

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



Εργασία για το επιλεγόμενο μάθημα της Φυσιολογίας της  
Συμπεριφοράς του 5ου εξαμήνου

# Θέμα: Η ύπαρξη βιοδεικτών στην αυτοκτονία

Υπεύθυνες μαθήματος: Χατζηευθυμίου Αποστολία, Παρασκευά  
Ευφροσύνη

Συντάκτης: Στόικος Παναγιώτης

## Εισαγωγικά στοιχεία

- **Θάνατοι από αυτοκτονίες παγκοσμίως περισσότεροι από κάθε άλλη αιτία**
  - Διαμάχη όσον αφορά την πρόθεση τέλεσης ενώ ένας αδρός ορισμός την περιγράφει σαν πράξη θανατηφόρα, αυτοπροκαλούμενη και αυτοκαταστροφική με αποκλειστική ή υποβόσκουσα πρόθεση προς τον θάνατο
  - Τρία κριτήρια που αφορούν την διάκριση της αυτοκτονίας από τα άλλα είδη θανάτου:
    - A)θάνατος από αποτέλεσμα τραυμάτων, δηλητηρίασης ή ασφυξίας
    - B)αυτοπροκαλούμενος θάνατος
    - Γ)προκαλούμενος από πρόθεση θάνατος
- Όχι αξιοπιστία λόγω υποκειμενικότητας του ειδικού

- Η αυτοκτονία ή αλλιώς αυτοκτονική ολοκλήρωση είναι μία σύνθετη περίπτωση, τοποθετημένη στο βάθος χρόνου ως η συνέχεια συμπεριφορών ονομαζομένων αυτοκτονικών συμπεριφορών(SB), που περιλαμβάνουν την απόπειρα(SA) και τον αυτοκτονικό ιδεασμό

- Η απόπειρα δεν είναι θανατηφόρα και μοιράζονται οι αποπειραθέντες με τα θύματα κοινούς βιολογικούς και αιτιολογικούς μηχανισμούς

- Παράγοντες κινδύνου σε 2 κατηγορίες:

A) Άπω: οικογενειακό ιστορικό αυτοκτονίας, **δυσχέρειες νωρίς στην ζωή του ατόμου** και επιγενετικές τροποποιήσεις, χαρακτηριστικά προσωπικότητας

B)Εγγείς: ύπαρξη ψυχιατρικών ή φυσικών διαταραχών, ψυχοκοινωνικές κρίσεις, μέσα διαβίωσης ,πρόσφατο γεγονός που προκαλεί οξύ άγχος

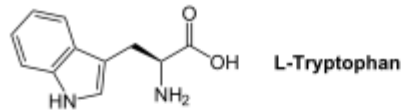
- Συνδεδεικός κρίκος μεταξύ άπω και εγγείς παραγόντων: δημογραφικά στοιχεία(ηλικία, φύλο, επάγγελμα, θρησκευτικές πεποιθήσεις, εισόδημα, ποιότητα κοινωνικού περιβάλλοντος)

Ωστόσο, φαίνεται ότι δεν έχουν μεγάλη προβλεπτική ικανότητα ποιος θα πεθάνει ή όχι από αυτοκτονία και για αυτό στροφή προς **νευροβιολογικούς παράγοντες.**

