

Neurobiologia zachowań samobójczych

Neurobiology of suicidal behaviour

Rafał Jaeschke¹, Marcin Siwek^{1,2,3}, Dominika Dudek^{1,2,3}

¹ Klinika Psychiatrii Dorosłych Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Zięba

² Katedra Psychiatrii UJ CM

Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Bomba

³ Zakład Neurobiologii, Instytut Farmakologii Polskiej Akademii Nauk w Krakowie

Kierownik: prof. dr hab. G. Nowak

Summary

The authors of this paper present a review of actual data on the neurobiological background of suicidal behaviour.

The results of epidemiological studies suggest that suicidal behaviours have certain genetic background which do not depend on the presence of concomitant mental disorders. The estimated heritability rate of suicide is about 21–50%, while the heritability rate of suicidal ideation and behaviour is about 30–55%. The genes of serotonergic and noradrenergic systems, as well as the HPA axis genes, have been scrutinised in context of suicidal behaviour. Epigenetic factors are also believed to be involved in the pathogenesis of suicide.

Serotonergic, noradrenergic, glutamatergic and GABAergic systems, as well as the HPA axis, are the main neural networks involved in the pathophysiology of suicide. Disorders of opioid and endocannabinoid systems can also be found in suicide victims. Pathogenesis of suicidal behaviour also contains abnormalities of cell signalling and pathology of glial cells. Neurobiological background of akathisia and impulsivity (clinical issues closely related to the pathogenesis of suicidal behaviour) have also been presented.

Most of the available trials on neurobiological background of suicidal behaviour have significant methodological weaknesses, making the results difficult to interpret. Usually they contain small samples and only single biological variables (without adjustment on environmental factors) are being analysed.

Słowa kluczowe: neurobiologia, samobójstwo

Key words: neurobiology, suicide

Wprowadzenie

Zgodnie ze stanowiskiem Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization – WHO) samobójstwo jest zjawiskiem wielowymiarowym, będącym wynikiem interakcji pomiędzy czynnikami biologicznymi, genetycznymi, psychologicznymi,

socjologicznymi i środowiskowymi. Zarazem jednak szacuje się, że u ok. 80% osób dokonujących skutecznego samobójstwa występowały zaburzenia psychiczne (głównie afektywne) [1]. Pojawia się zatem pytanie, czy można rozpatrywać biologiczne podłoże samobójstw w oderwaniu od ich kontekstu (co wiązałoby się z traktowaniem samobójstwa lub gotowości do niego jako odrębnych stanów patologicznych bądź nozologicznych), czy też należy uważać je za integralną część zaburzeń psychicznych, w których zachowania samobójcze występują? Potwierdzenie lub wykluczenie istnienia neurobiologicznego podłoża takich zachowań przybliżyłoby rozstrzygnięcie tej kwestii.

Przedstawiając wyniki badań z zakresu suicydologii należy poczynić istotne zastrzeżenie dotyczące potencjalnych kontrowersji wokół wiarygodności wyników tych studiów. Negatywny wpływ na ich dokładność i jednoznaczność mają dwa elementy: fakt, że instytucje ochrony zdrowia rzadko dysponują pełnymi danymi o próbach samobójczych i samobójstwach dokonanych, jak również wątpliwości dotyczące samego pojęcia „zachowań samobójczych” (suicidality). Termin ten obejmuje tak różnorodne (pod względem uwarunkowań psychospołecznych oraz neurobiologicznych) zjawiska, jak myśli samobójcze, samookaleczenia, próby samobójcze oraz samobójstwa dokonane. Jedną z konsekwencji tej niejednoznaczności były znane kontrowersje dotyczące bezpieczeństwa stosowania leków przeciwdepresyjnych (LPD) (p. niżej) [2].

Celem autorów niniejszej pracy jest próba podsumowania obecnego stanu wiedzy o neurobiologicznym podłożu zachowań samobójczych.

Rodzinne uwarunkowania zachowań samobójczych

Pierwszym badaczem, który zwrócił uwagę na fakt, że niektóre rodziny są obciążone częstszym występowaniem samobójstw w kolejnych pokoleniach, był Moore – autor pracy *A full enquiry into the subject of suicide*, wydanej w 1790 roku (cyt. za: [3]). Jakkolwiek wyniki współczesnych studiów potwierdzają, że wśród krewnych ofiar samobójstw częstość występowania zachowań samobójczych jest większa niż w populacji ogólnej [3], to dodatkowego wyjaśnienia wymaga kwestia relacji pomiędzy ryzykiem podejmowania prób samobójczych a występowaniem zaburzeń psychicznych w badanych rodzinach. Jedną z pierwszych analiz tego problemu przeprowadzili Egeland i Sussex [4], którzy badali częstość występowania zachowań samobójczych wśród amiszów w Pensylwanii. Autorzy ci stwierdzili, że ryzyko wystąpienia zachowań samobójczych zależy od istnienia predyspozycji genetycznych odmiennych od podłoża genetycznego zaburzeń afektywnych. Zarazem jednak obecność innych zaburzeń psychicznych miała wpływ na treść przekazu transgeneracyjnego prowadzącą do podejmowania takich zachowań przez członków jednej rodziny. Do podobnych konkluzji doszli Brent i wsp. [5], którzy stwierdzili, że po uwzględnieniu poprawki na występowanie zaburzeń psychicznych w rodzinie wartość ilorazu szans (*odds ratio* – OR) wystąpienia próby samobójczej wśród krewnych I stopnia osób, które popełniły samobójstwo, wynosi (względem populacji ogólnej) 4,1 (95% CI: 1,1–16,6). Na podstawie wyników systematycznego przeglądu 32 badań obejmujących 168 par bliźniąt, Voracek i Loibl [6] stwierdzili, że wskaźnik odziedziczalności (*heritability*)

samobójstw wynosi 21–50%, odziedziczalność zaś szerszego spektrum zachowań i myśli samobójczych waha się pomiędzy 30% a 55%. Ponadto zgodność występowania samobójstw dokonanych między bliźniętami monozygotycznymi jest istotnie większa niż między bliźniętami dzygotycznymi.

Wyniki badań genetyczno-molekularnych dotyczących szczegółowych aspektów neurobiologii zachowań samobójczych zostaną omówione w rozdziałach poświęconych kolejnym układom neuroprzebieżnikowym.

Układ serotonergiczny

U ofiar samobójstw stwierdza się mniejszą gęstość transporterów serotoniny (5-HTT) w obrębie kory przedczołowej, podwzgórza, kory skroniowej i pnia mózgu [7]. Wyniki badania przeprowadzonego przez Arango i wsp. [8] wskazują, że deficyt 5-HTT (15–27% mniej miejsc wiązania radioliganda niż w grupie kontrolnej) oraz większa aktywność receptorów 5-HT_{1A} (o 17–30% w porównaniu z grupą kontrolną) dotyczą brzuszno-bocznej części kory przedczołowej. Mniejsza aktywność serotonergiczna w tym obszarze mózgu może prowadzić do odhamowania behawioralnego i tendencji do realizowania myśli samobójczych. W badaniu z użyciem metody immunoznakowania za pomocą złota Pandey i wsp. [9] stwierdzili, że u młodościanych ofiar samobójstw dochodzi do regulacji w górę (*up-regulation*) postsynaptycznych receptorów 5-HT_{1A} i 5-HT_{2A}. Badania przeprowadzone przez Stanleya i Manna [10] wykazały, że u osób, które poniosły śmierć w wyniku samobójstwa, stwierdza się większą gęstość receptorów 5-HT₂ w korze czołowej. W tym miejscu warto wspomnieć, że molekularną podstawą przeciwsamobójczego działania klozapiny (u chorych na schizofrenię) prawdopodobnie jest jej silny antagonizm względem receptora 5-HT_{2A} [11].

