

Histopatologia podwzgórza i tylnego płata przysadki w przypadku śmierci samobójczej

Histopathology of the hypothalamus and the neural lobe of hypophysis in suicide victims

Zbigniew Srebro, Bogdan Wiliński, Konrad Dziobek

Z Katedry Biologii Collegium Medicum UJ
Kierownik: prof. dr hab. med. Z. Srebro

Summary: Histologic studies of the hypothalamus and neurohypophysis revealed that in young (17–35 y. o.) suicide victims, there are degenerative changes in the supraoptic and paraventricular nuclei and partial destruction by inflammation of the neurohypophysis. Simultaneously foci of microglial and the gathering of azurophilic material in neuronal perikarya around the cerebral blood vessel and the leptomeninges. The degenerated neurones contain great vacuoles, often filled with lipofuscin. The probable pathogenic mechanism of the observed changes is discussed with its influence on mood-lowering leading to suicide.

Słowa klucze: samobójstwo, podwzgórze, histopatologia
Key words: suicide, hypothalamus, histopathology

Przeważająca liczba (97–100%) osób, które popełniają samobójstwo, cierpi na choroby psychiczne, przy czym większość z nich ma objawy depresyjne [1–6]. W dostępnej nam literaturze brak jednak danych o specyfice histopatologii mózgu osób zmarłych śmiercią samobójczą. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie wyników badań histopatologicznych podwzgórza (*hypothalamus*) i płata nerwowego przysadki mózgowej (*neurohypophysis*) młodych samobójców.

Material i metoda

Zbadano 14 mózgow młodych (17–35 lat) osób, które popełniły samobójstwo, najczęściej przez powieszenie (11) lub w inny sposób (3). W celach porównawczych zbadano mózgi młodych osób (17–30 lat), które zginęły w wypadkach drogowych, na skutek upadku z wysokości lub porażenia prądem. Dodatkowo przeprowadzono badania mózgow osób w wieku średnim (40–60 lat) i podeszłym (61–89 lat), które zmarły

z powodu ciężkiej choroby somatycznej. Fragmenty mózgów zostały pobrane w 18 do 30 godzin od śmierci i utrwalone w płynie Bouina, odwodnione i zatopione w parafinie. Skrawki grubości 7 mm po odparafinowaniu były barwione metodą Giemsy, Nissla lub hematoksyliną chromową po utlenieniu nadmanganianem potasu (metoda Gomoriego). Preparaty oglądano przez obiektyw aplanacyjny w powiększeniu 40x i 90x.

Wyniki

Histopatologiczne zmiany stwierdzone wyłącznie w przypadkach śmierci samobójczej:

1. Znacznego stopnia wakuolizacja perikarionów neuronów jądra nadwzrokowego podwzgórza (rys. 1).
2. Wakuolizacja perikarionów neuronów jądra przykomorowego podwzgórza (rys. 2) i ogromne wakuole wypełniające balonowato rozdęte neurony (rys. 3).
3. Neurony wypełnione lipofuscyną (rys. 4a).
4. Obecność drobnoustrojów w nacieku zapalnym na powierzchni mózgu (rys. 4b) i w zniszczonej części płata nerwowego przysadki (rys. 7 i 8).
5. Obecność ognisk mikromalacji (średnica 0,2 – 0,5 mm) (rys. 5 i 6). Ogniska mają ścianki z nagromadzeniem neurogleju (rys. 5) i są inkrustowane azurofilnym materiałem (rys. 6).
6. Zniszczenie centralnej części płata nerwowego przysadki z obecnością drobnoustrojów i znacznych ilości azurofilnego materiału (rys. 7 i 8).
7. Obecność azurofilnego materiału wokół naczyń krwionośnych (rys. 9a) i w dużych neuronach podwzgórza (rys. 9b).
8. Masy ziarnistego azurofilnego materiału w tkance nerwowej podwzgórza (rys. 10).

