwowano także zmniejszoną objętość hipokampu u pacjentów z dużą depresją (MDD) podejmujących próbę samobójczą w porównaniu z cierpiącymi na MDD bez zachowań samobójczych (Lee i wsp. 2016). W innym badaniu, przeprowadzonym jednak na znacznie mniejszej grupie chorych nie wykazano takiej zależności (Monkul i wsp. 2007). Wielu autorów nie stwierdziło różnic pomiędzy grupą kontrolną osób zdrowych a grupą



pacjentów z depresją, którzy nie podjęli prób samobójczych (Johnston i wsp. 2017, Monkul i wsp. 2007, van Heeringen i wsp. 2011). Obserwowane zmiany strukturalne zlokalizowane są w regionach mózgu współodpowiadających za procesy podejmowania decyzji i kontrolę impulsywności, co poprzez upośledzone przewidywanie korzystnych i niekorzystnych konsekwencji, może wpływać na podejmowanie zachowań samobójczych (Desmyter i wsp. 2011).

W badaniach SPECT (tomografia emisyjna pojedynczych fotonów) szczególne zainteresowanie skierowano na receptory i transporter serotoniny, a także perfuzję poszczególnych struktur mózgu. Zaobserwowano zmniejszony indeks wiązania znacznika z receptorem serotoninowym 5-HT<sub>2A</sub>. Stwierdzono korelację tego parametru z wyższym poziomem poczucia beznadziejności, będącego jednym z najsilniejszych predyktorów zachowań samobójczych (van Heeringen i wsp. 2003).

Wykazano także zmniejszenie objętości istoty szarej w korze oczodołowo-czołowej i hipokampie po stronie prawej oraz obustronnie w mózdzku u osób podejmujących próby samobójcze. Zmiany obserwowane dotyczą głównie obwodów czołowo-limbicznych, silnie związanych z regulacją emocji (Johnston i wsp. 2017). Inne badania z oceną DTI (*diffusion tensor imaging*) wskazały obniżenie anizotropii w lewej przedniej odnodze torebki wewnętrznej i prawym jądrze soczewkowatym (Jia i wsp. 2010), a także w istocie białej oczodołowo-czołowej po stronie lewej (Mahon i wsp. 2012).

Do doniesień opartych na badaniach obrazowych należy podchodzić z ostrożnością. Populacje badane są zwykle niezbyt liczne, znaczne różnice w metodologii ograniczają możliwości opracowania metaanaliz. Obserwowane różnice nie są specyficzne dla osób z zachowaniami samobójczymi, a występują także między innymi u pacjentów z depresją. Mogą odzwierciedlać zaburzenia osi stresu i lokalizowane są w obszarach mózgu odpowiedzialnych za kontrolę emocji (Desmyter i wsp. 2011, van Heeringen i wsp. 2011). Na podstawie aktualnego stanu wiedzy trudno rekomendować badania obrazowe jako element oceny ryzyka zachowań samobójczych.

## Model, który łączy

Wielu autorów wskazuje na liczne pozagenetyczne czynniki związane z ryzykiem samobójstwa. Należą do nich czynniki demograficzne (jak wiek i płeć), psychospołeczne (strata lub konflikt w relacjach interpersonalnych, utrata bezpieczeństwa ekonomicznego czy migracja), psychiatryczne (jak poczucie beznadziejności w depresji czy obecność urojeń), choroby i objawy somatyczne (AIDS, przewlekłe zespoły neurologiczne, nowotwory i ból) oraz cechy psychologiczne, takie jak strategie rozwiązywania problemów. Potencjalne czynniki ryzyka mogą wywrzeć inny wpływ, zależnie od indywidualnej podatności i odporności danej osoby (Krishnan i wsp. 2007, Lupien i wsp. 2009, Russo i wsp. 2012).

Zaproponowano model integrujący wpływ biologicznych, pośredniczących i pozabiologicznych czynników na zachowania samobójcze. Jest on określany jako model predyspozycja–stres (*stress–diathesis model*). W pierwotnej wersji jako bieżący stresor rozumiano aktualnie występujące zaburzenie psychiczne, a inne cechy traktowano jako obecną już wcześniej predyspozycję (tendencja do reagowania myślami samobójczymi, impulsywność) (Mann i wsp. 1999). W świetle wcześniejszych rozważań do szeroko pojętej predyspozycji można zaliczyć wiele cech o neurobiologicznym podłożu (jak zdolność do hamowania impulsywnych działań czy gotowość reagowania negatywnymi emocjami na sygnały ze środowiska, sprawność układów neuroprzekaźnikowych i międzyosobnicze różnice rozwojowe ośrodkowego układu nerwowego). Pojawiające się w danym etapie życia zdarzenia losowe, choroby nabyte czy stan psychiczny stanowią nakładające się stresory decydujące o przejściu od myśli do działań autodestrukcyjnych.