## Συστήματα Νευροδιαβίβασης

### Σεροτονίνη

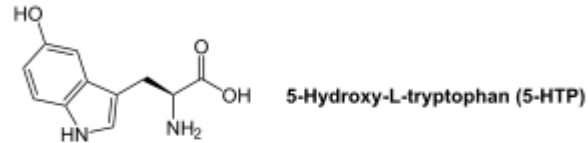
- Κύριος παράγων στην νευροβιολογική βάση της αυτοκτονικής συμπεριφοράς
- Αλλαγές έχουν βρεθεί στον προμετωπιαίο φλοιό (PFC), τον υποθάλαμο και το εγκεφαλικό στέλεχος των θυμάτων, ιδιαίτερα στον κοιλιακό προμετωπιαίο φλοιό (VPFC)
- 5-υδροξυθρυπταμίνη ή 5-HT ανήκει στην οικογένεια των μονοαμινών, προέρχεται από την θρυπτοφάνη
- 90% παραγωγή από εντεροχρωμαφινικά κύτταρα και έκλυση στον αυλό και στην κυκλοφορία και πρόσληψη από αιμοπετάλια
- 10% παραγωγή στο ΚΝΣ και εμπλοκή στην ρύθμιση της διάθεσης, της όρεξης και του ύπνου και σε γνωσιακές λειτουργίες όπως η μνήμη και η μάθηση
- Δύο ένζυμα σύνθεσης-η υδροξυλάση της θρυπτοφάνης (ισομορφές TPH 1 και TPH 2) (αυτό καθορίζει την ταχύτητα της αντίδρασης), και η αποκαρβοξυλάση της 5-υδροξυθρυπτοφάνης



$O_2$ , Tetrahydro-  
biopterine

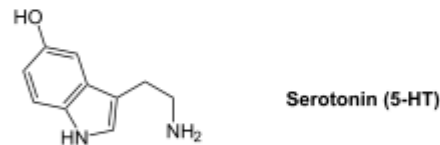
Hydroxytetra-  
hydrobioptenne

L-Tryptophan-5-monoxygenase  
Tryptophan hydroxylase (TPH)