U osób w średnim wieku i starych, zmarłych z powodu ciężkich chorób somatycznych, znaleziono liczne złogi azurofilne i znaczną ilość lipofuscyny w neuronach, jednak zarówno jądra nadwzrokowe jak i przykomorowe oraz płaty nerwowe przysadki nie wykazywały zmian obecnych w mózгах samobójców.

Dyskusja

Rozważając istotność zaobserwowanych zmian histopatologicznych i ich związek przyczynowy ze śmiercią samobójczą należy wykluczyć je jako zmiany *post mortem*, ponieważ:

1. Wakuolizacja neuronów ma miejsce wyłącznie w jądrze nadwzrokowym i przykomorowym podwzgórza, nie była natomiast obserwowana w innych rejonach podwzgórza i innych częściach mózgu.
2. Drobne ogniska rozmiękania stwierdzono na terenie podwzgórza jedynie w przypadkach samobójstwa. Ogniska te mają wyraźne ścianki, które nie mogły powstać *post mortem*.
3. Nacieki zapalne nie mogły pojawić się po śmierci.

Zakładając, na podstawie wyżej przedstawionych argumentów, że zaobserwowane zmiany wystąpiły jeszcze za życia, można przyjąć następujący możliwy ciąg procesów patogenetycznych w mózgu:

Lokalna infekcja w podwzgórzu i tylnym płacie przysadki mózgowej doprowadza do wstecznego zwyrodnienia neuronów jąder nadwzrokowego i przykomorowego podwzgórza. Brzuszną część podwzgórza w rejonie wyniosłości pośrodkowej oraz płat nerwowy przysadki mózgowej pozbawione są bariery krew–mózg, co prawdopodobnie ułatwia penetrację drobnoustrojów w te miejsca. Częściowe zniszczenie tylnego płata przysadki, a przede wszystkim zmiany wsteczne w neuronach jąder nadwzrokowego i przykomorowego są przyczyną obniżonej produkcji i uwalniania wazopresyny również w samym mózgu.

Wewnątrzmoźgowe szlaki wazopresynergiczne i lokalne uwalnianie wazopresyny w mózgu opisywano wielokrotnie [7–10]. Uwalniana lokalnie wazopresyna w jądrze migdałowatym, w grzbietowej części przegrody, jądrze szwu i formacji hipokampa wpływa na zachowania społeczne i pamięć [8, 10, 11]. Obniżone stężenie wazopresyny w płynie mózgowo-rdzeniowym stwierdzono u pacjentów z chorobą Alzheimera [12], depresją i schizofrenią [13]. Tak więc jednym z możliwych mechanizmów patogenetycznych w depresji prowadzącej do samobójstwa może być znacznie obniżony poziom wazopresyny uwalnianej lokalnie w mózgu. Wakuolizację neuronów w mózgu zwierząt opisano w przypadkach infekcji spowodowanej przez *spiroplazmę* [14] oraz obecność ogromnych wakuol u szczurów na terenie *eminentia mediana* [15].

Ostatnio zostały opublikowane prace o obniżonym stężeniu kortykoliberyny i jej receptorów w mózgu i surowicy krwi osób zmarłych śmiercią samobójczą i po próbach samobójczych [16–18]. Kortykoliberyna produkowana jest między innymi w jądrze przykomorowym; w naszym materiale jednak stwierdziliśmy największe zmiany wakuolizacyjne w jądrze nadwzrokowym wytwarzającym wazopresynę.

