

NEDSATT SEROTONINHALT PREDISPONERAR FÖR VÅLD

Enkelt blodprov förutsäger farlighet

En nedsatt serotoninerg funktion har visat sig vara förenad med impulsivt destruktivt beteende, såsom mord, anstiftan till mordbrand och våldsamma självmord. Halten av monoaminoxidas (MAO) är kopplad till hjärnans serotoninerga kapacitet, och är av central betydelse för att förutsäga farlighet. Genom ett enkelt blodprov kan MAO-halten i trombocyter mätas, en undersökning som bör ingå i varje rättspsykiatrisk undersökning.

Vid 1970-talets slut framkom data som talar för att svaghet i hjärnans serotoninerga system var av betydelse för mänskligt våld (Figur 1). Undersökningarna av det serotoninerga systemet hos människa följer fyra linjer:

1. Analys av serotoninets nedbrytningsprodukt i likvor, 5-hydroxyindolacetic acid, 5-hydroxyindolättiksyra (5-HIAA).
2. Undersökning av tryptofan, serotoninets förstadium (precursor) i blodplasma.
3. Undersökning av serotoninupptaget i trombocyter.
4. Undersökning av de neuroendokrina funktioner som är beroende av centrala serotoninerga funktioner, främst blodsockerbelastning och belastning med fenfluramin.

1. Halten av 5-HIAA i cerebrospinalvätska

Magnetspektrografiska metoder, utvecklade under 1960-talet, tillät studier av 5-hydroxyindolättiksyra i cerebrospinalvätska (liquor cerebrospinalis, cerebrospinal fluid, CSF), den vätska som omger hjärna och ryggmärg. 5-HIAA är den slutliga nedbrytningsprodukten av serotonin. Halten 5-HIAA i

CSF förmodas avspegla dess presynaptiska serotoninerga aktivitet i hjärnan. Låga halter talar för låg omsättning av den centrala serotoninerga funktionen (Figur 2).

I de första undersökningarna från USA, företagna av Brown och medarbetare i början av 1970-talet, kunde man påvisa att aggressivitet hade samband med låga halter av 5-HIAA i CSF. Senare undersökning påvisade ett samband mellan aggressivitet och suicidalt beteende [1].

Marie Åsberg och medarbetare [2] beskrev låga halter av 5-HIAA i CSF hos deprimerade patienter som gjort våldsamma självmordsförsök eller som

Benägenheten för våld kan ha samband med serotoninhalten i hjärnan. Bilden är ett verk av Falugrafikern Axel Fridell.

Författare

LARS LIDBERG

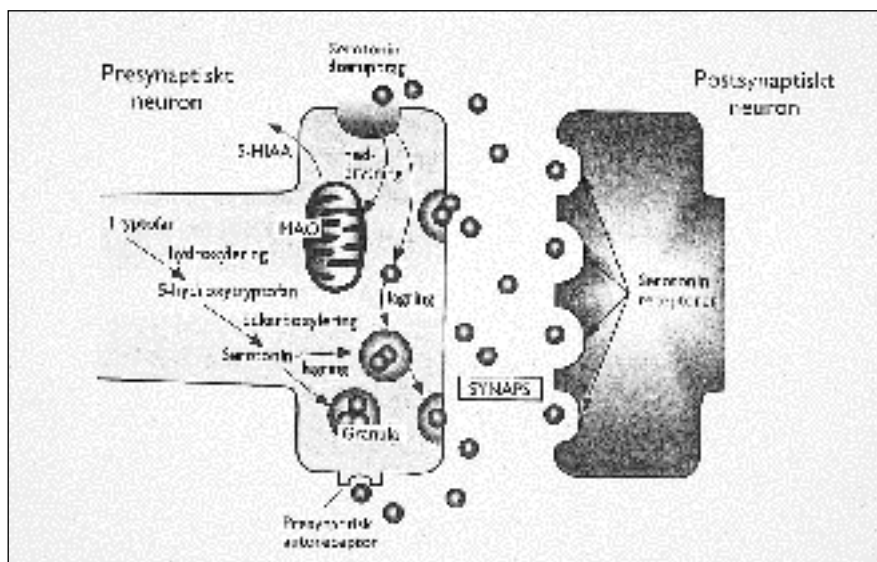
professor i rättspsykiatri, sektionen för rättspsykiatri, Karolinska institutet, Stockholm

ANNA DÅDERMAN

fil kand i psykologi, doktorand, sektionen för rättspsykiatri, Karolinska institutet, samt psykologiska institutionen, avdelningen för biologisk psykologi, Stockholms universitet.

