

Transmitterski disbalans-put u suicidalni rizik

Mirjana Todorović, Ivana Timotijević, Katarina Crnić

XIV Nedelja Bolničke kliničke farmakologije
Sekcija za kliničku farmakologiju “Dr Srdjan Djani Marković”
Srpsko lekarsko društvo, 24-25 Decembar, 2022



Uvod

- **DEFINICIJA:**

Samoubistvo je svesno i namerno uništenje sopstvenog života

- -svesnost postupka i posledica
- -namera da se samoubistvo izvrši
- -sposobnost za samostalno izvršenje suicidalnog čina

SUICIDALNOST:

Skлонost, tendencija ka samoubistvu

- -suicidalna ideacija
- -suicidalno planiranje
- -pokušaj samoubistva
- -realizovano samoubistvo-suicid

Klasifikacija

- Klasifikacija samoubistva- razne vrste
- -Direktno i indirektno/pasivno/
samoubistvo+ parasuicid
- Prema stanju volje-slobodna ili ne:
- -patološki motivi/ sumanute ideje,
perceptivne obmane, afektivni poremećaji/
- -racionalni motivi/bilansna, kulturološka/
- -demonstrativna samoubistva

Istorijat

- Antičko doba- samoubistvo kao lični čin/ gubitak, telesna ili psihička patnja/ ili kao društveni čin/ moralni razlozi/
- Rano hrišćanstvo- glorifikacija asketizma i mučeništva, samoubistvo kao način izbegavanja greha
- Sveti Avgustin- samoubistvo je slabost, greh, u VI i VII veku uskraćivanje pogrebnog obreda samoubicama
- Sveti Toma Akvinski, XII vek- samoubistvo je smrtni greh, ekskomunikacija iz crkve
- XVII vek- engleska bolest- širenje samoubistva među aristokratijom i intelektualcima- samoubistvo kao lični čin, preporod filozofskih ideja, porast ateizma
- XIV vek- dekriminalizacija suicida-povezivanje sa medicinskim i socijalnim stanjima, povezanost mentalnih bolesti i suicida

Epidemiologija

- U celom svetu samoubistvo je 15-ti po redu uzrok smrti
- Samoubistvo je 2, po redu uzrok smrti u populaciji od 15-29 godina starosti
- Prevalenca suicida na svetskom nivou je 11,4 na 100000 stanovnika
- Prevalernca suicida u Srbiji je 16,7 na 100000 stanovnika
- Broj pokušaja samoubistva je 10-30 puta veći u odnosu na broj realizovanih suicida

Etiologija i faktori rizika

- Brojne teorije koje objašnjavaju etiologiju suicida
 - Socijalne/Dirkem/, psihoanalitičke/Frojd/, interpersonalne/ Džojner/, 3ST- teorija u tri koraka/ Klonski i Mej/
- Suicid kao multideterminisani akt
- FAKTORI RIZIKA za suicid:
 - postojanje psihijatrijskog poremećaja
 - socijalni faktori
 - psihološki faktori
 - biološki faktori
 - genetski faktori
 - medicinsko oboljenje

Psihijatrijski poremećaji kao faktori rizika za suicid

- **PSIHIJATRIJSKI POREMEĆAJI**- glavni činilac udružen sa samoubistvom, prema nalazima psiholoških autopsija žrtava suicida
- Oko 95% svih osoba koje pokušaju ili izvrše suicid imaju dg psihijatrijskog poremećaja
 - POREMEĆAJI RASPOLOŽENJA**- najviše povezani sa suicidom 60-80%, unipolarna depresija i BAP
 - SHIZOFRENIJA** 10%
 - ZAVISNOST OD ALKOHOLA** sa komorbiditetom afektivnih poremećaja 25%
 - BORDERLINE**- 10%
- U starosnoj grupi do 30 god. starosti najveći rizik imaju oni sa zloupotrebom supstanci i poremećajem ličnosti ,