Można przypuszczać, że liczne czynniki (jak stresujące wydarzenia życiowe, uszkodzenia centralnego układu nerwowego czy czynniki zapalne) modyfikują szlaki neurobiologiczne i wpływają na ekspresję podłoża genetycznego (Mandelli i Serretti 2013). Skutkiem tego wielogenowa etiopatogeneza zachowań samobójczych staje się jeszcze bardziej złożona. ■

The article has been created within the grant from The National Centre for Research and Development 2016/21/B/NZ5/00148 / Artykuł powstał w ramach grantu Narodowego Centrum Nauki 2016/21/B/NZ5/00148

Conflict of interest and financial support was not declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helseńskiej, dyrektywami

EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions / Wkład autorów: JP – conception and project of the paper, editing of the final draft to be published / przygotowanie koncepcji i projekt pracy, redakcja ostatecznej wersji; JH – critical review in terms of substantial intellectual content, acceptance of the final draft to be published / krytyczne zrecenzowanie pod kątem istotnej zawartości intelektualnej, akceptacja ostatecznej wersji do opublikowania; All authors / Wszyscy autorzy – review of the literature and search to the topic, preparation of the manuscript acceptance of the final draft to be published / przegląd i wybór piśmiennictwa, przygotowanie opracowania, akceptacja ostatecznej wersji do opublikowania.