SERIE Serotonin och känslor

Serien om serotonin och känslor inleddes i Läkartidningen 38/97.



Figur 1. Det serotonerga systemet illustrerat av Adam Nagy i boken »Serotonerg dysfunktion», utgiven av Pfizer AB 1996.

tagit livet av sig på ett mycket destruktivt sätt (de hängde sig eller sköt sig). Andra patienter som gjort självmordsförsök på ett mindre destruktivt sätt (t ex genom att förgifta sig med tabletter) hade normalt 5-HIAA-värde. Ett psykologiskt samband mellan inåtriktad och utåtriktad aggressivitet är väl känt. Många mördare och dråpare tar livet av sig i samband med brottet, i Sverige omkring 15 procent. Ännu fler suiciderar senare [3]. Svåra våldsmän som även gjort självmordsförsök ligger lägre i 5-HIAA-halt än andra mördare [4].

En stor serie undersökningar rörande den serotonerga funktionen är utförda på rättspsykiatriska patienter i Finland. I en treårsuppföljning fann Virkkunen och medarbetare [5] att återfall i våldsbrott och i mordbrand förekom oftare hos dem som hade låga halter av 5-HIAA i CSF.

Mordbrand är ett impulsivt aggressivt beteende. Virkkunen och hans grupp [6] kunde visa att manliga mordbrännare hade lägre 5-HIAA-halt än såväl individer i en kontrollgrupp som andra våldsmän. De som återföll i mordbrand hade indikatorer på låg serotoninerg aktivitet.

Impulsiv aggressivitet har samband med låga halter av 5-HIAA. Lidberg och medarbetare [7] fann att mördare som även gjort självmordsförsök hade låga halter av serotonin. De impulsiva förövare som dödat en partner med vilken de haft ett kärleksförhållande hade lägre halter av 5-HIAA.

Dessa undersökningar är av särskilt intresse, eftersom de företogs på personer som vistades i häkte eller fängelse och därför inte hade tillgång till vare sig alkohol eller droger.

2. Tryptofan

Tillgängligheten av tryptofan i hjärnan för serotoninsyntes kräver passage över blod-hjärnbarriären vilken styrs av kvoten mellan tryptofan och liknande aminosyror i plasma. Genom att analysera tryptofannivån och dessa aminosyror i plasma erhålls ett mått på hjärnans tillgänglighet för serotonin (Figur 3).

Denna kvot är av betydelse för tryptofantransporten till hjärnan över blod-hjärnbarriären. Reducerad tryptofannivå i plasma har samband med aggressivt beteende. En låg kvot av tryptofan i relation till övriga aminosyror påvisades av Branchey och medarbetare [8] hos en grupp manliga våldsverkare; samma fynd har sedermera gjorts även av rättspsykiatriska avdelningen, Stockholm, i samarbete med Tomas Eriksson vid farmakologiska institutionen i Göteborg [9].

Två undersökningar har visat att behandling med tryptofan kan reducera aggressiviteten hos psykiatriska patienter [10, 11].

3. Trombocyter och serotonin

Monoaminoxidas (MAO) är ett enzym som finns såväl i mitokondrier i

hjärnans neuroner som i andra celler. Nedbrytningen av serotonin och noradrenalin i hjärnan försiggår huvudsakligen genom MAO-A (A-form och B-form finns [12]). Forskare har närmare intresserat sig för MAO eftersom det går att mäta i ett blodprov. Halten av MAO i trombocyter, som även är ärftlig, är kopplad till hjärnans serotoninerga kapacitet. Låga halter av MAO i cerebrospinalvätska avspeglar den presynaptiska serotoninerga aktiviteten i hjärnan.