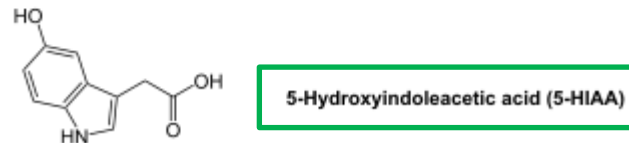
Pyridoxal-  
phosphate

5-Hydroxytryptophan decarboxylase  
Aromatic L-amino acid decarboxylase



$O_2, H_2O$   
 $NH_3, H_2O_2$

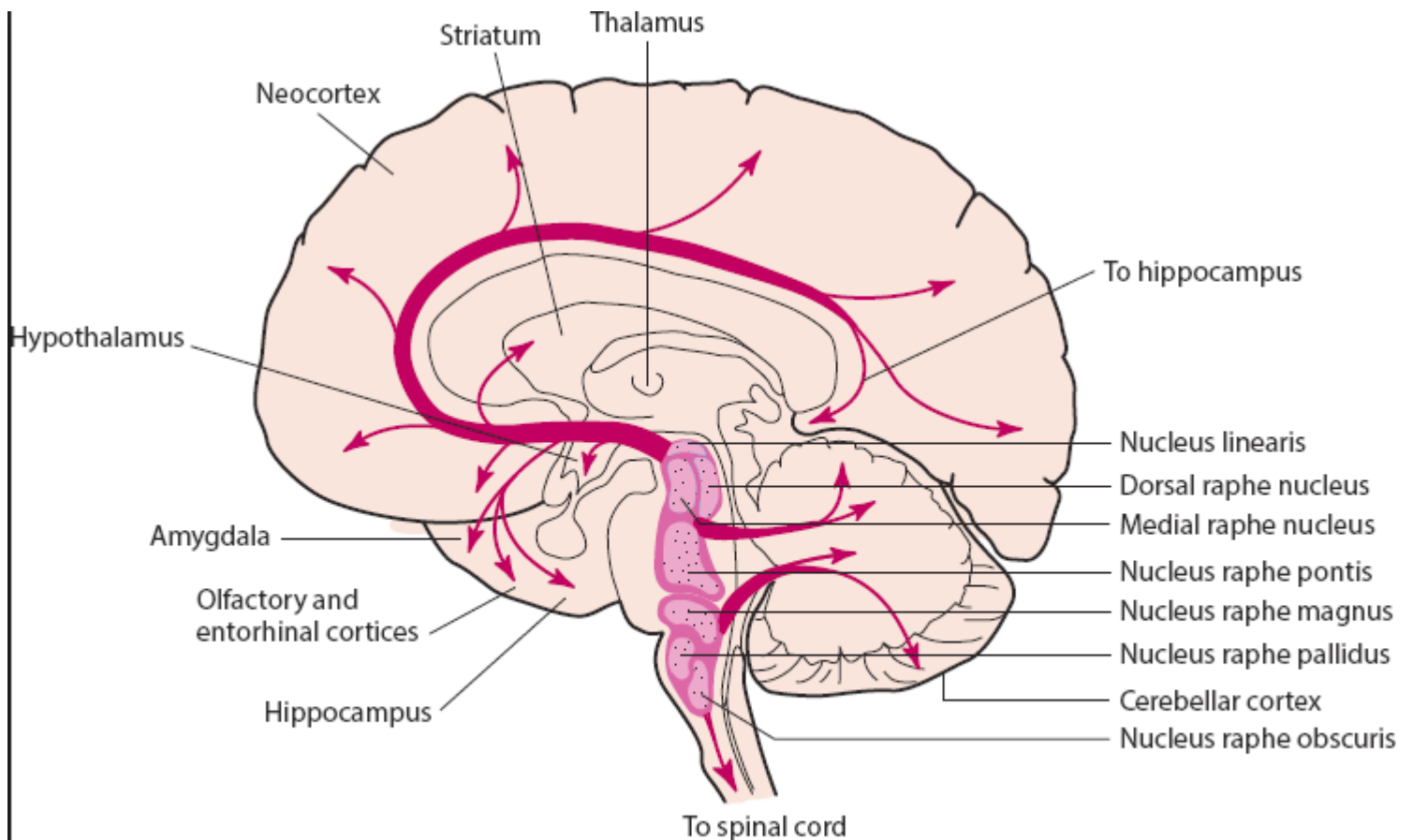
Monoamine oxidase (MAO),  
Aldehyde dehydrogenase



The pathway for the synthesis of serotonin from tryptophan.



- TRH-1:αρκετοί ιστοί, βρίσκεται στο χρωμόσωμα 11,
- TRH-2:ιστοειδική μόνο στο νευρικό σύστημα, βρίσκεται στο χρωμόσωμα 12.
- Οι υποδοχείς είναι GPCRs μεταβοτροπικοί εκτός 5-HT3 που είναι ιονοτροπικός GPCR
- Αναστολή δράσης μέσω επαναπρόσληψης στην προσυναπτική μεμβράνη μέσω του SERT.
- Οι 5-HT1 ανασταλτικοί μέσω αδενυλικής κυκλάσης ενώ 5-HT2 διεγερτικοί μέσω φωσφολιπάσης C
- Κύρια πηγή σεροτονίνης στον εγκέφαλο: πυρήνες της ραφής (B1-B9), εντόπιση σε εγκεφαλικό στέλεχος και δικτυωτό σχηματισμός
- Ουραία ομάδα: B1-B3,πλάγιος δικτυωτός σχηματισμός, προβολή σε νωτιαίο μυελό και παρεγκεφαλίδα, κεφαλική ομάδα: B5-B9, διάχυση σε όλες τις φλοιώδεις και υποφλοιώδεις περιοχές, ρύθμιση διάθεσης και συναισθήματος
- Υποσεροτονινεργικές καταστάσεις συνδέονται με κατάθλιψη