Wyniki metaanaliz autorstwa Anguelovej i wsp. (26 badań; 4138 uczestników) [12] oraz Lina i Tsaia (18 badań; 6753 uczestników) [13] wskazują, że wśród nosicieli allelu s/s genu transportera serotoniny (5-HTTLPR) prawdopodobieństwo podjęcia próby samobójczej jest większe niż wśród osób z populacji ogólnej, a podejmowane przez nich próby samobójcze obarczone są większym ryzykiem zgonu. Na poziomie molekularnym allel ten cechuje się mniejszą efektywnością transkrypcji niż allele s/l lub (zwłaszcza) l/l, a także mniejszą ekspresją swego produktu (5-HTT) oraz mniejszym powinowactwem do 5-HT [14]. Na poziomie klinicznym mniejszy stopień ekspresji genu 5-HTTLPR wiąże się z większą skłonnością do wykazywania zachowań agresywnych, a także z większą impulsywnością [15]. Prawdopodobnie jest to wynikiem tendencji do negatywnego przekształcania poznawczego informacji w odpowiedzi na bodźce [16] w następstwie zaburzeń czynności ciała migdałowatego. Jak wykazali Munafò i wsp. [17], na różnice fenotypowe w aktywności ciała migdałowatego w prawie 10% składa się polimorfizm genu 5-HTTLPR, co z kolei determinuje różnice w reaktywności na stres.

Ciało migdałowe jest wspólnym punktem łańcuchów patogenetycznych zaburzeń lękowych, depresyjnych i zachowań samobójczych. Zgodnie z opisywanym przez Steina i Stahla [18] patofizjologicznym „modelem ciała migdałowatego” współwystępowania zaburzeń lękowych i depresyjnych, wpływ selektywnych inhibitorów

wychwytu zwrotnego serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitors* – SSRI) na czynność ciała migdałowatego prowadzi do zmniejszenia nasilenia lęku w zaburzeniach lękowych (poprzez zablokowanie receptorów 5-HT_{2C}) oraz do redukcji nasilenia anhedonii w zaburzeniach depresyjnych (drogą zahamowania receptorów 5-HT_{1A} i GABA_B, co w konsekwencji nasila aktywność grzbietowego jądra szwu). Polimorfizm genu 5-HTTLPR wpływa na efektywność terapii z zastosowaniem SSRI oraz na ryzyko wystąpienia efektów ubocznych. Nosiciele allelu l/l mają największą szansę uzyskania odpowiedzi klinicznej na te leki; u osób z allelem s/s prawdopodobieństwo to jest najmniejsze, a zarazem ryzyko wystąpienia polekowych działań niepożądanych – największe [19].

Kolejnym elementem układu serotonergicznego mogącym odgrywać istotną rolę w patogenezie zachowań samobójczych są dwie izoformy hydroksylazy tryptofanu (TPH1 i TPH2) – enzymu limitującego syntezę 5-HT. Haghghi i wsp. [20] odkryli, że w pniu mózgu u osób z dużą depresją zachodzi ekspresja mRNA-TPH2 ze skróconą domeną katalityczną (*truncated catalytic domain*), co może być przyczyną mniejszej aktywności serotonergicznej u tych chorych. Nie udało się jednak potwierdzić związku między zaburzeniami ekspresji genu dla TPH2 a większym ryzykiem samobójstwa [20]. Porównując wyniki analizy densytometrycznej autoradiogramów 11 chorych na dużą depresję, którzy popełnili samobójstwo, oraz 11 osób zmarłych z innych przyczyn, Bach-Mizrachi i wsp. [21] stwierdzili, że w tej pierwszej grupie dochodzi do zwiększenia się (o prawie 33%) ekspresji mRNA dla TPH2 w jądrach szwu (głównego ośrodka układu serotonergicznego). Underwood i wsp. [22], analizując wyniki morfometrii grzbietowych jąder szwu u 7 ofiar samobójstw i u 6 osób zmarłych z innych przyczyn, doszli do wniosku, że w grupie samobójców dochodziło do zwiększenia się liczby TPH-immunoreaktywnych neuronów w tych jądrach. Zdaniem Ernsta i wsp. zjawisko to może nie mieć charakteru kompensacyjnego, lecz może być następstwem zaburzeń apoptozy neuronów pnia mózgu w życiu płodowym [3].

Wyniki większości badań wskazują, że biochemicznym wykładnikiem zwiększonego ryzyka samobójczego jest mniejsze stężenie kwasu 5-hydroksyindoloocetowego (*5-hydroxyindoloacetic acid* – 5-HIAA) – metabolitu 5-HT – stwierdzone w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR), a także (pośmiertnie) w pniu mózgu [23, 24]. Zjawisko to nie zależy od współwystępujących zaburzeń psychicznych. Szacuje się, że wskaźnik odziedziczalności nieprawidłowego stężenia 5-HIAA w PMR wynosi 25–50%, co jest dodatkową przesłanką tezy o istnieniu genetycznych uwarunkowań zachowań suicydalnych [25]. Porównując wyniki testu z D-fenfluraminą u 85 nie przyjmujących leków chorych na dużą depresję (spośród których 49 osób w przeszłości podejmowało próby samobójcze) oraz 18 zdrowych ochotników, Correa i wsp. [26] stwierdzili, że w tej pierwszej grupie dochodziło do mniej intensywnego wydzielania prolaktyny w odpowiedzi na podanie fenfluraminy – agonisty postsynaptycznych receptorów 5-HT, który ponadto stymuluje uwalnianie 5-HT z pęcherzyków synaptycznych i hamuje wychwyt zwrotny tego neuroprzekaźnika. Obserwacja ta znalazła swoje potwierdzenie w wynikach badań przeprowadzonych w kolejnych latach [27–30].

Mówiąc o relacjach między stosowaniem leków serotonergicznych a zachowaniami samobójczymi należy wspomnieć o pochodzących z lat 90. XX wieku doniesieniach

sugerujących, że przyjmowanie SSRI wiąże się z większym ryzykiem występowania zachowań agresywnych (w tym samobójczych) – zwłaszcza u dzieci i młodzieży [31]. Badania przeprowadzone w kolejnych latach doprowadziły jednak do odmiennych wniosków. Simon i wsp. [32] wykazali, że stosowanie LPD nie wpływa na ryzyko wystąpienia zachowań samobójczych (niezależnie od wieku chorego), największe zaś ryzyko podjęcia poważnej próby samobójczej zaobserwowano w ciągu miesiąca poprzedzającego włączenie LPD. Möller i wsp. [33] stwierdzili, że ryzyko wystąpienia myśli samobójczych u osób w wieku < 25 lat stosujących SSRI jest niewielkie, a w miarę zbliżania się pacjentów do wieku 30–40 lat systematycznie maleje. Wydaje się, że przeciwsamobójcze działanie SSRI jest efektem regulacji w dół i antagonizmu względem receptorów 5-HT_{2A} [34, 35].