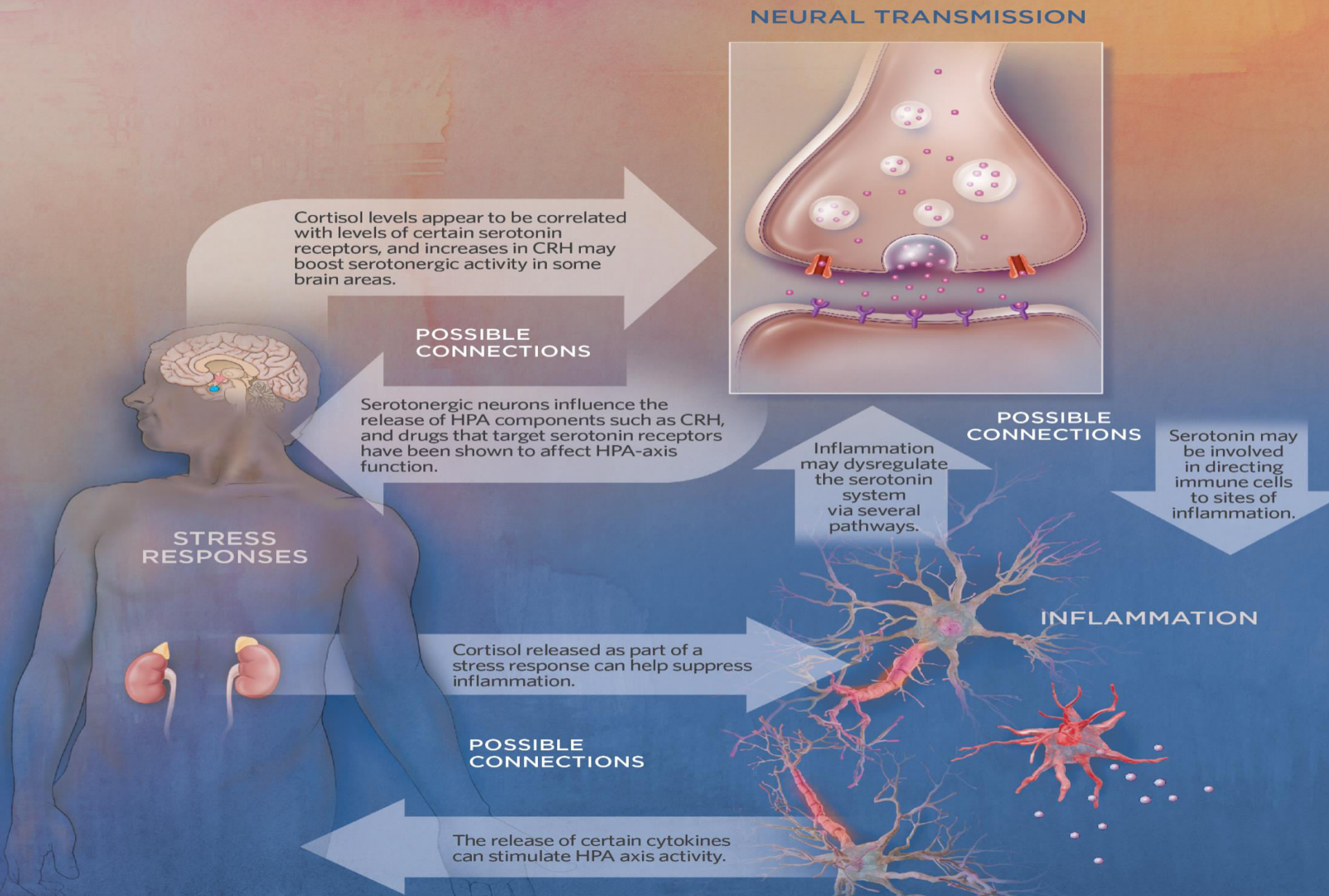
Ostali faktori rizika za suicid

- **PSIHOLOŠKI FAKTORI**-određene karakteristike ličnosti- impulsivnost, agresija, narcizam, psihoanalitičke teorije o retrofleksiji agresije, koncept tanatosa
- **SOCIJALNI FAKTORI**- nemaština, bezperspektivnost, socijalna izolacija ili socijalna neadaptiranost ili hiperadaptiranost/ kulturološki suicid/
- **MEDICINSKO OBOLJENJE**- u 11-51% realizovanih suicida somatsko oboljenje je značajan faktor rizika i raste sa starenjem

Biološki faktori rizika za suicid

- NEUROBIOLOGIJA SUICIDA- predmet brojnih istraživanja a i dalje je uglavnom nedovoljno razjašnjena
- Istraživanja su bazirana na nalazima post-mortem uzoraka moždanog tkiva žrtava suicida
- Dobijeni podaci se odnose na strukturne poremećaje CNS, neurotransmitterski disbalans i neuroendokrine poremećaje
- Najnovija neuroradiološka istraživanja, imaging tehnike, PET i funkcionalna MRI kod osoba sa afektivnim poremećajima i adolescenata

Biološki faktori rizika za suicid



Neurotransmitterski poremećaji i suicid

- SEROTONERGIČKI SISTEM kao deo CNS mehanizma odgovora na stres je fokus istraživanja
- Brojne postmortem studije su ukazale na snižene vrednosti metabolita serotonina 5-HIAA u likvoru žrtava suicida, nezavisno od postojanja psihijatrijske dg
- Istraživanja serotoninskih receptora su ukazala na povišenu ekspresiju 5-HT1a i 2a receptora u PCF i raphe nuclei kod osoba koje su pokušale ili izvršile suicid, što ukazuje na smanjenje serotoninske transmisije i inhibiciju otpuštanja serotonina na sinapsama ovih regiona
- Nivoi SERT su takođe često sniženi , što takođe utiče na sniženje serotoninske akcije

Neurotransmitterski poremećaji i suicid

-Istraživanja DOPAMINERGIČKOG sistema su manjeg obima, nalazi su često protivrečni, u celini ukazuju na regionalne izmene dopaminergičke transmisije u CNS

-Nalazi studija za ulogu NORADRENERGIČKOG SISTEMA, GABA i GLUTAMAT receptora su nedovoljnog obima da bi se nalazi mogli sa sigurnošću tumačiti