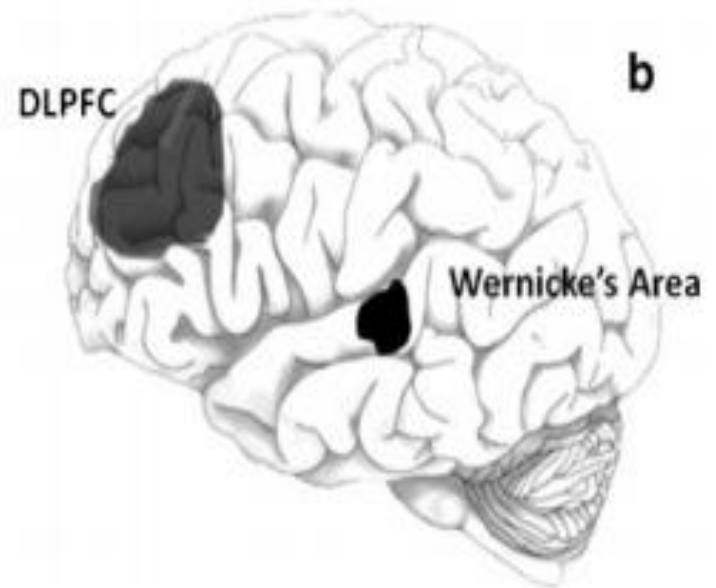
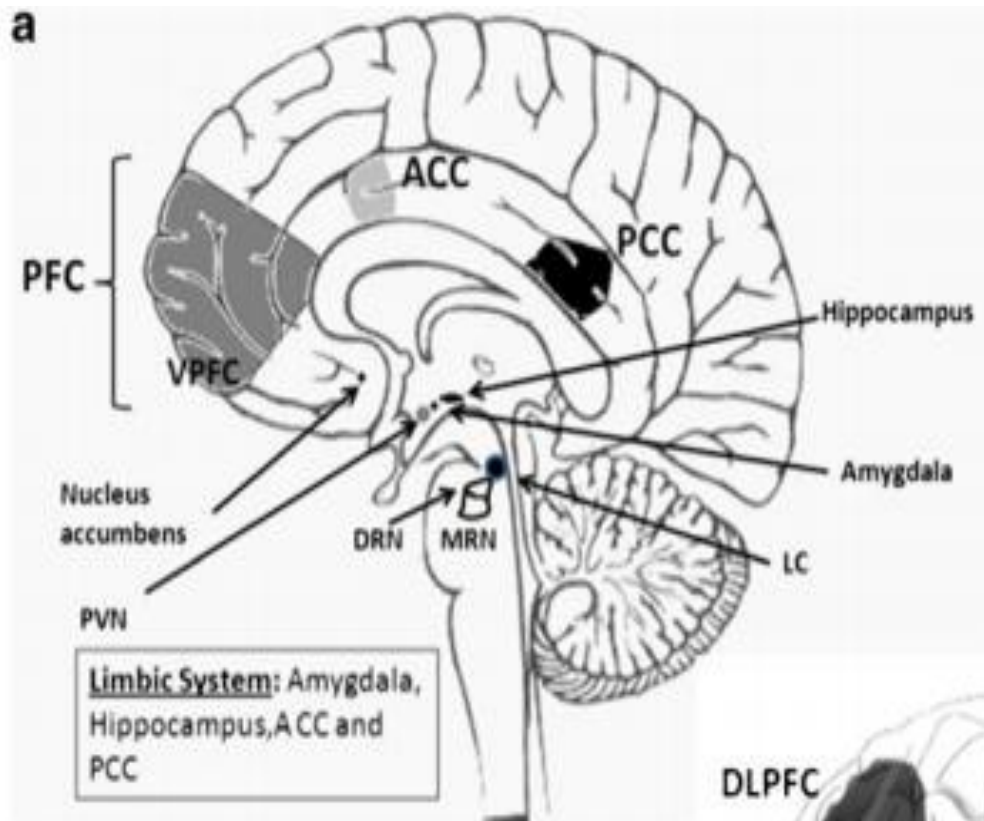


Source: Eric J. Nestler, Steven E. Hyman, David M. Holtzman, Robert C. Malenka: *Molecular Neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neuroscience*, 3rd Edition: [www.neurology.mhmedical.com](http://www.neurology.mhmedical.com)  
 Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