Układ noradrenergiczny

Dostępnych jest niewiele przesłanek pochodzących z badań *in vivo* dotyczących zależności pomiędzy dysfunkcjami układu noradrenergicznego a zachowaniami samobójczymi. Na podstawie wyników przeglądu piśmiennictwa Mann [24] podaje, że osoby chore na depresję, które popełniły samobójstwo, cechowały się mniejszą liczbą neuronów w miejscu sinawym, większą gęstością receptorów β_2 w korze mózgu i mniejszą gęstością receptorów α w tej części OUN. Dowodem na rzecz tej ostatniej tezy miałyby być fakt, że osoby z depresją zagrożone samobójstwem wykazują osłabioną reakcję na podanie klonidyny (efekt zmniejszonej aktywności receptorów α_2). Jednakże wyniki badania przeprowadzonego przez Meanę i wsp. [36] wskazują, że u chorych na depresję, którzy popełnili samobójstwo, dochodziło do zwiększenia się gęstości receptorów α_2 w neuronach podwzgórza i kory czołowej, a ich aktywność pozostawała na poziomie fizjologicznym. Wiadomo również, że nasilony lęk lub pobudzenie wiążą się z nadmierną aktywnością układu noradrenergicznego, większym ryzykiem samobójstwa oraz nadczynnością osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (PPN). Oznacza to, że patologiczny lęk może sprzyjać tendencjom samobójczym [24]. Galfalvy i wsp. [37] stwierdzili, że stopień zmniejszenia się stężenia 3-metoksy-4-hydroksyfenyloglikolu (metabolitu NA) w PMR u chorych na dużą depresję jest proporcjonalny do ryzyka wystąpienia próby samobójczej w ciągu kolejnego roku oraz do jej ciężkości. Jednak w innych badaniach nie potwierdzono istnienia takiej zależności [25].

Również niewiele wiadomo na temat roli genów układu noradrenergicznego w patogenezie zachowań samobójczych. Badania dotyczące roli polimorfizmu genu dla receptora α_{2A} nie przyniosły jednoznacznych konkluzji [38]. Znane są jednak przesłanki wskazujące na wpływ polimorfizmu genu COMT (katechol-O-metylotranferazy – enzymu rozkładającego NA i dopaminę (DA) [39]) na ryzyko podjęcia próby samobójczej. Posiada on czynnościowy polimorfizm Val158Met. U homozygot względem allelu Met czynność COMT jest 3–4 razy mniej intensywna niż w przypadku homozygot względem allelu Val, co przekłada się na zmniejszenie tempa degradacji katecholamin w synapsie [40]. Wyniki metaanalizy autorstwa Kia-Keatinga i wsp. [41] (13 badań; 3488 uczestników) dowodzą, że polimorfizm ten wpływa na prawdopodobieństwo podjęcia próby samobójczej, a także na stopień ryzyka zgonu z nią związanego (na

większe ryzyko narażenia są nosiciele allelu Met). Warto zaznaczyć, że polimorfizm genu COMT odgrywa rolę w patogenezie zaburzenia panicznego (u nosicieli wariantu Met istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia napadów paniki [42]), schizofrenii (u nosicieli allelu Val ryzyko zapadnięcia na schizofrenię wydaje się większe niż w populacji ogólnej [40]) i depresji (której wystąpienie jest bardziej prawdopodobne u osób z allelem Met [43]).

Układy: glutaminergiczny i GABAergiczny

Znane są przesłanki wskazujące na istnienie nieprawidłowości w obrębie głównych układów OUN: aktywującego (glutaminergicznego) i hamującego (GABAergicznego) u ofiar samobójstw. Bielau i wsp. [44] stwierdzili, że osoby z dużą depresją, które popełniły samobójstwo, cechowały się zwiększoną gęstością neuronów GABAergicznym w hipokampie i w wielu obszarach kory nowej. Dochodziło u nich również do zmniejszenia się rozmiarów oraz zagęszczenia interneuronów GABAergicznym w korze mózgu [45], a także do regulacji w górę receptorów GABA_A [46]. Na podstawie badań autopsyjnych mózgow 27 ofiar samobójstw Sequeira i wsp. [47] stwierdzili, że o ile u chorych na dużą depresję, którzy popełnili samobójstwo, dochodzi do zwiększenia się ekspresji genów receptorów GABA_A w hipokampie, o tyle u osób, które nie chorowały na depresję, ekspresja tych genów była zmniejszona.

W obrębie układu glutaminergicznego u ofiar samobójstw obserwuje się zmniejszenie powinowactwa glicyny (pełniącej rolę koagonisty) do receptorów NMDA [48], a także zmniejszenie gęstości receptorów AMPA w jądrze ogoniastym [49]. Jednak wyniki innych badań wskazują na to, że u części osób, które popełniły samobójstwo, dochodziło do regulacji w górę jonotropowych receptorów glutaminergicznym (p. niżej).

Sequeira i wsp. [47] zwracają uwagę na istnienie różnic neurobiologicznym pomiędzy osobami, które popełniły samobójstwo z powodu depresji, a ludźmi, którzy zdecydowali się na taki krok z innych przyczyn. Na podstawie badań autopsyjnych mózgow 28 ofiar samobójstw badacze ci stwierdzili, że w korze przedczołowej i ciele migdałowatym osób, które chorowały na depresję, doszło do zmniejszenia się ekspresji genu GLUL (kodującego syntazę glutaminową), a w korze przedczołowej, hipokampie, jądrze półleżącym i ciele migdałowatym – także do zwiększenia się ekspresji genów kodujących podjednostki receptorów NMDA (GRIN1, GRIN2A) oraz AMPA (GRIA1, GRIA2, GRIA3, GRIA4). U osób nie chorujących na depresję nie odnotowano takich zmian. W obu badanych grupach stwierdzono regulację w dół (*down-regulation*) metabotropowego receptora glutaminergicznego typu 3 (mGlu3) w korze przedczołowej i ciemieniowej [47]. Fakt ten pozostaje w zgodzie z obserwacją Lajego i wsp. [50], że polimorfizm genu dla mGlu3 wiąże się z ryzykiem wystąpienia myśli samobójczych w trakcie terapii citalopramem. Zdaniem tych autorów różnice w ekspresji omawianego genu mogą zwiększać lub zmniejszać ryzyko samobójcze u osób przyjmujących LPD.

Zdaniem Sequeiry i wsp. [47] w zaburzeniach układów glutaminergicznego i GABAergicznego u ofiar samobójstw należy raczej upatrywać elementu patogenezy

zaburzeń depresyjnych, które występowały u tych osób, a nie zachowań samobójczych *per se*. Badacze ci wysunęli hipotezę, zgodnie z którą u podłoża zaburzeń w obrębie tych układów neuroprzekąźnikowych u chorych na depresję leży zmniejszona aktywność syntazy glutaminowej. Enzym ten odgrywa kluczową rolę w procesach „obrotu” (*recycling*) tego transmittera. Syntaza glutaminowa przekształca glutaminian w glutaminę, która następnie jest uwalniana przez astrocyty i wychwytywana przez zakończenia synaptyczne neuronów, w których ulega przemianie w glutaminian lub GABA. Zmniejszenie się aktywności tego enzymu (obserwowane w mózгах ofiar samobójstw, które chorowały na depresję) prowadzi do zaburzeń przekąźnictwa glutaminergicznego i GABAergicznego. Ograniczenie dostępności glutaminianu prowadzi z kolei do kompensacyjnej regulacji w górę receptorów NMDA i AMPA.

Oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowa (PPN)

Oś PPN jest kolejnym (oprócz układów: serotonergicznego i noradrenergicznego) elementem systemu odpowiedzi na stres, zdającym się odgrywać istotną rolę w patogenie zachowań samobójczych. Głównymi narzędziami diagnostycznymi służącymi do oceny czynności osi PPN jest test hamowania deksametazonem (*dexamethasone suppression test* – DST) oraz jego liczne modyfikacje.

Obecnie wiadomo, że brak odpowiedzi (w postaci zmniejszenia się wydzielania kortyzolu) na podanie deksametazonu jest silnym predyktorem samobójstwa dokonanego. Wprawdzie często obserwuje się większe zahamowanie wydzielania kortyzolu (w porównaniu z grupą kontrolną) w DST u osób, które podjęły nieletalną próbę samobójczą, ale nie ma zgody co do swoistości tego zjawiska [51]. Zmniejszenie się stężenia kortyzolu u osób obarczonych dużym ryzykiem samobójstwa interpretowane jest jako „wypalenie się” osi PPN pod wpływem przewlekłego stresu. Z kolei zwiększone stężenie kortyzolu u pacjentów zagrożonych wystąpieniem nieletalnej próby samobójczej może być przyczyną przewlekłego utrzymywania się reakcji stresowej i wywierać wpływ neurotoksyczny. Zdaniem Ernsta i wsp. [3] takie rozbieżności w wynikach DST wśród osób z grupy ryzyka wystąpienia zachowań samobójczych mogą być odzwierciedleniem różnic fenotypowych i zróżnicowanej etiologii zachowań suicydalnych, jak również wynikać z odmiennych metod badań. Inne wytłumaczenie opisywanych rezultatów zakłada, że zarówno dodatni jak i ujemny wynik DST u osób zagrożonych samobójstwem jest nieswoistym następstwem pierwotnej dysfunkcji osi PPN.

McGowan i wsp. [52] zwracają uwagę na fakt, że regulacja ekspresji hipokampalnych receptorów glikokortykoidowych (kluczowego elementu osi PPN) ulega zaburzeniu u osób, które doświadczyły traumy wczesnodziecięcej (co pozostaje w zgodzie z wynikami badań na modelach zwierzęcych [53]). Zatem częstsze występowanie zachowań samobójczych wśród chorych z wywiadem wskazującym na doświadczenie traumy w dzieciństwie byłoby zjawiskiem wtórnym wobec zaburzenia czynności PPN na wczesnym etapie życia.

Spośród genów regulujących czynność osi PPN obiecujące wyniki badań dotyczą genu dla receptora CRH-1, którego aktywność wydaje się modulować odpowiedź na

test hamowania deksametazonem. Pewne allele tego genu mogą powodować (obserwowane u niektórych ofiar samobójstw) zwiększenie stężenia CRH w PMR [25].

Akatyzja

W latach 80. i 90. XX wieku ukazało się kilka prac, których autorzy sugerowali, że jatrogenna akatyzja (wywołana stosowaniem leków przeciwpsychotycznych – LPP, lub LPD) może być czynnikiem ryzyka samobójstwa dokonanego (por. [54]). Weryfikacja tej tezy jest jednak trudna ze względu na fakt, że dotychczas przeprowadzono bardzo niewiele badań dotyczących opisywanej zależności, a te, które zrealizowano – obejmowały bardzo nieliczne grupy chorych. Zgodnie z wynikami metaanalizy Tollefsona i wsp. [55] akatyzja będąca następstwem stosowania LPD nie przyczynia się do zwiększenia ryzyka wystąpienia zachowań samobójczych. Przegląd piśmiennictwa dokonany przez Hamiltona i Oplera [56] doprowadził do wniosku, że istnieje bezpośrednia zależność między akatyzją a wystąpieniem myśli samobójczych i zachowań agresywnych. Z kolei autorzy innych przeglądów piśmiennictwa uznali, że akatyzja może się przyczyniać do nasilenia wcześniej występujących myśli samobójczych, nie sposób zaś odpowiedzieć na pytanie o rolę akatyzji jako czynnika wyzwalającego myśli samobójcze [57, 58].

Wydaje się, że w patofizjologii akatyzji ważną rolę odgrywają interakcje między układami: dopaminergicznym i serotonergicznym. Kluczowym elementem tego szlaku patogenetycznego jest zmniejszenie się aktywności dopaminergicznej w szlaku mezoaktywnym (np. wskutek stosowania antagonistów receptora D_2). 5-HT i noradrenalina (NA) uwalniane w części brzusznej nakrywki (*ventral tegmental area* – VTA) hamują transmisję dopaminergiczną. Akatyzja wywołana stosowaniem SSRI jest poważnym następstwem nadmiernej stymulacji serotonergicznej w VTA, łagodniejszymi zaś objawami wynikającymi z tego patomechanizmu są: bezsenność i pobudzenie. Pobudzenie receptorów 5-HT₁ lub 5-HT₃ prawdopodobnie zwiększa aktywność układu dopaminergicznego, aktywacja zaś 5-HT₂ wywiera efekt przeciwny (co tłumaczy, dlaczego antagoniści receptorów 5-HT₂ – jak atypowe LPP – rzadko wywołują akatyzję) [54].

Impulsywność

Impulsywność jest cechą kliniczną, spotykaną w wielu zaburzeniach psychicznych, która istotnie zwiększa ryzyko samobójcze [59]. Wprawdzie dotychczas nie opracowano powszechnie akceptowanej definicji impulsywności, jednak wydaje się, że jej główną cechą jest brak zahamowania behawioralnego (przejawiający się gwałtownymi i nieplanowanymi reakcjami na określone bodźce, powtarzającymi się mimo negatywnych konsekwencji społecznych) [60].

Zachowania impulsywne związane z małą tolerancją frustracji prawdopodobnie są następstwem dysfunkcji neuronów opóźniających (*delay neurons*) kory oczodołowo-czołowej. Brak bodźca nagradzającego prowadzi do aktywacji osi PPN oraz zmniejszenia uwalniania DA. Zaburzenia czynności układu dopaminergicznego zdają się odgry-

wać ważną rolę w patogenezie impulsywności. Stwierdzono, że u osób skłonnych do zachowań impulsywnych w odpowiedzi na podanie amfetaminy dochodzi do bardziej intensywnego (niż w grupie kontrolnej) uwalniania DA w części brzusznej prążkowie, części grzbietowej jądra ogoniastego i skorupie. Ponadto polimorfizm genów COMT i DRD2 (kodującego receptor dopaminowy D₄) wiąże się ze zwiększonymi wartościami wskaźników impulsywności [61].