## References / Piśmiennictwo

- Alberdi-Sudupe J, Pita-Fernández S, Gómez-Pardiñas SM, Iglesias-Gil-de-Bernabé F, García-Fernández J, Martínez-Sande G *et al.* Suicide attempts and related factors in patients admitted to a general hospital: a ten-year cross-sectional study (1997–2007). *BMC Psychiatry* 2011; 11: 51. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-11-51>.
- Althoff RR, Hudziak JJ, Willemsen G, Hudziak V, Bartels M, Boomsma DI. Genetic and environmental contributions to self-reported thoughts of self-harm and suicide. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2012; 159B: 120–127. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32010>.
- Antypa N, Serretti A, Rujescu D. Serotonergic genes and suicide: a systematic review. *Eur. Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol* 2013; 23: 1125–1142. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.03.013>.
- Arango V, Underwood MD, Gubbi AV, Mann JJ. Localized alterations in pre- and postsynaptic serotonin binding sites in the ventrolateral prefrontal cortex of suicide victims. *Brain Res* 1995; 688: 121–133.
- Arango V, Underwood MD, Mann JJ. Fewer pigmented locus coeruleus neurons in suicide victims: Preliminary results. *Biol Psychiatry* 1996; 39: 112–120. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(95\)00107-7](https://doi.org/10.1016/0006-3223(95)00107-7).
- Arsenault-Lapierre G, Kim C, Turecki G. Psychiatric diagnoses in 3275 suicides: a meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2004; 4: 37. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-4-37>.
- Asberg M, Nordström P, Träskman-Bendz L. Cerebrospinal fluid studies in suicide. An overview. *Ann. N. Y. Acad Sci* 1986; 487: 243–255.
- Asberg M, Träskman L, Thorén P. 5-HIAA in the cerebrospinal fluid. A biochemical suicide predictor? *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33: 1193–1197.
- Asenjo Lobos C, Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Leucht S. Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006633.pub2>.
- Barbayannis G, Franco D, Wong S, Galdamez J, Romeo RD, Bauer EP. Differential effects of stress on fear learning and activation of the amygdala in pre-adolescent and adult male rats. *Neuroscience* 2017; 360: 210–219. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.07.058>.
- Baud P. Personality traits as intermediary phenotypes in suicidal behavior: genetic issues. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005; 133C: 34–42. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30044>.
- Boldrini M, Underwood MD, Mann JJ, Arango V. Serotonin-1A autoreceptor binding in the dorsal raphe nucleus of depressed suicides. *J Psychiatr Res* 2008; 42: 433–442. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2007.05.004>.
- Brent DA, Bridge J, Johnson BA, Connolly J. Suicidal behavior runs in families. A controlled family study of adolescent suicide victims. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 1145–1152.
- Brent DA, Mann JJ. Family genetic studies, suicide, and suicidal behavior. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005; 133C: 13–24. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30042>.
- Brent DA, Oquendo M, Birmaher B, Greenhill L, Kolko D, Stanley B *et al.* Familial pathways to early-onset suicide attempt: risk for suicidal behavior in offspring of mood-disordered suicide attempters. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 801–807.
- Brezo J, Paris J, Turecki G. Personality traits as correlates of suicidal ideation, suicide attempts, and suicide completions: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 113: 180–206. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00702.x>.
- Casaccia-Bonnet P, Carter BD, Dobrowsky RT, Chao MV. Death of oligodendrocytes mediated by the interaction of nerve growth factor with its receptor p75. *Nature* 1996; 383: 716–719. <https://doi.org/10.1038/383716a0>.
- Caspi A, Hariri AR, Holmes A, Uher R, Moffitt TE. Genetic sensitivity to the environment: the case of the serotonin transporter gene and its implications for studying complex diseases and traits. *Am J Psychiatry* 2010a; 167: 509–527. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09101452>.
- Caspi A, Hariri AR, Holmes A, Uher R, Moffitt TE. Genetic sensitivity to the environment: the case of the serotonin transporter gene and its implications for studying complex diseases and traits. *Am J Psychiatry* 2010b; 167: 509–527. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09101452>.
- Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H *et al.* Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003; 301: 386–389. <https://doi.org/10.1126/science.1083968>.
- Cheeran B, Talelli P, Mori F, Koch G, Suppa A, Edwards M *et al.* A common polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) modulates human cortical plasticity and the response to rTMS: BDNF polymorphism modulates response to rTMS. *J Physiol* 2008; 586: 5717–5725. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.159905>.
- Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013; 346: f3646.
- Coccaro EF, Bergeman CS, Kavoussi RJ, Seroczynski AD. Heritability of aggression and irritability: a twin study of the Buss-Durkee aggression scales in adult male subjects. *Biol Psychiatry* 1997; 41: 273–284.
- Desmyter S, van Heeringen C, Audenaert K. Structural and functional neuroimaging studies of the suicidal brain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35: 796–808. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.12.026>.
- Diagnostics and statistical manual of mental disorders. Fifth Edition (DSM-5). American Psychiatric Association, Washington, DC, London, England 2013.
- Dumais A, Lesage AD, Lalovic A, Séguin M, Tousignant M, Chawky N, Turecki G. Is violent method of suicide a behavioral marker of lifetime aggression? *Am. J. Psychiatry* 2005; 162: 1375–1378. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.7.1375>.
- Dwivedi Y. Brain-derived neurotrophic factor and suicide pathogenesis. *Ann Med* 2010; 42: 87–96. <https://doi.org/10.3109/07853890903485730>.
- Dwivedi Y. Brain-derived neurotrophic factor: role in depression and suicide. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2009; 5: 433–449.
- Dwivedi Y, Rizavi HS, Conley RR, Roberts RC, Tamminga CA, Pandey GN. Altered gene expression of brain-derived neurotrophic factor and receptor tyrosine kinase B in postmortem brain of suicide subjects. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 804–815. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.8.804>.
- Egeland JA, Susser JN. Suicide and family loading for affective disorders. *JAMA* 1985; 254: 915–918.
- Elliott E, Ezra-Nevo G, Regev L, Neufeld-Cohen A, Chen A. Resilience to social stress coincides with functional DNA methylation of the Crf gene in adult mice. *Nat Neurosci* 2010; 13: 1351–1353. <https://doi.org/10.1038/nn.2642>.
- Escribá PV, Ozaita A, García-Sevilla JA. Increased mRNA Expression of  $\alpha$ 2A-Adrenoceptors, Serotonin Receptors and  $\mu$ -Opioid Receptors in the Brains of Suicide Victims.