## Περιοχές μελέτης εγκεφάλων θυμάτων αυτοκτονίας

- Ο προμετωπιαίος φλοιός (PFC),
- Ο κοιλιακός προμετωπιαίος φλοιός (VPFC) μαζί με τον κογχομετωπιαίο φλοιό,
- Ο ραχαιοπλάγιος μετωπιαίος φλοιός (DLPFC),
- Η περιοχή του Wernicke,
- Ο ιππόκαμπος,
- Η αμυγδαλή,
- Ο πρόσθιος (ACC) και οπίσθιος φλοιός (PCC) του προσαγωγίου,
- Ο επικλινής πυρήνας (Nucleus accumbens),
- Ο υπομέλας τόπος (Locus Coeruleus, LC),
- Ο μέσος πυρήνας της ραφής (MRN),
- Ο ραχιαίος πυρήνας της ραφής (DRN),
- Ο υποθαλαμικός παρακοιλιακός πυρήνας (PVN),
- Ο κερκοφόρος πυρήνας (Nucleus Caudatus, NC).
- Στο μεταιχμιακό σύστημα ανήκουν η έλικα του προσαγωγίου, η παραϊπποκάμπια έλικα, η υπομεσολόβια χώρα, ο ιππόκαμπος, η περιοχή του διαφράγματος, η παρατελική έλικα και η αμυγδαλή





- Χαμηλά επίπεδα 5-HIAA βρέθηκαν στο ENY ατόμων που διέπραξαν βίαιη απόπειρα αυτοκτονίας και μάλιστα τα επίπεδα αυτά είναι ειδικά για την αυτοκτονία αφού έχουν βρεθεί μόνο σε αυτοκτονικούς ασθενείς
- Χρήση ως προγνωστικός δείκτης αφού έχει βρεθεί σε εγκεφαλικό στέλεχος πολλών θυμάτων
- Μοριακή μελέτη γονιδίων-στόχων της σεροτονίνης που αφορούσαν τα ένζυμα βιοσύνθεσης και μεταφορέα σεροτονίνης (5-HTT,SLC6A4). Αρχικά καμία διαφορά στην ανοσοαντιδραστικότητα της TPH στους ασθενείς και στους υγιείς. Πρόσφατα αυξημένη ανοσοαντιδραστικότητα της TPH στον ραχιαίο πυρήνα της ραφής ως μηχανισμός αντιρρόπησης της μειωμένης δραστηριότητας της 5-HT
- ↑ Επίπεδα mRNA TPH2 στον ραχιαίο πυρήνα της ραφής ατόμων δίχως φαρμακευτική αγωγή.
- Πολυμορφισμοί της TPH 1: πρώτος πολυμορφισμός A779C(rs1799913) ,2 εναλλακτικές μορφές ή αλληλία τα TPH779A και TPH779C, δεύτερος σε πλήρη ή σε ισχυρή μη ισόρροπη γενετική σύνδεση μαζί με τον A779C
- Πολυμορφισμοί της TPH 2: G703T (rs457065), A473T (rs11178997) και G19918A (rs 1386494), λειτουργικής σημασίας, G703T σε υψηλότερα επίπεδα σε αυτοκτονικούς ασθενείς με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή,A473T πολυμορφισμός ενδιαφέρον για την πιθανή του επίδραση στην γονιδιακή έκφραση στο εγκεφαλικό στέλεχος καταθλιπτικών ασθενών που διέπραξαν αυτοκτονία, G19918A σε θύματα