Mechanizmem patogenetycznym doprowadzającym do zmienionej funkcji neuronów serotonergicznych i dopaminergicznych może być nadmierna produkcja tlenu azotu. Tlenek azotu uwalniany jest przez komórki zapalne w infekcjach wirusowych [19], bakteryjnych [20] i pasożytniczych [21]. Uwalniany równocześnie przez komórki zapalne anionorodnik ponadtlenkowy reaguje z tlenkiem azotu, tworząc bardzo reaktywny nadtlenek azotynu. Ten ostatni silnie nitruje reszty tyrozynowe w białkach mózgu [21, 22]. Tlenek azotu może także utleniać i nitrozować serotoninę [23, 24]. Z drugiej strony melanina dopaminowa osłania komórki przed nitracją reszt tyrozynowych w białkach, utlenianiem tryptofanu i inaktywacją Ca-ATPazy [25].

Obserwowane przez nas złogi azurofilnego materiału mają charakter neuromelaniny, nie można jednak wykluczyć, że główną ich masę stanowią zdenaturowane białka z nitrowanymi resztami tyrozynowymi. Stanowią one jakby materiał odpadowy, usuwany przez mikroglej do naczyń mózgowych. Ważną przy tym rolę wydają się mieć pericyty gromadzące i prawdopodobnie rozkładające te złogi. Wazopresyna stymuluje fagocytozę w pericytach [26]. Złogi materiału bogatego w nitrotyrozinę przy naczyniach mózgowych szczurów poddanych hipoksji znaleźli Ochiai-Kanai i wsp. [27]. Wzmoczoną nitrację białek opisano też w mózgu starych małp człekokształtnych [22]. Obecnie w naszym laboratorium są w toku badania immunoenzymatyczne nad

charakterem azurofilnych złoǳów w neuronach, oponach i wokół naczyń mózgowych osób zmarłych śmiercią samobójczą oraz u osób starych, zmarłych na skutek ciężkich chorób somatycznych.

Autorzy składają serdeczne podziękowania Panu dr. E. Baranowi z Katedry Medycyny Sądowej i Panu dr W. Wierzchowskiemu z Katedry Patomorfologii Collegium Medicum UJ za udostępnienie materiału sekcyjnego.

Äčňňđ'ŕňėĩäč=łņęł čňňėłāĩārĩč äčđ'ňŕėŕėóňŕ č ĩłđāĩė äĩėč äčđ'đöčŕ ěĩčār đ'đč ňŕėĩó-äčėňňāłĩėė ňėłđňč

Ňĩāłđčŕĩčł

Ółėü čňňėłāĩārĩčė: Đđłāňňŕāėłĩčł đłčöėũňŕĩā äčňňđ'ŕňėĩäč=łņęłāł čňňėłāĩārĩč' äčđ'ňŕėŕėó-ňŕ č ĩłđāĩė äĩėč äčđ'đöčŕ ěĩčār ó ěĩėĩāüó ěłāł đ'đč ňŕėĩóäčėňňāłĩėė ňėłđňč.

Ĕłĩā čňňėłāĩārĩčė: Čňňėłāĩārĩč' đ'đĩāłāłł ĩŕ 14 ěĩčāró ó ěĩėĩāüó ěčö (17-35 ěłň), ňāłđčŕčŕčö ňŕėĩóäčėňňāłĩėė đ'ĩ' äė' ŗňň' āłāłĩłđŕňčāĩüł ččėłĩč' ā ĩŕäčđčňłėũüó 'äđŕö č ĩčėĩčłėöāĩ-čĩāüó ĩäđŕčĩārĩč' ó, ĩ ňŕčł đ'ĩäłčāłĩčł āĩňđ'ŕčėňłėũüė đ'đĩöłňňė ĩłđāĩė äĩėč äčđ'đöčŕ. ĩāňāđłėłĩł ĩŕāčĩārťňň' ĩ-ŕāč ěčđĩŕė' öčč č ĩŕčĩđ'ėłĩčł ŕóđĩöčėũĩāĩ ěňłđčŕŕ ā ěłĩň-ĩüó ňłėũöŕó ĩłđāĩā, ĩčėĩ ěđĩā' ĩňĩüó ňĩňóāĩā ěĩčār č ā ě' äčėł ěĩčāĩāĩė ĩāĩŕĩ-čł. Āłāłĩłđčđĩārĩüł ĩłđāĩü ĩŕđ'ėĩłĩü ĩäđĩėĩüėč āŕčóĩė' ěč, -ŕňňĩ ňāłđčŕŕččč ěčđ'đöčöđčĩ.