- Neuropsychopharmacology 2004; 29: 1512–1521. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300459>.
33. Fu Q, Heath AC, Buchholz 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.
  34. Galfalvy H, Haghighi F, Hodgkinson C, Goldman D, Oquendo MA, Burke A *et al.* A genome-wide association study of suicidal behavior. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2015; 168: 557–563. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32330>.
  35. Germain A, Kupfer DJ. Circadian rhythm disturbances in depression. *Hum Psychopharmacol* 2008; 23: 571–585. <https://doi.org/10.1002/hup.964>.
  36. Ghasemi A, Seifi M, Rad BS. Association between serotonin 2A receptor genetic variations, stressful life events and suicide. *Gene* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.03.023>.
  37. Gibbons RD, Brown CH, Hur K, Davis JM, Mann JJ. Suicidal Thoughts and Behavior With Antidepressant Treatment: Reanalysis of the Randomized Placebo-Controlled Studies of Fluoxetine and Venlafaxine. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69: 580. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.2048>.
  38. Goodwin G, Haddad P, Ferrier I, Aronson J, Barnes T, Cipriani A *et al.* Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol (Oxf.)* 2016; 30: 495–553. <https://doi.org/10.1177/0269881116636545>.
  39. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 636–645.
  40. Guidotti G, Calabrese F, Anacker C, Racagni G, Pariante CM, Riva MA. Glucocorticoid Receptor and FKBP5 Expression Is Altered Following Exposure to Chronic Stress: Modulation by Antidepressant Treatment. *Neuropsychopharmacology* 2013; 38: 616–627. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.225>.
  41. Hawton K, van Heeringen K. Suicide. *Lancet Lond Engl* 2009; 373: 1372–1381. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60372-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60372-X).
  42. <https://www.ecnp.eu/projects-initiatives/nomenclature.aspx>, n.d.
  43. <http://www.statystyka.policja.pl/st/wybrane-statystyki/zamachy-samobojcze/63803,Zamachy-samobojcze-od-2017-roku.html>, n.d.
  44. [http://www.who.int/mental\\_health/prevention/suicide/suicideprevent/en/](http://www.who.int/mental_health/prevention/suicide/suicideprevent/en/), n.d.
  45. Isometsä E. Suicidal behaviour in mood disorders – who, when, and why? *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr* 2014; 59: 120–130.
  46. Jaeschke R, Siwek M, Dudek D. Neurobiology of suicidal behaviour. *Psychiatr Pol* 2011; 45: 573–588.
  47. Jaworska-Andryszewska P, Rybakowski J. Negative experiences in childhood and the development and course of bipolar disorder. *Psychiatr Pol* 2016; 50: 989–1000. <https://doi.org/10.12740/PP/61159>.
  48. Jia Z, Huang X, Wu Q, Zhang T, Lui S, Zhang J *et al.* High-Field Magnetic Resonance Imaging of Suicidality in Patients With Major Depressive Disorder. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 1381–1390. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09101513>.
  49. Jimenez-Treviño L, Blasco-Fontecilla H, Braquehais MD, Ceverino-Dominguez A, Baca-Garcia E. Endophenotypes and suicide behaviour. *Actas Esp Psiquiatr* 2011; 39: 61–69.
  50. Johnston JAY, Wang F, Liu J, Blond BN, Wallace A, Liu J *et al.* Multimodal Neuroimaging of Frontolimbic Structure and Function Associated With Suicide Attempts in Adolescents and Young Adults With Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry* 2017; 174: 667–675. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.15050652>.
  51. Jokinen J, Nordström P. HPA axis hyperactivity and attempted suicide in young adult mood disorder inpatients. *J Affect Disord* 2009; 116: 117–120. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.10.015>.
  52. Kawashima Y, Yonemoto N, Inagaki M, Yamada M. Prevalence of suicide attempters in emergency departments in Japan: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2014; 163: 33–39. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.03.025>.
  53. Keilp JG, Gorlyn M, Russell M, Oquendo MA, Burke AK, Harkavy-Friedman J, Mann JJ. Neuropsychological function and suicidal behavior: attention control, memory and executive dysfunction in suicide attempt. *Psychol Med* 2013; 43: 539–551. <https://doi.org/10.1017/S0033291712001419>.
  54. Keilp JG, Wyatt G, Gorlyn M, Oquendo MA, Burke AK, John Mann J. Intact alternation performance in high lethality suicide attempters. *Psychiatry Res* 2014; 219: 129–136. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.04.050>.
  55. Kleim JA, Chan S, Pringle E, Schallert K, Procaccio V, Jimenez R, Cramer SC. BDNF val66met polymorphism is associated with modified experience-dependent plasticity in human motor cortex. *Nat Neurosci* 2006; 9: 735–737. <https://doi.org/10.1038/nn1699>.
  56. Krishnan V, Han M-H, Graham DL, Berton O, Renthal W, Russo SJ *et al.* Molecular Adaptations Underlying Susceptibility and Resistance to Social Defeat in Brain Reward Regions. *Cell* 2007; 131: 391–404. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.09.018>.
  57. Ladd CO, Thiruvikraman KV, Huot RL, Plotsky PM. Differential neuroendocrine responses to chronic variable stress in adult Long Evans rats exposed to handling-maternal separation as neonates. *Psychoneuroendocrinology* 2005; 30: 520–533. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2004.12.004>.
  58. LaPlant Q, Chakravarty S, Vialou V, Mukherjee S, Koo JW, Kalahasti G *et al.* Role of nuclear factor kappaB in ovarian hormone-mediated stress hypersensitivity in female mice. *Biol Psychiatry* 2009; 65: 874–880. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.01.024>.
  59. Lee YJ, Kim S, Gwak AR, Kim SJ, Kang S-G, Na K-S, Son Y-D, Park J. Decreased regional gray matter volume in suicide attempters compared to suicide non-attempters with major depressive disorders. *Compr Psychiatry* 2016; 67: 59–65. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2016.02.013>.
  60. Le-Niculescu H, Levey DF, Ayalew M, Palmer L, Gavrin LM, Jain N *et al.* Discovery and validation of blood biomarkers for suicidality. *Mol Psychiatry* 2013; 18: 1249–1264. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.95>.
  61. Leszczyńska-Rodziewicz A, Szczepankiewicz A, Skibińska M, Pawlak J, Dmitrzak-Węglarz M, Hauser J, Narozna B. Possible association between haplotypes of the FKBP5 gene and suicidal bipolar disorder, but not with melancholic depression and psychotic features, in the course of bipolar disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014; 243. <https://doi.org/10.2147/NDT.S54538>.
  62. Liu D, Diorio J, Tannenbaum B, Caldji C, Francis D, Freedman A *et al.* Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science* 1997; 277: 1659–1662.
  63. Liu RT, Miller I. Life events and suicidal ideation and behavior: a systematic review. *Clin Psychol Rev* 2014; 34: 181–192. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2014.01.006>.