- Ο SLC6A4(Solute Carrier family 6 member 4) είναι ο διαλυτός μεταφορέας οικογένειας 4 και μέλος 4 αυτής και **είναι επιφορτισμένος με την μεταφορά της 5-HT από την συναπτική σχισμή στον προσυναπτικό νευρώνα και παίζει κεντρικό ρόλο στην διαθεσιμότητα του νευροδιαβιβαστή**
- Κοινός πολυμορφισμός (5-HTTLPR), μικρό αλληλίο (S-allele) και ένα μακρύ (L-allele)
- Λιγότερες περιοχές μεταφορέα προσυναπτικά ειδικά στον VPFC ασχέτου διαγνωσης
- Μικρό αλληλίο συνδέεται με **παρορμητική επιθετικότητα και αυτοκτονική συμπεριφορά, όπως και με βίαιες αυτοκτονικές απόπειρες και μεθόδους για αυτό προτείνεται ως προγνωστικός παράγων για SB.**
- Μείωση 5-HT οδήγησε σε θετική ενίσχυση στην μετασυναπτική μεμβάνη της παραγωγής 5-HT<sub>1A</sub>,<sub>2A</sub> υποδοχέων στον PFC των θυμάτων αυτοκτονίας, μέσω αντιρρόπησης στην μειωμένη 5-HT νευροδιαβίβαση , μερικώς γενετικά ελεγχόμενο.
- Ο πολυμορφισμός του 5-HT<sub>2A</sub> υποδοχέα (T102C A) σε ασθενείς με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (MDD) με αυτοκτονικό ιδεασμό , αυξάνει τον κίνδυνο για αυτοκτονική συμπεριφορά, υπό συζήτηση
- Καμία συσχέτιση μεταξύ των πολυμορφισμών του 5-HT<sub>1B</sub> υποδοχέα με την αυτοκτονία

## Άλλοι νευροδιαβιβαστές

- Απορρυθμισμένη έκφραση GABAεργικών γονιδίων σε θύματα με αλλαγμένη έκφραση πολλαπλών υπομονάδων των υποδοχέων GABA βρέθηκε στον προμετωπιαίο φλοιό και το μεταιχμιακό σύστημα. Αλλαγές στην γονιδιακή έκφραση επίσης εντοπίστηκαν σε μεταφορέα GABA (SLC6A1) και στην πρωτεΐνη 1 σχετιζόμενη με τον υποδοχέα GABA-A (GABARAPL1).
- NMDA υποδοχείς μη αλλαγμένοι σε ασθενείς με κατάθλιψη ενώ οι AMPA υποδοχείς υψηλότερη πυκνότητα στον κερκοφόρο πυρήνα των αυτοκτονικών ασθενών
- Μειωμένα επίπεδα νοραδρεναλίνης στο εγκεφαλικό στέλεχος συνοδεύονται από αυξημένα επίπεδα α2 αδρενεργικών υποδοχέων, ανωμαλίες στο μονοπάτι της G πρωτεΐνης
- Όχι σημαντικές διαφορές στην συγκέντρωση της ντοπαμίνης στις φλοιώδεις και υποφλοιώδεις περιοχές των θυμάτων. Ωστόσο η σημαντική μείωση της μεταφοράς ντοπαμίνης σε συνδυασμό με μεγάλη αύξηση των υποδοχέων D2/D3 στην αμυγδαλή των ασθενών με MDD και σε συνδυασμό με τις τοπικές μεταβολές στην ντοπαμινεργική μεταβίβαση χρήζουν περισσότερης έρευνας.
- Χολινεργική μεταβίβαση αμετάβλητη