Āüāĩāü: Đđłāňňŕāėłĩ đ'đŕāāĩđ'ĩāĩāĩüė đ'ŕňāłĩłňč=łņęčė ěłöŕĩččč ĩŕāčĩārłėüó ččėłĩčė č čö āčč' ĩčł ĩŕ ĩčėłĩčł ĩŕňđĩłĩč', đ'đčāĩā' ũłł ě ňŕėĩóäčėňňāó.

Histopathologie von Hypothalamus und des hinteren Hypophysenlappens im Suizid

Zusammenfassung

Die Beobachtung wurde an den 14 Großhirnen der jungen Personen (17-35 Jahre), die ein Suizid begangen haben, am häufigsten durch Erhängen (11) oder auf eine andere Weise (3). Eine große Zahl (97-100%) der Personen, die ein Suizid begehen, leidet an psychische Krankheiten, wobei die meisten von ihnen Depressionssymptome hat. In der uns zugänglichen Literatur fehlen jedoch Angaben zur Spezifik der Histopathologie des Großhirns der Personen, die infolge eines Selbstmords gestorben sind. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Darstellung der Ergebnisse der histopathologischen Beobachtung von Hypothalamus und des Nervenlappens der Hypophyse der jungen Selbstmörder.

L'histopathologie de l'hypothalamus et du lobe neural de l'hypophyse des personnes suicidées

Résumé

Objectif: La présentation des résultats des examens hystopathologiques de l'hypothalamus et du lobe neural de l'hypophyse de jeunes suicidés.

Méthode: On examine 14 cerveaux des jeunes suicidés (17-35 ans) dont 11 se sont pendus.

Résultats: L'examen en question démontre que chez les jeunes suicidés on voit des changements dégénératifs des nucleus supraoptiques et paraventriculaires et la destruction partielle du lobe neural de l'hypophyse par le processus inflammatoire. On observe aussi en même temps les sièges de micromalation et l'accumulation du matériel azurofilique dans les perikarya neu-

raux, autour les vaisseaux sanguins de la cervelle et la méninge molle. Les neurones dégénérés contiennent les énormes vacuoles remplis souvent de lipofuscine.

Conclusion: On discute le mécanisme pathogénique probable des troubles observés et leur influence sur l'abaissement de l'humeur menant au suicide.