W patogenezie zachowań impulsywnych ważne miejsce zajmują też zaburzenia modulacji transmisji serotonergicznej. Wiadomo, że 5-HT przeciwdziała występowaniu takich zachowań. Badania przeprowadzone wśród pacjentów z zaburzeniem osobowości typu borderline wykazały, że osoby te cechują się większą dostępnością 5-HTT oraz zmniejszonym tempem syntezy 5-HT. Konsekwencją tych zaburzeń jest względne zmniejszenie się aktywności układu serotonergicznego, co zmniejsza tolerancję frustracji i może prowadzić do zachowań impulsywnych [61].

Węglan litu, zmniejszający impulsywność oraz osłabiający nasilenie zachowań agresywnych lub wrogich, wykazuje działanie antysuicydalne u osób z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym (*bipolar disorder* – BD) [62]. Efekt ten prawdopodobnie wiąże się z potencjalizującym wpływem litu na czynność układu serotonergicznego.

Zgodnie z modelem zaproponowanym przez Molero i wsp. [63] wzmocnienie aktywności serotonergicznej w przednim zakręcie obręczy i korze oczodołowo-czołowej prowadzi do zmniejszenia się aktywności ciała migdałowatego i układu limbicznego, a w konsekwencji – do osłabienia zachowań agresywnych i impulsywnych. Autorzy ci wskazują też na inne możliwe przyczyny przeciwsamobójczego działania litu: działanie normotymiczne „samo w sobie” (czego efektem jest mniejsza częstość występowania epizodów depresyjnych lub mieszanych z dysforią w przebiegu BD, którym towarzyszy większe ryzyko samobójcze) oraz niespecyficzny efekt związany z częstymi wizytami kontrolnymi (dzięki którym lekarz ma większą szansę dostrzeżenia prodromalnych objawów afektywnych lub stresorów psychospołecznych zwiększających ryzyko samobójstwa).

Freeman, Wiegand i Gelenberg [64] zwracają uwagę na inny aspekt farmakodynamiki litu. Wykazano, że jon ten cechuje się antagonizmem względem receptorów 5-HT_{1A} i 5-HT_{1B}. Zmniejszenie się aktywności receptora 5-HT_{1B} prowadzi m.in. do ograniczenia aktywności sensomotorycznej oraz ruchowej [64], co może być molekularną podstawą przeciwsamobójczych efektów stosowania tego leku.

W tym miejscu warto wspomnieć, że wyniki badania Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) nie potwierdziły antysuicydalnego działania innych leków normotymicznych: walproinianu, karbamazepiny lub lamotryginy [65].

Inne zaburzenia neurobiologiczne

Rola zaburzeń czynności układu dopaminergicznego w wywoływaniu zachowań samobójczych nie jest jasna. W badaniach autopsyjnych osób z zaburzeniami depresyjnymi, które popełniły samobójstwo, stwierdzono zmniejszony obrót synaptyczny DA w jądrze ogoniastym, skorupie i w jądrze połączeniowym. Z kolei pod względem gęstości

oraz aktywności transporterów dopaminowych (*dopamine transporter* – DAT) ofiary samobójstw nie różniły się od populacji ogólnej. U osób, które popełniły samobójstwo, zaobserwowano mniejsze stężenie kwasu homowanilinowego (metabolitu DA) w PMR, a w moczu – mniejsze stężenia kwasu homowanilinowego, kwasu 3,4-dwuhydroksyfenylooctowego (kolejnego metabolitu DA) oraz DA. Jednak wyniki innych badań wskazują, że nie można traktować redukcji stężenia kwasu homowanilinowego w PMR jako predyktora próby samobójczej; nie koreluje ona również z innymi cechami klinicznymi (takimi jak skłonność do zachowań agresywnych lub impulsywnych), mogącymi znamionować większe ryzyko targnięcia się chorego na swoje życie [66].

W zakresie układu opioidowego Gross-Isseroff i wsp. [67] oraz Gabilondo i wsp. [68] odkryli, że w badaniach autopsyjnych ofiar samobójstw stwierdza się zwiększenie (o prawie 40%) gęstości receptorów μ w korze czołowej i skroniowej.

Wydaje się również, że pewną rolę w patogenezie zachowań samobójczych może pełnić układ endokanabinoidowy. W brzuszno-bocznej korze przedczołowej ofiar samobójstw, które wcześniej chorowały na depresję, stwierdzono większą ekspresję receptorów CB₁ oraz większą aktywność białka G związanego z tymi receptorami [69].

Prowadzono również badania dotyczące zależności pomiędzy zaburzeniami przekazywania sygnału wewnątrz- lub międzykomórkowego a ryzykiem wystąpienia zachowań samobójczych. Podsumowując dostępne dane na ten temat, Ernst i wsp. [3] wymieniają następujące nieprawidłowości stwierdzane w badaniach autopsyjnych niektórych ofiar samobójstw: regulację w dół receptorów dla czynnika wzrostu fibroblastów (FGFR2 i FGFR3), zaburzenia ekspresji FGFR1 oraz cząsteczek adhezyjnych: NCAM1 i CAMK2A, oraz zmniejszoną aktywność układu BDNF/TrkB.

U osób chorych na depresję, które popełniły samobójstwo, obserwuje się zmniejszenie liczby komórek gleju: astrocytów, oligodendrocytów i mikrogleju. Niedobór astrocytów (których rola obejmuje m.in. sekwestrację glutamianu i regulację jego uwalniania) może przyczyniać się do wystąpienia zaburzeń przekazywania glutaminergicznego [3].

Znane są wyniki badań sugerujących, że zaburzenia metabolizmu lipidów – objawiające się zmniejszeniem stężenia cholesterolu i leptyny oraz zmianami stężeń kwasów tłuszczowych w surowicy – mogą zwiększać ryzyko samobójstwa [70, 71]. Lalovic i wsp. [71] wymieniają trzy główne hipotezy tłumaczące tę zależność. Po pierwsze – zmiany stężenia cholesterolu powodują zmiany gęstości błon komórkowych, co przekłada się na aktywność układu 5-HT (zmniejszenie się zawartości cholesterolu w błonach komórkowych zwiększa ich płynność, z czym wiąże się zmniejszenie gęstości i aktywności receptorów 5-HT oraz nasilenie procesów presynaptycznego wychwytu zwrotnego tego neuroprzekaźnika) i wpływa na zachowanie. Po drugie – mniejsza dostępność cholesterolu w OUN zakłóca przebieg procesów plastyczności synaptycznej, co również może mieć wpływ na zachowanie. Po trzecie – proporcjonalne zwiększenie się stężenia kwasów tłuszczowych Ω -6 względem kwasów tłuszczowych Ω -3 w warunkach stresu może nasilać produkcję cytokin prozapalnych, co może być przyczyną występowania zaburzeń depresyjnych i zachowań samobójczych. Autorzy ci wykazali również, że u ofiar samobójstw przebiegających z nasiloną autoagresywnością (*violent suicide*) stężenie cholesterolu w korze czołowej jest mniejsze niż u ofiar

samobójstw cechujących się mniejszą autoagresywnością (non-violent suicide). Kim i Myint [72] dowodzą, że stężenie cholesterolu < 80 mg/dl może stanowić czuły (82%), a < 150 mg/dl – swoisty (72%) marker zagrożenia samobójstwem w dużej depresji.