64. Ludwig B, Dwivedi Y. The concept of violent suicide, its underlying trait and neurobiology: A critical perspective. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol* 2018; 28: 243–251. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.12.001>.
65. Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10: 434–445. <https://doi.org/10.1038/nrn2639>.
66. Mahon K, Burdick KE, Wu J, Ardekani BA, Szeszko PR. Relationship between suicidality and impulsivity in bipolar I disorder: a diffusion tensor imaging study: Suicidality and impulsivity in BD-I. *Bipolar Disord* 2012; 14: 80–89. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2012.00984.x>.
67. Malafosse A. Genetics of suicidal behavior. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005; 133C: 1–2. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30039>.
68. Mandelli L, Serretti A. Gene environment interaction studies in depression and suicidal behavior: An update. *Neurosci Biobehav Rev* 2013; 37: 2375–2397. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.07.011>.
69. Mann JJ. Neurobiology of suicidal behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4: 819–828. <https://doi.org/10.1038/nrn1220>.
70. Mann JJ, Apter A, Bertolote J, Beautrais A, Currier D, Haas A *et al.* Suicide Prevention Strategies: A Systematic Review. *JAMA* 2005; 294: 2064. <https://doi.org/10.1001/jama.294.16.2064>.
71. Mann JJ, Stanley M, McBride PA, McEwen BS. Increased serotonin<sub>2</sub> and beta-adrenergic receptor binding in the frontal cortices of suicide victims. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 954–959.
72. Mann JJ, Waternaux C, Haas GL, Malone KM. Toward a clinical model of suicidal behavior in psychiatric patients. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 181–189.
73. Mansour HA, Talkowski ME, Wood J, Chowdari KV, McClain L, Prasad K *et al.* Association study of 21 circadian genes with bipolar I disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *Bipolar Disord* 2009; 11: 701–710. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00756.x>.
74. Mattson MP. Glutamate and Neurotrophic Factors in Neuronal Plasticity and Disease. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1144: 97–112. <https://doi.org/10.1196/annals.1418.005>.
75. Meltzer HY, Alphas L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A *et al.*, International Suicide Prevention Trial Study Group. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 82–91.
76. Mirsky HP, Liu AC, Welsh DK, Kay SA, Doyle FJ. A model of the cell-autonomous mammalian circadian clock. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009; 106: 11107–11112. <https://doi.org/10.1073/pnas.0904837106>.
77. Monkul ES, Hatch JP, Nicoletti MA, Spence S, Brambilla P, Lacerda ALT *et al.* Frontal-limbic brain structures in suicidal and non-suicidal female patients with major depressive disorder. *Mol Psychiatry* 2007; 12: 360–366. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001919>.
78. Mullins N, Perroud N, Uher R, Butler AW, Cohen-Woods S, Rivera M *et al.* Genetic relationships between suicide attempts, suicidal ideation and major psychiatric disorders: A genome-wide association and polygenic scoring study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr* 2014; 165: 428–437. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32247>.
79. Nemeč D, Szczepankiewicz A, Leszczyńska-Rodziewicz A, Pawlak J, Rajewska-Rager A, Dmitrzak-Węglarz M *et al.* No association of glucocorticoid receptor gene polymorphism (rs6190) with unipolar and bipolar disorder. *Psychiatr Pol* 2013; 47: 647–655.