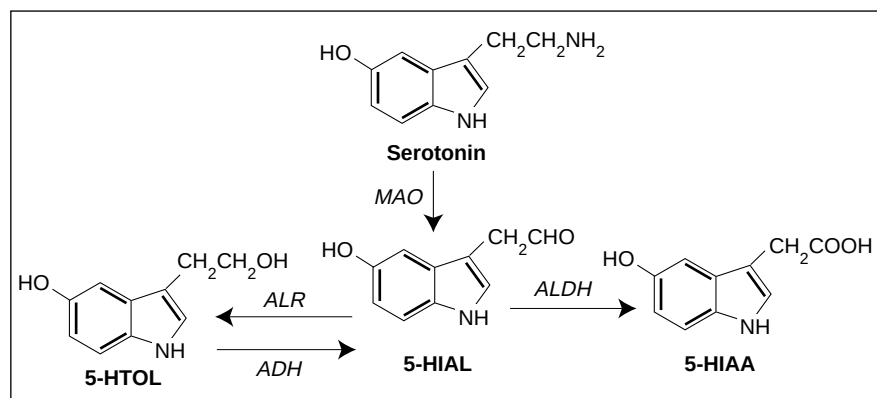
MAO har studerats främst av Lars Orelund, professor i farmakologi i Uppsala.

Halten av MAO i trombocyter är stabil och påverkas endast i föga utsträckning av yttre faktorer, såsom exempelvis fysisk träning eller abstinensbesvär efter alkoholmissbruk. Att MAO-aktiviteten är genetiskt styrd har visats i ett flertal tvillingstudier. MAO-aktiviteten är omkring 20 procent högre hos kvinnor än hos män.

Ett flertal undersökningar har visat att en låg halt av MAO i trombocyterna tyder på en ospecificerad dysfunktion i det serotoninerga systemet, som i sin tur leder till sårbarhet för psykisk sjukdom. Man kan säga att MAO-aktiviteten i trombocyter är ett av de få hittills kända biologiska mått som kan användas för mätning av psykisk störning, såsom psykopati och alkoholism. Exakt vilka sambanden är och hur de utformar sig vet man ännu inte, men det finns ett starkt samband mellan storleken på eller kapaciteten hos det centrala serotoninerga systemet – eller systemen – och MAO-aktiviteten i blodplättar. Detta stöds av resultat som visat på ett positivt samband mellan halten av 5-HIAA i CSF och MAO-aktiviteten.

Gottfries och medarbetare påvisade tidigt [13] låg MAO-aktivitet i hjärnor från alkoholmissbrukare. Detta berodde ej på någon gifteffekt av alkoholen i sig. Av intresse är att de alkoholmissbrukare som i ärftlighetsstudier i Umeå och USA [14] kallades för typ 2-alko-

Figur 2. Den oxidativa metabolismen hos serotonin.



holister hade lägre MAO-aktivitet än övriga [15]. Typ 2-alkoholism har hög äftlighet och debuterar tidigt i missbruk, som ofta är förenat med våldsbrott.

MAO-analys i trombocyter innebär ett betydande framsteg då det gäller att förutsäga impulsivt våld hos kriminella. Tidigt visade Lidberg tillsammans med Oreländ och medarbetare [16] att MAO-aktiviteten är låg hos psykopater. Några undersökningar har även visat att MAO-aktivitet i trombocyter utgör ett viktigt prognostiskt instrument för att avgöra risk för återfall i brott.

Sammanfattande framställningar rörande MAO finns av Lars Oreländ dels i kapitlet »Monoamine oxidase in neuro-psychiatric disorders» i boken »Monoamine oxidase: Basic and clinical aspects» [17], dels i boken »Progress in brain research» (Lars Oreländ och Jarmila Hallman) [18].

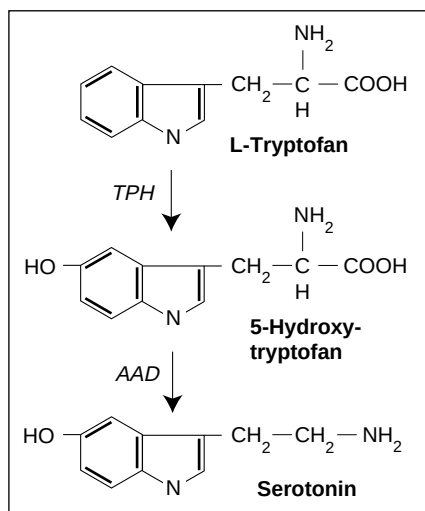
4. Fenfluraminetst

Det har inte funnits möjligheter att direkt studera serotoninreceptorer. Man har varit hänvisad till indirekta metoder. En sådan är fenfluraminetstet. Fenfluramin frigör serotonin och blockerar serotoninåterupptaget. Denna förhöjning av den centrala serotoninerga aktiviteten avspeglas i en förhöjning av prolaktinnivån i blod (förutom att reglera mjölkutsöndringen har prolaktin även andra funktioner). Förändringen är dosberoende. Sålunda anses en förändring av plasmaprolaktinnivån efter en enskilda dos fenfluramin vara ett mått på den centrala serotoninerga aktiviteten.