Omówienie

Wprawdzie historia badań nad neurobiologicznym podłożem zachowań samobójczych liczy już 50 lat [3], lecz nadal trudno o jednoznaczne wnioski. Przedstawione wyżej wyniki często pochodzą z małych badań, a efekty poszczególnych analiz nie zawsze są ze sobą zgodne. Biorąc pod uwagę znaczny wpływ środowiska na prawdopodobieństwo wystąpienia zachowań samobójczych, nic dziwnego, że wszelkie potencjalne markery biochemiczne ryzyka samobójczego cechują się małą czułością i niewielką wartością predykcyjną wyniku dodatniego. Dobrą ilustracją tego problemu jest hipoteza o roli markerów zmniejszonej aktywności serotonergicznej jako predyktorów zachowań samobójczych. Jakkolwiek zależność pomiędzy tymi dwoma czynnikami wydaje się mocna, to u większości osób, u których można ją zaobserwować, równocześnie występuje istotny czynnik zakłócający, jakim jest duża depresja.

Kolejny problem utrudniający wyciąganie jednoznacznych wniosków z przeprowadzonych dotąd badań wynika z faktu, że ich autorzy skupiali się głównie na analizie pojedynczych zmiennych biologicznych. Wydaje się zatem, że bardziej kompletny obraz relacji pomiędzy zaburzeniami neurobiologicznymi a zachowaniami samobójczymi będzie możliwy do uzyskania w toku badań uwzględniających liczne zmienne biologiczne oraz czynniki środowiskowe.

Dotychczas zgromadzone dane wskazują na istnienie podłoża genetycznego zachowań samobójczych, odmiennego od tła genetycznego współwystępujących zaburzeń nastroju. Ryzyko podjęcia zachowań samobójczych wydaje się częściowo zależeć od polimorfizmu genu 5-HTTLPR, który z kolei jest jednym z czynników warunkujących zmienność aktywności ciała migdałowatego. Inne geny, których polimorfizm może wpływać na zwiększenie ryzyka samobójczego to: COMT, TPH2 i CRH1. Ryzyko podjęcia zachowań samobójczych podlega również wpływowi czynników epigenetycznych. Wydaje się, że istotną rolę w patogenezie tych zachowań odgrywa patologia układu serotonergicznego oraz osi PPN.

Нейробиология суицидных поведений

Содержание

Авторы настоящей работы представляют сумму настоящего состояния знаний на тему нейробиологического фона суицидных поведений. Результаты эпидемиологических исследований указывают, что суицидные поведения связаны с генетическим фоном, независимо от генетического фона сосуществующих психических нарушений. Показатель унаследования самоубийств равняется от 21 до 50%, а показатель унаследованных мыслей и суицидных поведений равняется 30–55%.

Главным объектом исследований в контексте суицидного риска были гены серотонинэргической и норадренэргической систем, а также оси ППН. Принято считать также, что влияние на риск попыток суицидных поведений связаны тоже и эпигенетические факторы. Наиболее важными нейропередатчиковыми системами, исполняющими роль

в патогенезе самоубийств являются системы: серотонинэргическая, норадренэргическая, глутаминэргическая и ГАБА-эргическая. Существенную роль в этом процессе играет тоже патология оси ППН. У жертв самоубийства присутствуют также отклонения в радиусе опиоидной системы и эндоканабиноидового процесса. Нарушения междуклеточной сигнализации и отклонения в слое клеток глии могут также играть роль в патогенезе суицидных поведений. В работе представлено также нейробиологическую среду акатизии и импульсивности – клинических проблем, связывающихся с увеличенным риском появления таких поведений. Большинство до сего времени проведенных исследований на тему нейробиологического фона суицидных поведений существенным образом грешат методологическими ошибками, затрудняющие сделать выводы и доказательства. Как правило, в работах на эту тему были проведены на малых группах больных с анализом одиночных биологических изменчивых, без учета социальных факторов.

Neurobiologie von Suizidverhalten

Zusammenfassung

Die Autoren der vorliegenden Studie schildern eine Zusammenfassung des jetzigen Wissenstandes zum Thema neurobiologische Grundlage von Suizidverhalten.

Die Ergebnisse der epidemiologischen Untersuchungen suggerieren, dass Suizidverhalten seine genetische Grundlage unabhängig von der genetischen Grundlage der komorbiden psychischen Störungen haben. Der Vererbungsindex der Suizide beträgt 21–50%, und der Vererbungsindex von Suizidverhalten und -gedanken liegt bei 30–55%. Das Hauptobjekt der Studie an dem Suizidrisiko waren die Gene des serotonergen und noradrenergen Systems und der HPA-Achse. Man meint auch, dass der Einfluss auf das Risiko von Suizidverhalten auch die epigenetischen Erscheinungen haben. Die Hauptsysteme in der Neurotransmission, die eine Rolle in der Pathogenese der Suizide erfüllen, sind die Systeme: serotonerge, noradrenerge, glutaminerge und GABAerge System. Eine signifikante Rolle spielt in diesem Prozess auch die Pathologie der HPA-Achse. Bei den Suizidopfern wurden auch die Unrichtigkeiten im Bereich des Opiatsystems und Endocannabinoid-Systems festgestellt. Auch die interzelluläre Signalisationsstörungen und die Unrichtigkeiten der Gliazellen können eine Rolle in der Pathogenese von Suizidverhalten spielen. Es wurde auch der neurobiologische Aspekt der Akathisie und Impulsivität beschrieben – klinische Probleme, die mit dem erhöhten Risiko für dieses Verhalten verbunden sind.

Die meisten bisher durchgeführten Studien zum neurobiologischen Hintergrund von Suizidverhalten weist auch methodologische Schwächen auf, die eine einheitliche Schlussfolgerung erschweren. Sie umfassen gewöhnlich kleine Gruppen von Kranken, man analysierte auch einzelne biologische Variablen ohne die milieubedingten Faktoren zu berücksichtigen.

La neurobiologie du comportement suicidaire

Résumé

Les auteurs de cet article présentent la revue de récentes recherches concernant le fondement neurobiologique du comportement suicidaire.

Les résultats des études épidémiologiques suggèrent que le comportement suicidaire a le fondement génétique qui est indépendant d'autres fondements des troubles mentaux coexistant. Le taux d'héritabilité de suicide – 21-50% ; le taux d'héritabilité des pensées et du comportement suicidaires -30-50%. Les gènes du système sérotoninergique et noradrénergique, l'axe HPA sont analysés le plus souvent. On pense aussi que les phénomènes EPI génétiques influent sur le risque du comportement suicidaire. Les systèmes : sérotoninergique, noradrénergique, glutaminergique, GABA –ergique jouent le rôle primordiale dans la pathogénèse du suicide, il en est de même avec la pathologie de l'axe HPA. Chez les victimes du suicide on trouve encore des troubles des systèmes opioïdes et endocannabinoides. Les troubles de la signalisation intra cellulaires et les anormalités des cellules gliales y jouent aussi le rôle important. Les auteurs présentent encore le fondement

neurobiologique d'acathésie et d'impulsivité – problèmes cliniques liés avec le plus grand risque de la présence de ces comportements.