80. Pacheco J, Beevers CG, Benavides C, McGeary J, Stice E, Schnyer DM. Frontal-Limbic White Matter Pathway Associations with the Serotonin Transporter Gene Promoter Region (5-HTTLPR) Polymorphism. *J Neurosci* 2009; 29: 6229–6233. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0896-09.2009>.
81. Parsey RV, Oquendo MA, Ogden RT, Olvet DM, Simpson N, Huang Y-Y *et al.* Altered serotonin 1A binding in major depression: a [carbonyl-C-11]WAY100635 positron emission tomography study. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 106–113. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.06.016>.
82. Pawlak J, Dmitrzak-Węglarz M, Maciukiewicz M, Kapelski P, Czernski P, Leszczyńska-Rodziewicz A *et al.* Personality traits as an endophenotype in genetic studies on suicidality in bipolar disorder. *Acta Neuropsychiatr* 2016; 1–7. <https://doi.org/10.1017/neu.2016.43>.
83. Pawlak J, Dmitrzak-Węglarz M, Maciukiewicz M, Wilkosc M, Leszczyńska-Rodziewicz A, Zaremba D *et al.* Suicidal behavior in the context of disrupted rhythmicity in bipolar disorder – data from an association study of suicide attempts with clock genes. *Psychiatry Res* 2015; 226: 517–520. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.01.010>.
84. Pawlak J, Szczepankiewicz A, Kapelski P, Rajewska-Rager A, Slopian A, Skibinska M *et al.* Suicidal behavior in the context of disrupted rhythmicity in bipolar disorder – Complementary research of clock genes with suicide risks factors and course of disease. *Psychiatry Res* 2017; 257: 446–449. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.07.057>.
85. Pfennig A, Kunzel HE, Kern N, Ising M, Majer M, Fuchs B *et al.* Hypothalamus-pituitary-adrenal system regulation and suicidal behavior in depression. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 336–342. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.11.017>.
86. Pompili M, Baldessarini R, Forte A, Erbutto D, Serafini G, Fiorillo A *et al.* Do Atypical Antipsychotics Have Antisuicidal Effects? A Hypothesis-Generating Overview. *Int J Mol Sci* 2016; 17: 1700. <https://doi.org/10.3390/ijms17101700>.
87. Pompili M, Innamorati M, Mann JJ, Oquendo MA, Lester D, Del Casale A *et al.* Periventricular white matter hyperintensities as predictors of suicide attempts in bipolar disorders and unipolar depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32: 1501–1507. <https://doi.org/10.1016/j.pnpb.2008.05.009>.
88. Rabizadeh S, Oh J, Zhong LT, Yang J, Bitler CM, Butcher LL *et al.* Induction of apoptosis by the low-affinity NGF receptor. *Science* 1993; 261: 345–348.
89. Rasmusson AM, Shi L, Duman R. Downregulation of BDNF mRNA in the hippocampal dentate gyrus after re-exposure to cues previously associated with footshock. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol* 2002; 27: 133–142. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(02\)00286-5](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(02)00286-5).
90. Reardon S. Brain study seeks roots of suicide. *Nature* 2015; 528: 19–19. <https://doi.org/10.1038/nature.2015.18870>.
91. Reinstatler L, Youssef NA. Ketamine as a potential treatment for suicidal ideation: a systematic review of the literature. *Drugs RD* 2015; 15: 37–43. <https://doi.org/10.1007/s40268-015-0081-0>.
92. Ricon T, Toth E, Leshem M, Braun K, Richter-Levin G. Unpredictable chronic stress in juvenile or adult rats has opposite effects, respectively, promoting and impairing resilience. *Stress Amst Neth* 2012; 15: 11–20. <https://doi.org/10.3109/10253890.2011.572207>.
93. Rihmer Z, Kiss K. Bipolar disorders and suicidal behaviour. *Bipolar Disord* 2002; 4: Suppl 1, 21–25.