I en undersökning av äftliga faktorer hos personlighetsstörda män har Coccaro och medarbetare [19] funnit att impulsiva personlighetsdrag förekom oftare hos s k förstegradssläktingar (föräldrar, syskon och barn) till dem som visade tecken på reducerad serotoninerg funktion i centrala nervsystemet. Denna nedsatta funktion avspeglade sig i ett lågt prolaktinsvar efter fenfluraminetst. Detta gäller även psykopater med diagnosen antisocial personlighetsstörning, enligt den amerikanska psykiatriklassifikationen DSM.

Sammantaget har neuroendokrina undersökningar påvisat en dålig funktion av det centrala serotoninerga systemet hos dem som är benägna för impulsivt beteende, inkluderande självmordsförsök, alkoholmissbruk och aggressivitet. Undersökningar av drogmissbrukare har givit motsatt resultat [20], vilket kan bero antingen på att de förstört sina serotoninreceptorer eller på att vissa interaktioner med droger höjde prolaktinsvaret efter genomfört fenfluraminetst.

Även andra substanser än fenfluramin kan användas för undersökning av



Figur 3. Serotoninets biosyntes (5-hydroxytryptamin, 5-HT).

den centrala serotoninerga funktionen. En av dem är metaklorofenylpiperazin (m-CPP), en annan buspiron, där man funnit att dysfori (psykologisk nedstämdhet och irritabilitet) och aggressivitet är reaktioner förenade med nedsatt serotonininsvar.

Biologiska mått på aggressivitet/impulsivitet

Serotonin ligger till grund för aggressiva impulser. Forskningsresultaten tyder dock på att även andra biologiska mått, oftast relaterade både till serotonin och till varandra, har betydelse för mänskligt våld; exempelvis påverkar hormoner från amygdalakomplexet emotioner och exekutiva funktioner. Dessa funktioner anses vara sammanlänkade med frontalloberna, som i sin tur spelar en viktig roll såväl för framtidsinriktat handlande som för reglering och kontroll av beteendet:

Serotonin, insulin och hypoglykemi. Blodsockernivån har samband med serotoninhalten. Ett lågt blodsockervärde (hypoglykemi) är förenat med irritation, aggression och minnesförlust. Experiment baserade på glukostoleranstest påvisar att insulin och blodsocker har en betydande roll i uppkomsten av aggressiva impulser. Denna metod har beskrivits av Virkkunen och Huttunen [21]. Hypoglykemi bland en grupp män som gjort sig skyldiga till upprepat våld kunde relateras till aggressiva impulser under alkoholpåverkan och minnesförlust, liksom till deras respektive fäders alkoholism [22].

I undersökningen av Virkkunen och medarbetare [5] framkom att återfall både i våldsbrott och i anstiftan till mordbrand förekom oftare såväl hos dem som hade låga halter av 5-HIAA i CSF som hos dem vars blodsockerkurva avvek från det normala. I en replike-

rad, ännu opublicerad studie av Virkkunen och medarbetare [23] kunde man dessutom relatera långsam och låg blodsockerstegring till våldsbeteende och alkoholism hos den undersöktes fader.

Skillnaden var påtaglig i den grupp som begått självmord under uppföljningen: de som hade en våldsam och alkoholiserad fader hade både lägre CSF 5-HIAA och lägre blodsockernivå än dem vars fäder var normala i dessa avseenden.

Sammanfattningsvis tyder forskningen på en tydlig relation mellan dysfunktion i det serotoninerga systemet och reduktionen i blodsockernivån, vilken i sin tur framkallar aggressiva impulser.

Finns en relation mellan serotonin, sexualhormoner och stress? Man skiljer på två typer av könshormon: androgen, manligt hormon (bl a testosteron) och östrogen, kvinnligt hormon (bl a estradiol). Många av de beteenden som förknippas med visst risktagande och aggressivitet relateras i djurvärlden till könshormonerna. Testosteron kan öka alkoholens effekt avseende aggressiva impulser. Dock tycks relationen mellan könshormoner, serotonin och det mänskliga beteendet inte entydig; även om testosteronet har påverkan på aggressioner kan stress minska testosteronets nivå, medan förhöjd vakenhet, »arousal», till följd av stress kan öka den cirkulerade nivån av testosteron [24].