Piśmiennictwo

1. Arato M, Demeter E, Rihmer Z, Somogyi E. *Retrospective psychiatric assessment of 200 suicides in Budapest*. Acta Psychiatr. Scand. 1988; 77: 454–456.
2. Barraclough B, Bunch J, Nelson B, Sainsbury P. *A hundred cases of suicide: clinical aspects*. Brit. J. Psychiatry 1974; 125: 355–373.
3. Beskow J. *Suicide and mental disorder in Swedish men*. Acta Psychiatr. Scand. 1979; 277 (supl.): 1–138.
4. Cheng ATA. *Mental illness and suicide*. Arch. Gen. Psychiatry 1995; 52: 594–603.
5. Dorpat T, Ripley HS. *A study of suicide in the Seattle area*. Compr. Psychiatry 1960; 1: 349–359.
6. Runeson B. *Mental disorder in youth suicide: DSM-III-R Axes I and II*. Acta Psychiatr. Scand. 79: 490–497.
7. Brinton R, McEwen BS. *Vasopressin neuromodulation in the hippocampus*. J. Neurosci. 1989; 9:752–759.
8. Hess J, Lesser D, Landgraf R. *Vasopressin and oxytocin in brain areas of rats selectively bred for differences in behavioral performance*. Brain Res. 1992; 569: 106–111.
9. Tjeerd B, van Wimersma Greidanus TB, Hellebrekers LJ. *Neurohypophysial hormones in the brain*. W: Motta M, red. *Brain endocrinology*, wyd. 2. New York: Raven Press Ltd; 1991, s. 377–401.
10. Van Wimersma Greidanus TB, Burbach JPH, Veldhulis HD. *Vasopressin and oxytocin: their presence in the central nervous system and their functional significance in brain processes related to behaviour and memory*. Acta Endocrinol. 1986; 112 (supl. 276): 85–94.
11. Murphy D, Funkhouser J, Ang H-L, Foo N-C, Carter D. *Extrahypothalamic expression of vasopressin and oxytocin genes*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1993; 689: 91–106.
12. Raskind MA, Peskind ER, Lampe TH, Risse SC, Taborsky GJ, jr, Dorsa D. *Cerebrospinal fluid vasopressin, oxytocin, somatostatin, and beta-endorphin in Alzheimer's disease*. Arch. Gen. Psychiatry 1986; 43: 382–388.
13. Gerner RH, Yamada T. *Altered neuropeptide concentrations in cerebrospinal fluid of psychiatric patients*. Brain Res. 1982; 238: 298–302.
14. Bastian FO, Purnell DM, Tully JG. *Neuropathology of Spiroplasma infection in the rat brain*. Amer. J Pathol. 1984; 114: 496–514.
15. Srebro Z. *Electron microscopic observations on giant vacuoles present in the median eminence of rats*. Folia Biol. 1986; 34: 421–424.
16. Brunner J, Stalla GK, Stalla J, Uhr M, Grabner A, Wetter TC, Bronisch T. *Decreased corticotropin-releasing hormone (CRH) concentrations in the cerebrospinal fluid of eucortisolemic suicide attempters*. J. Psychiatr. Res. 2001; 35:1–9.
17. Hiroi N, Wong ML, Licinio J, Park C, Young M, Gold PW, Chrousos GP, Bornstein SR. *Expression of corticotropin releasing hormone receptors type I and type II mRNA in suicide victims and controls*. Mol. Psychiatry 2001; 6: 540–546.
18. Westrin A, Ekman R, Traskman-Bendz L. *Alterations of corticotropin releasing hormone (CRH) and neuropeptide Y (NPY) plasma in mood disorder patients with a recent suicide attempt*. Eur. Neuropsychopharmacol. 1999; 9: 205–211