94. Roy A, Segal NL, Centerwall BS, Robinette CD. Suicide in twins. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 29–32.
95. Russo SJ, Murrough JW, Han M-H, Charney DS, Nestler EJ. Neurobiology of resilience. *Nat Neurosci* 2012; 15: 1475–1484. <https://doi.org/10.1038/nn.3234>.
96. Rybakowski JK. Recent advances in the understanding and management of bipolar disorder in adults. *F1000Research* 2017; 6: 2033. <https://doi.org/10.12688/f1000research.12329.1>.
97. Rybakowski JK. Lithium in neuropsychiatry: A 2010 update. *World J Biol Psychiatry* 2011; 12: 340–348. <https://doi.org/10.3109/15622975.2011.559274>.
98. Rybakowski JK, Permoda-Osip A, Bartkowska-Sniatkowska A. Ketamine augmentation rapidly improves depression scores in inpatients with treatment-resistant bipolar depression. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2017; 21: 99–103. <https://doi.org/10.1080/13651501.2017.1297834>.
99. Schulsinger F, Kety SS, Rosenthal D, Wender PH. A family study of suicide. In: Origin, prevention and treatment of affective disorders. London 1979.
100. Smith MA, Makino S, Kvetnansky R, Post RM. Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 1995; 15: 1768–1777.
101. Staner L, Mendlewicz J. Heredity and role of serotonin in aggressive impulsive behavior. *L'Encéphale* 1998; 24: 355–364.
102. Stanley M, Mann JJ. Increased serotonin-2 binding sites in frontal cortex of suicide victims. *Lancet Lond Engl* 1983; 1: 214–216.
103. Statham DJ, Heath AC, Madden PA, Buchholz KK, Bierut L, Dinwiddie SH *et al*. Suicidal behaviour: an epidemiological and genetic study. *Psychol Med* 1998; 28: 839–855.
104. Stenbacka M, Jokinen J. Violent and non-violent methods of attempted and completed suicide in Swedish young men: the role of early risk factors. *BMC Psychiatry* 2015; 15: 196. <https://doi.org/10.1186/s12888-015-0570-2>.
105. Stone M, Laughren T, Jones ML, Levenson M, Holland PC, Hughes A *et al*. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *BMJ* 2009; 339: b2880–b2880. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2880>.
106. Strasburger SE, Bhimani PM, Kaabe JH, Krysiak JT, Nanchanatt DL, Nguyen TN *et al*. What is the mechanism of Ketamine's rapid-onset antidepressant effect? A concise overview of the surprisingly large number of possibilities. *J Clin Pharm Ther* 2017; 42: 147–154. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12497>.
107. Szczepankiewicz A, Leszczyńska-Rodziewicz A, Pawlak J, Rajewska-Rager A, Dmierzak-Weglarz M, Wilkosc M *et al*. Glucocorticoid receptor polymorphism is associated with major depression and predominance of depression in the course of bipolar disorder. *J Affect Disord* 2011; 134: 138–144. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.06.020>.
108. Szczepankiewicz A, Leszczyńska-Rodziewicz A, Pawlak J, Rajewska-Rager A, Wilkosc M, Zaremba D *et al*. Epistatic interaction between CRHR1 and AVPR1b variants as a predictor of major depressive disorder. *Psychiatr Genet* 2013; 23: 239–246. <https://doi.org/10.1097/YPG.0000000000000007>.
109. 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: 887–893. <https://doi.org/10.1038/nn1279>.
110. Teicher MH, Samson JA. Childhood Maltreatment and Psychopathology: A Case for Ecophenotypic Variants as Clinically and Neurobiologically Distinct Subtypes. *Am J Psychiatry* 2013; 170: 1114–1133. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12070957>.
111. Toth E, Gersner R, Wilf-Yarkoni A, Raizel H, Dar DE, Richter-Levin G, Levit O, Zangen A. Age-dependent effects of chronic stress on brain plasticity and depressive behavior: Coping with chronic stress. *J Neurochem* 2008; 107: 522–532. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2008.05642.x>.