Man har sålunda inte kunnat påvisa någon tydlig relation mellan serotonin och testosteron.

Trijodtyronin. Några undersökningar antyder samband mellan förhöjd nivå av hormonet trijodtyronin (T3) och psykotraumatiske upplevelser, ofta relaterade till extrem livsfara. Exempelvis föredde Vietnam-veteraner med »post traumatic stress disorder» (PTSD) förhöjd nivå av T3 ännu 20–30 år efter kriget [25]. I svenska studier har man också kunnat påvisa en förhöjd nivå av T3 hos unga våldsbrottslingar [26] och äldre kriminella [27]. Detta har tolkats som att de haft en psykosocial uppväxt fylld av stress och en kriminell livsstil relaterad till ett högt risktagande.

En välgjord sammanfattning av ovan nämnda hypoteser och teorier finns i Jan Volavkas lärobok [28].

Är det möjligt att behandla aggressivt beteende?

Ett antidepressivt preparat, imipramin (Tofranil), binder sig till trombocyter. Man har funnit att barn med beteendestörningar, »conduct disorder», har lägre imipraminbindningsförmåga än

andra. Detta har påvisats även hos patienter som gjort självmordsförsök.

Agonister (grekiska: medtävlare) till 5-HT₁-A-receptorer minskar aggressiviteten hos gnagare utan att påverka annat beteende. En sådan agonist är butoprazin. Dessa nya preparat kallas »serenics». Möjligtvis kan de användas i behandlingen av aggressivitet. Detta är dock ännu ej utforskat.

Bestämning av serotoninerg funktion kan förutsäga farlighet

Nedsatt serotoninerg funktion är förknippad med impulsivt destruktivt beteende, impulsiv aggressivitet och impulsiva våldsamma självmord. Den kan konstateras på flera sätt: lågt 5-HIAA i likvor, lågt plasmatriptofan i förhållande till andra aminosyror och låg halt av MAO i trombocyter, jämte avvikande svar i neuroendokrin belastning tydande på bristfällig serotoninerg funktion. Bristerna i det serotoninerga systemet kan upptäckas långt efter det att brottet är begånget. Bestämning av serotoninerg funktion, som därmed har en central roll då det gäller att förutsäga farlighet, bör ingå i varje rättspsykiatrisk undersökning. Enklast sker detta genom analys av MAO i trombocyter, ett enkelt blodprov.

På rättspsykiatriska avdelningen i Stockholm har man kunnat visa att personlighetsstörda individer med låga halter av MAO är mer aggressiva än andra undersökta [29], och att de oftare återfaller i brott. Ett avhandlingsarbete av Per Olof Alm [27] har visat att ungdomar som omhändertagits för brott i institution och som sedan inte lyckats anpassa sig socialt som vuxna har lägre halter av MAO i trombocyter än de omhändertagna kamrater som lyckats bryta sin sociala missanpassning och inlemmats väl i samhället.

Med andra ord, MAO i trombocyter är en viktig prediktor för framtida social utveckling. Det är dock viktigt att studera »skyddande» faktorer i uppväxtmiljön som kan leda till en socialt anpassad livsstil trots en ogynnsam, oftast ärftlig, biologiskt betingad sårbarhet.

Referenser

1. Brown GL, Ebert MH, Goyer PF, Jimerson DC, Klein WJ, Bunney WE Jr et al. Aggression, suicide, and serotonin: relationship to cerebrospinal fluid amine metabolites. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 741-6.
2. Åsberg M, Träskman L, Thoren P. 5-HIAA in the cerebrospinal fluid: A biochemical suicide predictor? *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33: 1193-7.
3. Virkkunen M, DeJong J, Bartko J, Goodwin FK, Linnoila M. Relationship of psychological variables to recidivism in violent offenders and impulsive fire setters. A follow-up study. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 600-3.
4. Lidberg L, Tuck JR, Åsberg M, Scalia-