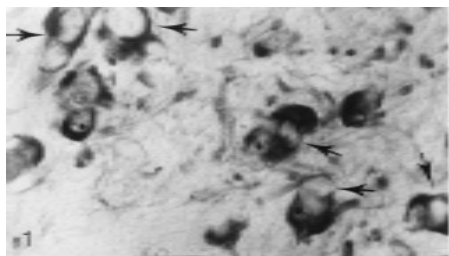
19. Akaike T, Noguchi Y, Ijiri S, Setoguchi K, Suga M, Zheng YM, Dietzschold B, Maeda H. *Pathogenesis of influenza virus-induced pneumonia. Involvement of both nitric oxide and oxygen radicals*. Proc. Natl. Acad. Sc. USA 1996; 93: 2448–2453.
20. Venkataprasad N, Riveros-Moreno V, Sosnowska D, Moreno C. *Nitrotyrosine formation after activation of murine macrophages with mycobacteria and mycobacterial lipoarabinomannan*. Clin. Exp. Immunol. 1999; 116: 270–275.
21. Keita M, Vincendeau P, Buguet A, Cespuglio R, Vallat J-M, Dumas M, Bouteille B. *Inducible nitric oxide synthase and nitrotyrosine in the central nervous system of mice chronically infected with Trypanosoma brucei brucei*. Exp. Parasitol. 2000; 95: 19–27.
22. Sloane JA, Hollander W, Moss MB, Rosene DL, Abraham CR. *Increased microglial activation and protein nitration in white matter of the aging monkey*. Neurobiol. Aging 1999; 20: 395–405.
23. Blanchard B, Dendane M, Gallard JF, Houee-Levin C, Karim A, Payen D, Launay JM, Ducrocq C. *Oxidation, nitrosation, and nitration of serotonin by nitric oxide-derived nitrogen oxides: biological implications in the rat vascular system*. Nitric Oxide 1997; 1: 442–452.
24. Fossier P, Blanchard B, Ducrocq C, Leprince C, Tauc L, Baux G. *Nitric oxide transforms serotonin into an inactive form and this affects neuromodulation*. Neurosc. 1999; 93: 597–603.
25. Stępień K, Zajdel A, Wilczok A, Wilczok T, Grzelak A, Mateja A, Soszyński M, Bartosz G. *Dopamine-melatonin protects against tyrosine nitration, tryptophan oxidation and Ca²⁺-ATPase inactivation induced by peroxynitrite*. Biochem. Biophys. Acta 2000; 1523: 189–195.
26. Mato M, Ookawara S. *Influences of age and vasopressin on the uptake capacity of fluorescent granular perithelial cells (FGP) of small cerebral vessels of the rat*. Am. J. Anat. 1981; 162: 45–53.
27. Ochiai-Kanai R, Hasegawa K, Takeuchi Y, Yoshioka H, Sawada T. *Immunohistochemical nitrotyrosine distribution in neonatal rat cerebrocortical slices during and after hypoxia*. Brain Res. 1999; 847: 59–70.

Otrzymano: 08.08.2001

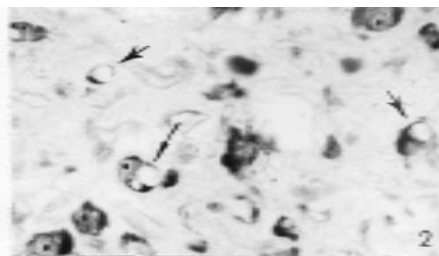
Zrecenzowano: 21.09.2001

Przyjęto do druku: 05.12.2001

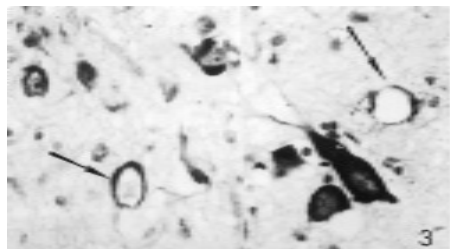
Adres: Katedra Biologii
Collegium Medicum UJ
Kraków 31-501, ul. Kopernika 7
Tel. 012 422 99 49
e-mail: dziobek@mp.pl



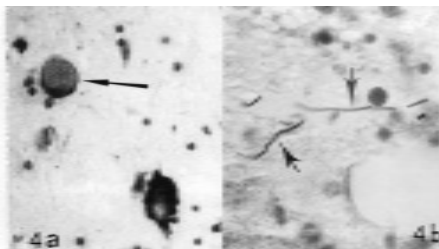
Rys. 1 Wakuolizacja neuronów jądra nadwzrokowego podwzgórza. Mężczyzna, 35 lat, powieszenie. Giemsa, x 800



Rys. 2 Wakuolizacja neuronów jądra przykomorowego. Mężczyzna, 30 lat, otrucie. Giemsa, x 800

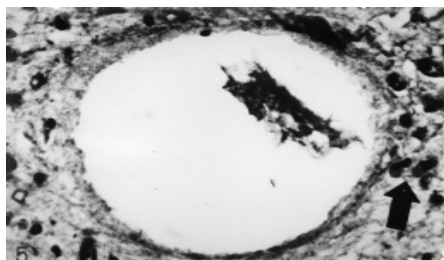


Rys. 3 Balonowate rozdęcie neuronów jądra przykomorowego przez ogromne wakuole. Mężczyzna, 17 lat, powieszenie. Giemsa, x 800