-U toku su istraživanja promena u NEUROPLASTIČNOSTI /BDNF/, NEUROIMUNOLOŠKIH FAKTORA /citokina/, metabolizma lipida

Neurotransmitterski poremećaji i suicid

System element			Change	Location
SEROTONERGIC	Receptors	5HT-1A	upregulated	RN, FC
		5HT-1D	downregulated	PFC
		5HT-2A	downregulated	PFC, HIP, FPC
		5HT-2C	upregulated	PFC
		5-HT4	upregulated	FC, HIP, CN, AN
	Enzymes	TPH	upregulated	RN
	Transporter	Serotonin transporter	downregulated	PFC, RN
NORADRENERGIC	Receptors	Alpha-1	downregulated	PFC, TC, CN
		Alpha-2	upregulated in drug-free subjects	HIP, FC, LC, HTH
			downregulated in antidepressant-treated subjects	OC, HIP
		Alpha-2A	upregulated in drug-free subjects	EC, HTH, PEE
			downregulated in antidepressant-treated subjects	AN, CN
		Beta	upregulated	PFC, TC
	Alpha-2 'Beta ratio	increased	G	
Enzymes	TH	upregulated	LC	
DOPAMINERGIC	Dopamine turnover	Dihydroxy- phenylacetic acid concentration	decreased	CN, P. NA
GLUTAMATERGIC	Receptors	NMDA	downregulated	G
			Zinc inhibition decreased	HIP
		AMPA	upregulated	CN
GABA-ERGIC	Receptors	GABA	upregulated	FC
ENDOCANNABINOID	Receptors	CB(1)	upregulated	PFC

HPA osovina i suicid

- Istraživanja HPA OSOVINE-drugog važnog mehanizma odgovora na stres, kod osoba koje su pokušale ili izvršile suicid su pokazala disregulaciju
- - povišeni ili sniženi nivoi Corticotropin Releasing hormona /CRH/ u različitim delovima CNS
- -najčešće povišeni nivoi cortizola u serumu
- -uvećane nadbubrežne žlezde

HPA osovina i suicid

System element		Change	Location	
Hormones	CRH levels	increased	LC, DLPFC, FPC, VMPFC, CN	
		decreased	DVC	
	POMC mRNA level	increased	aPIT	
Receptors	CRH-receptors	receptor density	decreased	FC
	CRH1-receptor mRNA level	decreased	G	CRH1-receptor mRNA level
	CRH1/CRH2receptor ratio	decreased	PIT	CRH1/CRH2receptor ratio

Drugi biološki faktori i suicid

GENETSKA ISTRAŽIVANJA-

- “Twin studies” i “Adoptive studies” su ukazala na značajan uticaj nasleđivanja suicidalnog ponašanja
- Molekularne genetske studije: fokusirane pretežno na istraživanje neurotransmitera
- Protein kinaza C, CREB transcription factor, SERT polimorfizam-mogućnost postojanja alteracije u genima koji kontrolišu metabolizam serotonina;
- Alteracija ekspresije gena za GABA i glutamat

“Brain imaging” studije i suicidalno ponašanje

- -“BRAIN IMAGING” studije- PET, fMRI -novijeg datuma, bave se istraživanjem strukturalnih i funkcionalnih promena kod suicidalnih sa i bez psihijatrijske dg-
- Za sada su potvrđene strukturne izmene bele i sive mase u orbitofrontalnom i temporalnom korteksu, povišena reaktivnost u drugim kortikalnim i sub-kortikalnim regionima
- -Uticaj na smanjenu motivacionu kontrola i nekontrolisani biheviornalii odgovor na negativne stimulse

Biomarkeri i prevencija suicida

- Težnja ka pronalaženju preciznijih i pouzdanijih metoda predviđanja i prevencije suicida kod rizične populacije-adolescenti, pacijenti sa psihijatrijskim poremećajima
- Prevođenje nalaza neurobioloških istraživanja suicida u definisanje pouzdanih BIOMARKERA-za sada u povoju
- Fokusiranje na poremećaje regulacije stresa- merenje nivoa kortizola- nedovoljno pouzdan parametar, ali uz paralelnu primenu upitnika za procenu stresa i socijalnih faktora daje bolje rezultate
- PET za određivanje nivoa 5-HT1a u određenim regionima CNS
- fMR za karakteristične promene strukturnih i funkcionalnih karakteristika CNS

Zaključak

- Samoubistvo je čin, koji privlači pažnju ljudi i nauke od antičkih vremena do danas
- Naučna istraživanja su usmerena na pronalaženje faktora rizika i načina efikasnog prepoznavanja i prevencije suicidalnog ponašanja
- Istraživanja neurobiologije suicida su značajno osvetlila biološke faktore rizika za suicid
- Kada se govori o biomarkerima suicidalnog ponašanja najviše nade se polaže u buduća dostignuća neuroimaging tehnika
- Ideja vodilja budućih istraživanja je integracija kliničkih podataka i bioloških informacija u cilju što efikasnije predikcije i tretmana suicidalnog ponašanja