Plusieurs de ces recherches concernant le fondement neurobiologique du comportement suicidaire ont beaucoup de faiblesses méthodologiques qui rendent difficile leur interprétation. D'habitude elles basent sur le nombre assez restreint de patients, on y analyse les variables biologiques singulières sans toucher les facteurs du milieu.

Piśmiennictwo

1. Światowa Organizacja Zdrowia, Polskie Towarzystwo Suicydologiczne. *Zapobieganie samobójstwom. Poradnik dla lekarzy pierwszego kontaktu*. Genewa–Warszawa 2003.
2. Meyer RE, Salzman C, Youngstrom EA i in. *Suicidality and risk of suicide – definition, drug safety concerns, and a necessary target for drug development: a consensus statement*. J. Clin. Psychiatry 2010; 71 (8): 1040–1046.
3. Ernst C, Mechawar N, Turecki G. *Suicide neurobiology*. Progr. Neurobiol. 2009; 89: 315–333.
4. Egeland JA, Susser JN. *Suicide and family loading for affective disorders*. JAMA 1985; 254: 915–918.
5. 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 (12): 1145–1152.
6. Voracek M, Loibl LM. *Genetics of suicide: a systematic review of twin studies*. Wien Klin. Wochenschr. 2007; 119: 463–475.
7. Mann JJ, Henteloff RA, Lagatutta TF i in. *Lower 3H-paroxetine binding in cerebral cortex of suicide victims is partly due to fewer high-affinity, non-transporter sites*. J. Neural. Transm. 1996; 103: 1337–1350.
8. Arango V, Underwood MD, Gubbi AV i in. *Localized alterations in pre- and postsynaptic serotonin binding sites in the ventrolateral prefrontal cortex of suicide victims*. Brain Res. 1995; 688: 121–133.
9. Pandey GN, Dwivedi Y, Rizavi HS i in. *Higher expression of serotonin 5-HT_{2A} receptors in the postmortem brains of teenage suicide victims*. Am. J. Psychiatry 2002; 159: 419–429.
10. Stanley M, Mann JJ. *Increased serotonin-2 binding sites in frontal cortex of suicide victims*. Lancet 1983; 1: 214–216.
11. Schmidt CJ, Sorensen SM, Kehne JH i in. *The role of 5-HT_{2A} receptors in antipsychotic activity*. Life Sc. 1995; 56 (25): 2209–2222.
12. Anguelova M, Benkelfat C, Turecki G. *A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter: II. Suicidal behavior*. Mol. Psychiatry 2003; 8: 646–653.
13. Lin PY, Tsai G. *Association between serotonin transporter gene promoter polymorphism and suicide: results of a meta-analysis*. Biol. Psychiatry 2004; 55: 1023–1030.
14. Heils A, Teufel A, Petri S i in. *Allelic variation of human serotonin transporter gene expression*. J. Neurochem. 1996; 66: 2621–2624.
15. Davidson RJ, Putnam KM, Larson CL. *Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulations – a possible prelude to violence*. Science 2000; 289: 591–594.
16. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE i in. *Influence of life stress on depression: moderation of a polymorphism by the 5-HTT gene*. Science 2003; 301 (5631): 386–389.
17. Munafò MR, Brown SM, Hariri AR. *Serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype and amygdala activation: a meta-analysis*. Biol. Psychiatry 2008; 63 (9): 852–857.
18. Stein DJ, Stahl S. *Serotonin and anxiety: current models*. Int. Clin. Psychopharmacol. 2000; 15, supl. 2, 1–6.

19. Jaeschke R, Siwek M, Grabski B, Dudek D. *Współwystępowanie zaburzeń depresyjnych i lękowych*. *Psychiatria* 2010; 7 (5): 189–197.
20. Haghighi F, Bach-Mizrachi H, Huang YY i in. *Genetic architecture of the human tryptophan hydroxylase 2 gene: existence of neural isoforms and relevance for major depression*. *Mol. Psychiatry* 2008; 13: 813–830.
21. Bach-Mizrachi H, Underwood MD, Kassir SA i wsp. *Neuronal tryptophan hydroxylase mRNA expression in the human dorsal and median raphe nuclei: major depression and suicide*. *Neuropsychopharmacol.* 2006; 31 (4): 814–824.
22. Underwood MD, Khaibulina AA, Ellis SP i in. *Morphometry of the dorsal raphe nucleus serotonergic neurons in suicide victims*. *Biol. Psychiatry* 1999; 46 (4): 473–483.
23. Asberg M, Träskman L, Thorén P. *5-HIAA in the cerebrospinal fluid. A biochemical suicide predictor?* *Arch. Gen. Psychiatry* 1976; 33: 1193–1197.
24. Mann JJ. *Neurobiology of suicidal behaviour*. *Nat. Rev. Neurosc.* 2003; 4: 819–828.
25. Mann JJ, Currier DM. *Stress, genetics and epigenetic effects on the neurobiology of suicidal behavior and depression*. *Eur. Psychiatry* 2010; 25: 268–271.
26. Correa H, Duval F, Mokrani M i in. *Prolactin response to D-fenfluramine and suicidal behavior in depressed patients*. *Psychiatry Res.* 2000; 93: 189–199.
27. Duval F, Mokrani MC, Correa H i in. *Lack of effect of HPA axis hyperactivity on hormonal responses to d-fenfluramine in major depressed patients: implications for pathogenesis of suicidal behaviour*. *Psychoneuroendocrinol.* 2001; 26 (5): 521–537.
28. Correa H, Duval F, Mokrani MC i in. *Serotonergic function and suicidal behavior in schizophrenia*. *Schizophr. Res.* 2002; 56 (1–2): 75–85.
29. New AS, Trestman RF, Mitropoulou V i in. *Low prolactin response to fenfluramine in impulsive aggression*. *J. Psychiatr. Res.* 2004; 38 (3): 223–230.
30. Keilp JG, Oquendo MA, Stanley BH i in. *Future suicide attempt and responses to serotonergic challenge*. *Neuropsychopharmacol.* 2010; 35 (5): 1063–1072.
31. Teicher MH, Glod C, Cole JO. *Emergence of intense suicidal preoccupation during fluoxetine treatment*. *Am. J. Psychiatry* 1990; 147: 207–210.
32. Simon GE, Savarino J, Operskalski B, Wang PS. *Suicide risk during antidepressant treatment*. *Am. J. Psychiatry* 2006; 163: 41–47.
33. Möller HJ, Baldwin DS, Goodwin G i in. *Do SSRI or antidepressants in general increase suicidality? WPA Section on Pharmacopsychiatry: consensus statement*. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosc.* 2008; 258 (supl. 3): 3–23.
34. Vaswani M, Linda FK, Ramesh S. *Role of selective serotonin re-uptake inhibitors in psychiatric disorders: a comprehensive review*. *Progr. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2008; 27 (1): 85–102.
35. Carrasco JL, Sandner C. *Clinical effects of pharmacological variations of in selective serotonin reuptake inhibitors: an overview*. *Int. J. Clin. Pract.* 2005; 59 (12): 1428–1434.
36. Meana JJ, Garcia-Sevilla JA. *Increased alpha 2-adrenoreceptor density in the frontal cortex of depressed suicide victims*. *J. Neural. Transm.* 1987; 70: 377–381.
37. Galfálvy H, Currier D, Oquendo MA i in. *Lower CSF MHPG predicts short-term risk for suicide attempt*. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2009; 12: 1327–1335.
38. Pandey GN, Dwivedi Y. *Noradrenergic function in suicide*. *Arch. Suicide Res.* 2007; 11: 235–246.
39. Rybakowski J, Jaracz J. *Leksykon manii i depresji*. Poznań: Wydawnictwo Medyczne Termedia; 2010.
40. Fineberg NA, Saxena S, Zohar J i in. *Obsessive-compulsive disorders: boundary issues*. *CNS Spectr.* 2007; 12 (5): 359–364.