5. Tomba GP, Bertilsson L. Homicide, suicide and CSF 5-HIAA. *Acta Psychiatr Scand* 1985; 71: 230-6.
6. Branchey L, Branchey M, Show S, Lieber CS. Depression, suicide, and aggression in alcoholics and their relationship to plasma amino acids. *Psychiatry Res* 1984; 12: 219-26.
7. Eriksson T, Lidberg L. Increased plasma concentrations of the 5-HT precursor amino acid tryptophan and other large neural amino acids in violent criminals. *Psychol Med. Under publ.*
8. Gottfries CG, Orelund L, Wiberg Å, Winblad B. Lowered monoamine oxidase activity in brains from alcoholic suicides. *J Neurochem* 1975; 25: 667-73.
9. Cloninger CR, Bohman M, Sigvardsson S. Inheritance of alcohol abuse. Crossfostering analysis of adopted men. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 861-8.
10. von Knorring AL, Bohman M, von Knorring L, Orelund L. Platelet MAO activity as a biological marker in subgroups of alcoholism. *Acta Psychiatr Scand* 1985; 72: 51-8.
11. Lidberg L, Modin I, Orelund L, Tuck JR, Gillner A. Platelet monoamine oxidase activity and psychopathy. *Psychiatry Res* 1985; 16: 339-43.
12. Orelund L. Monoamine oxidase in neuropsychiatric disorders. In: Yasuhara H, Parvez SH, Sandler M, Nagatsu T, eds. *Monoamine oxidase: Basic and clinical aspects*. Utrecht: VSP Press, 1993: 219-47.
13. Orelund L, Hallman J. The correlation between platelet MAO activity and personality: Short review of findings and a discussion on possible mechanisms. In: Yu PM, Tipton KF, Boulton AA, eds. *Current neurochemical and pharmacological aspects of biogenic amines. Their functions, oxidative deamination and inhibition*. New York: Elsevier 1995: 77-84.
14. Coccaro EF, Siever LJ, Klar HM, Maurer G, Cochrane K, Cooper TB. Serotonergic studies in patients with affective and personality disorders. Correlates with suicidal and impulsive aggressive behavior. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 587-99.
15. Virkkunen M. Reactive hypoglycemic tendency among habitually violent offenders. *Nutr Rev Suppl* 1986; 44: 94-103.
16. Virkkunen M, DeJong J, Bartko J, Goodwin FK, Linnoila M. Relationship of psychological variables to recidivism in violent offenders and impulsive fire setters: A follow-up study. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 600-3.
17. Levander S, Mattson Å, Schalling D, Dalteg A. Psychoendocrine patterns within a group of male juvenile delinquents as related to early psychosocial stress, diagnostic classification and follow-up data. In: Magnusson D, Öhman A, eds. *Psychopathology, an interactional perspective*. London: Academic Press, 1987: 235-52.
18. Alm PO. Juvenile and adult criminality. Relationships to platelet MAO activity, triiodothyronine, ADHD, conduct disorder and psychopathy [dissertation]. Stockholm: Karolinska Institute, 1996.
19. Volavka J. *Neurobiology of violence*. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1995.
20. Belfrage H, Lidberg L, Orelund L. Platelet monoamine oxidase activity in mentally disordered violent offenders. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 85: 218-21.

En fullständig referensförteckning kan erhållas från professor Lars Lidberg, Institutionen för social- och rättspsykiatri, Box 4044, 141 04 Huddinge.

Summary

**Series: Serotonin and the emotions
Deficient serotonergic function
is predisposing to violence;
the risk is predictable
with a simple test**

Lars Lidberg, Anna Dåderman

Läkartidningen 1997; 94: 3385-8.

Deficient serotonergic function in the brain is associated with a risk of impulsive violence. The level of serotonergic function can be assessed indirectly in several ways:

1, determination of CSF (cerebrospinal fluid) content of the serotonin metabolite 5-HIAA (5-hydroxyindoleacetic acid);

2, determination of the plasma level of the amino acid tryptophan, the serotonin precursor (passage of tryptophan into the brain is dependent on the ratio of tryptophan to other competing amino acids);

3, analysis of platelet monoamine oxidase content, a putative correlate of serotonergic capacity in the brain;

4, by determining response to an OGTT (oral glucose tolerance test), another putative correlate of serotonergic function.

Correspondence: Professor Lars Lidberg, Dept of Social and Forensic Psychiatry, Box 4044, S-141 04 Huddinge.