112. Tsankova NM. Histone Modifications at Gene Promoter Regions in Rat Hippocampus after Acute and Chronic Electroconvulsive Seizures. *J Neurosci* 2004; 24: 5603–5610. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0589-04.2004>.
113. Turecki G. Suicidal behavior: is there a genetic predisposition? *Bipolar Disord* 2001; 3: 335–349.
114. Turecki G, Ernst C, Jollant F, Labonté B, Mechawar N. The neurodevelopmental origins of suicidal behavior. *Trends Neurosci* 2012; 35: 14–23. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.11.008>.
115. van Heeringen C, Audenaert K, Van Laere K, Dumont F, Slegers G, Mertens J, Dierckx RA. Prefrontal 5-HT2a receptor binding index, hopelessness and personality characteristics in attempted suicide. *J Affect Disord* 2003; 74: 149–158.
116. van Heeringen C, Bijttebier S, Godfrin K. Suicidal brains: A review of functional and structural brain studies in association with suicidal behaviour. *Neurosci Biobehav Rev* 2011; 35: 688–698. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.08.007>.
117. van Heeringen K, Mann JJ. The neurobiology of suicide. *Lancet Psychiatry* 2014; 1: 63–72. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(14\)70220-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(14)70220-2).
118. van Houwelingen CA, Beersma DG. Seasonal changes in 24-h patterns of suicide rates: a study on train suicides in The Netherlands. *J Affect Disord* 2001; 66: 215–223.
119. van Houwelingen CAJ, Kerkhof AJFM, Beersma DGM. Train suicides in The Netherlands. *J Affect Disord* 2010; 127: 281–286. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.06.005>.
120. Vieta E. Suicidal behaviour in the forthcoming classifications of mental disorders. *Eur Psychiatry* 2008; 23: S46. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2008.01.165>.
121. Wallace DL, Han M-H, Graham DL, Green TA, Vialou V, Iñiguez SD *et al*. CREB regulation of nucleus accumbens excitability mediates social isolation-induced behavioral deficits. *Nat Neurosci* 2009; 12: 200–209. <https://doi.org/10.1038/nn.2257>.
122. Wasserman D, Rihmer Z, Rujescu D, Sarchiapone M, Sokolowski M, Titelman D *et al*. European Psychiatric Association. The European Psychiatric Association (EPA) guidance on suicide treatment and prevention. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr* 2012; 27: 129–141. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2011.06.003>.
123. Willour VL, Seifuddin F, Mahon PB, Jancic D, Pirooznia M, Steele J *et al*. A genome-wide association study of attempted suicide. *Mol Psychiatry* 2012; 17: 433–444. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.4>.
124. Young KA, Bonkale WL, Holcomb LA, Hicks PB, German DC. Major depression, 5HTTLPR genotype, suicide and antidepressant influences on thalamic volume. *Br J Psychiatry* 2008; 192: 285–289. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.039180>.

125. Zalsman G, Hawton K, Wasserman D, van Heeringen K, Arensman E, Sarchiapone M *et al.* Suicide prevention strategies revisited: 10-year systematic review. *Lancet Psychiatry* 2016a; 3: 646–659. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30030-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30030-X).
126. Zalsman G, Hawton K, Wasserman D, van Heeringen K, Arensman E, Sarchiapone M *et al.* Suicide prevention strategies revisited: 10-year systematic review. *Lancet Psychiatry* 2016b; 3: 646–659. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30030-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30030-X).
127. Zouk H, McGirr A, Lebel V, Benkelfat C, Rouleau G, Turecki G. The effect of genetic variation of the serotonin 1B receptor gene on impulsive aggressive behavior and suicide. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet Off Publ Int Soc Psychiatr Genet* 2007; 144B: 996–1002. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30521>.