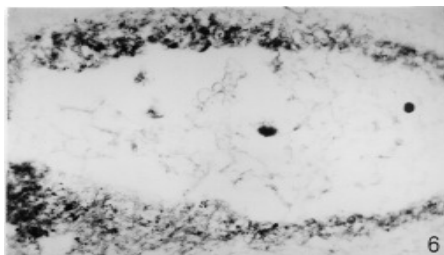


Rys. 4a Balonowate rozdęcie neuronu przez lipofuscynę w jądrze przykomorowym. Mężczyzna, 26 lat, powieszenie. Giemsa, x 800

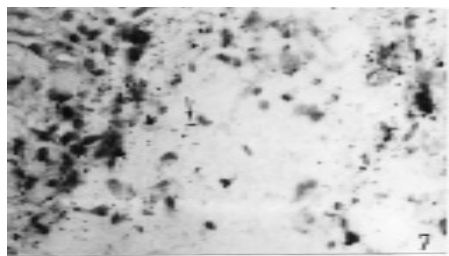
Rys. 4b Bakterie w nacieku zapalnym w płacie nerwowym przysadki. Mężczyzna, 28 lat, powieszenie. Giemsa, x 1200



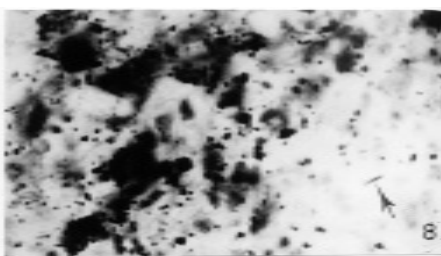
Rys. 5 Ognisko mikromalacji w podwzgórzu. Mężczyzna, 17 lat, powieszenie. Gomori, x 800. Gruba strzałka wskazuje skupisko komórek neurogleju



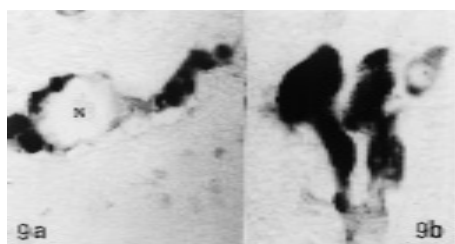
Rys. 6 Inne ognisko mikromalacji w podwzgórzu. Mężczyzna, 17 lat, powieszenie. Giemsa, x 800. Ściany ogniska inkrustowane drobno- i średnioziarnistym azurofilnym materiałem



Rys. 7 Płat nerwowy przysadki mózgowej. Mężczyzna, 17 lat, powieszenie. Giemsa, x 800. Zniszczona struktura tkanki, obecność drobnoziarnistego azurofilnego materiału i bakterii (strzałka)

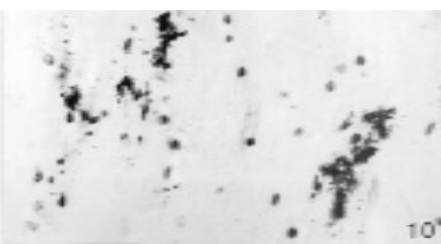


Rys. 8 Płat nerwowy przysadki mózgowej. Mężczyzna, 17 lat, powieszenie. Giemsa, x 1200. Znaczne nagromadzenie azurofilnego materiału. Strzałka wskazuje



Rys. 9a Azurofilny materiał wokół naczynia krwionośnego. Mężczyzna, 20 lat, skoczył pod pociąg. Giemsa, x 800

Rys. 9b Neurony podwzgórza wypełnione azurofilnym materiałem Mężczyzna, 20 lat, skoczył pod pociąg. Giemsa, x 1200



Rys. 10 Azurofilne ziarniste masy w parenchymie podwzgórza. Mężczyzna, 17 lat, powieszenie. Giemsa, x 500