41. Kia-Keating BM, Glatt SJ, Tsuang MT. *Meta-analyses suggest association between COMT, but not HTR1B, alleles, and suicide behavior.* Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet. 2007; 144B (8): 1048–1053.
42. McGrath M, Kawachi I, Ascherio A i in. *Association between catechol-O-methyltransferase and phobic anxiety.* Am. J. Psychiatry 2004; 161: 1703–1705.
43. Aberg E, Fandiño-Losada A, Sjöholm LK i in. *The functional Val(158)Met polymorphism in catechol-O-methyltransferase (COMT) is associated with depression and motivation in men from a Swedish population-based study.* J. Affect. Disord. 2010, Sept 7; doi:10.1016/j.jad.2010.08.009
44. Biellau H, Steiner J, Mawrin C i in. *Dysregulation of GABAergic neurotransmission in mood disorders: a postmortem study.* Ann N Y Acad. Sc. 2007; 1096: 157–169.
45. Rajkowska G, O'Dwyer G, Teleki Z i in. *GABAergic neurons immunoreactive for calcium binding proteins are reduced in the prefrontal cortex in major depression.* Neuropsychopharmacol. 2007; 32: 471–482.
46. Kim S, Choi KH, Baykiz AF i in. *Suicide candidate genes associated with bipolar disorder and schizophrenia: an exploratory gene expression profiling analysis of post-mortem prefrontal cortex.* BMC Genomics 2007; 8: 413.
47. Sequeira A, Mamdani F, Ernst C i in. *Global brain gene expression analysis links glutamatergic and GABAergic alterations to suicide and major depression.* PLoS One 2009; 8 (4): 6585.
48. Nowak G, Ordway GA, Paul IA. *Alterations in the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor complex in the frontal cortex of suicide victims.* Brain Res. 1995; 675: 157–164.
49. Noga JT, Hyde TM, Herman MM i in. *Glutamate receptors in the postmortem striatum of schizophrenic, suicide, and control brains.* Synapse 1997; 27: 168–176.
50. Laje G, Paddock S, Manji H i in. *Genetic markers of suicide ideation emerging during citalopram treatment of major depression.* Am. J. Psychiatry 2007; 164: 1530–1538.
51. Coryell W, Schlessler M. *The dexamethasone suppression test and suicide prediction.* Am. J. Psychiatry 2001; 158: 748–753.
52. McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC i in. *Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse.* Nat. Neurosc. 2009; 12: 342–348.
53. McCormick CM, Mathews IZ, Thomas C i in. *Investigations of HPA function and the enduring consequences of stressors in adolescence in animal models.* Brain Cogn. 2010; 1: 73–85.
54. Hansen L. *A critical review of akathisia, and its possible association with suicidal behaviour.* Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp. 2001; 16: 495–505.
55. Tollefson GD, Rampey AH, Beasley CM i in. *Absence of a relationship between adverse events and suicidality during pharmacotherapy of depression.* J. Clin. Psychopharmacol. 1995; 14: 163–169.
56. Hamilton MS, Opler LA. *Akathisia, suicidality and fluoxetine.* J. Clin. Psychiatry 1992; 53: 401–406.
57. Chung WSD, Chiu HFK. *Drug-induced akathisia revisited.* BJCP 1996; 50: 270–278.
58. Crowner CL, Douyon R, Convit A i in. *Akathisia and violence.* J. Nerv. Ment. Dis. 1990; 180: 339.
59. Wyder M, de Leo D. *Behind impulsive suicide attempts: Indications from a community study.* J. Affect. Disord. 2007; 104: 167–173.
60. Wu CS, Liao SC, Lin KM i in. *Multidimensional assessments of impulsivity in subjects with history of suicidal attempts.* Compr. Psychiatry 2009; 50: 315–321.
61. Lee R, Coccaro EF. *Neurobiology of personality disorders.* W: Schatzberg AF, Nemeroff CB, red. *The American psychiatric publishing textbook of psychopharmacology*, wyd. 4. Washington D.C.–London: American Psychiatric Publishing Inc.; 2009, s. 1045–1060.

62. Tondo L, Isacson G, Baldessarini RJ. *Suicide behaviour in bipolar disorder. Risk and prevention*. CNS Drugs 2003; 17 (7): 491–511.
63. Molero VP, Kelly SA, Oquendo MA i in. *Neurobiological evidence for the antisuicidal effect of lithium: A brief review*. Suicidol. 2010; 15 (3): 6–11.
64. Freeman MP, Wiegand CB, Gelenberg AJ. *Lithium*. W: Schatzberg AF, Nemeroff CB, red. *The American psychiatric publishing textbook of psychopharmacology*, wyd. 4. Washington D.C.–London: American Psychiatric Publishing Inc.; 2009, s. 697–717.
65. Marangell LB, Dennehy EB, Wisniewski SR i in. *Case-control analysis of the impact of pharmacotherapy on prospectively observed suicide attempts and completed suicides in bipolar disorder: findings from STEP-BD*. J. Clin. Psychiatry 2008; 69: 916–922.
66. Currier D, Mann JJ. *Stress, genes and the biology of suicidal behavior*. Psychiatr. Clin. North Am. 2008; 31 (2): 247–269.
67. Gross-Isseroff R, Dillon KA, Israeli M i in. *Regional selective increases in mu opioid receptor density in the brains of suicide victims*. Brain Res. 1990; 530: 312–316.
68. Gabilondo AM, Meana JJ, Garcia-Sevilla JA. *Increased density of mu-opioid receptors in the postmortem brain of suicide victims*. Brain Res. 1995; 682: 245–250.
69. Vinod KY, Hungund BL. *Role of the endocannabinoid system in depression and suicide*. Trends Pharmacol. Sc. 2006; 27 (10): 539–545.
70. Aniyet J, Rybakowski J. *Niskie stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy jako czynnik ryzyka zachowań samobójczych i agresywnych*. Psychiatr. Pol. 1996; 30 (2): 499–510.
71. Lalovic A, Levy E, Luheshi G i in. *Cholesterol content in brains of suicide completers*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2007; 10: 159–166.
72. Kim YK, Myint AM. *Clinical application of low serum cholesterol as an indicator for suicide risk in major depression*. J. Affect. Disord. 2004; 81 (2): 161–166.

Adres: Rafał Jaeschke
Klinika Psychiatrii Dorosłych
Szpitala Uniwersyteckiego
31-501 Kraków, ul. Kopernika 21A

Otrzymano: 16.11.2010
Zrecenzowano: 12.01.2011
Otrzymano po poprawie: 1.03.2011
Przyjęto do druku: 15.05.2011