## Άξονας υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια

- Καλά μελετημένος σε σχέση με την αυτοκτονία
- Αποτελέσματα αδυναμίας καταστολής κορτιζόνης με τεστ δεξαμεθαζόνης αντιφατικά, σύνδεση με ολοκληρωμένη πράξη αυτοκτονίας και **μακροπρόθεσμος προγνωστικός παράγοντας αυτοκτονίας**
- Σε νεκροτομές αυξημένη δραστηριότητα της CRH στον υποθαλαμικό παρακοιλιακό πυρήνα σε καταθλιπτικούς και θύματα αυτοκτονίας, αυξημένος αριθμός νευρώνων, εκκλύοντων την CRH και επίπεδα αυτής
- 2 τύποι CRH υποδοχέων: οι CRH-R1 και οι CRH-R2 που ανήκουν στην οικογένεια B1 των GPCRs, συζεύουν πολλαπλές G πρωτεΐνες, ενδοκυτταρικοί μεσολαβητές όπως το c-AMP και οι πρωτεϊνικές κινάσες, ιστοειδικό και αγωνιστικό τρόπο, επίτευξη ομοιοστασίας
- Όχι πλήρως κατανοητή η λειτουργία του CRH-R2, ταύτιση κατά 70% αλλά διαφορές στο N-τελικό άκρο που οδηγεί σε διαφορετικούς φυσιολογικούς ρόλους.
- Επίπεδα mRNA της προοπιομελανοκορτίνης αυξημένα στα κορτικοτρόφα κύτταρα της υπόφυσης των θυμάτων
- Μεταβολή της αναλογίας υποδοχέων CRH<sub>1</sub>/CRH<sub>2</sub>
- Έκθεση από μικρή ηλικία σε στρεσογόνους παράγοντες επηρεάζει τα γονίδια απόκρισης στο στρες μέσω επιγενετικών μηχανισμών

- NR3C1, πυρηνικός υποδοχέας των στεροειδών ορμονών, αλληλεπίδραση με ιστοειδικούς μεταγραφικούς παράγοντες, διπλή δράση ως μεταγραφικός παράγων αλλά και ρυθμιστής άλλων μεταγραφικών παραγόντων, φλεγμονώδεις αντιδράσεις, κυτταρικό πολλαπλασιασμό, διαφοροποίηση ιστών-στόχων, συμμετέχει στην αναδιαμόρφωση της χρωματίνης και στην γρήγορη αποδόμηση του mRNA
- Η μεθυλίωση του υποκινητή του NR3C1 στο εξόνιο 1<sub>F</sub>, το μειωμένο mRNA των υποδοχέων, τα μετάγραφα που σχετίζονται με το εναλλακτικό μάτισμα στα εξόνια 1<sub>F</sub>, 1<sub>B</sub>, 1<sub>C</sub>, 1<sub>H</sub>, ιππόκαμπο ασθενών με MDD και ιστορικό παιδικής κακοποίησης, όχι σε δομές εγκεφάλου ασθενών με MDD χωρίς ιστορικό κακοποίησης, η μεθυλίωση προκαλεί υπερδραστηριότητα του άξονα Υ-Υ-Ε ο οποίος δεν ανταποκρίνεται στην αρνητική ανάδρομη ρύθμιση από τα γλυκοκορτικοειδή.

## Νευροτροφικοί παράγοντες

- Πρωτεΐνες απαραίτητες για την επιβίωση και την κυτταρική αύξηση των νευρώνων, παράγονται από μύες και άλλες δομές που νευρώνονται από τους νευρώνες, ενώ στο ΚΝΣ παράγονται από τα αστροκύτταρα
- Συνδέονται με υποδοχείς στις απολήξεις, ενδοκυτταρώνονται, μεταφέρονται ύστερα με ανάδρομη φορά στα κυτταρικά σώματα και προάγει την κυτταρική αύξηση και επιβίωση
- Οι υποδοχείς που συνδέονται με τις νευροτροφίνες είναι υποδοχείς σχετιζόμενοι με την τυροσινική κινάση, Trk και χωρίζονται σε τρεις υποομάδες A,B,C.
- Σημαντικά μειωμένα επίπεδα BDNF σε ιππόκαμπο όσο και σε κοιλιακό προμετωπιαίο φλοιό, μειωμένα επίπεδα νευροτροφίνης 3 σε ιππόκαμπο, αλλά όχι σε μεταβατικό ρινικό φλοιό
- Απώλεια μεταβολών των επιπέδων BDNF και NT-3 σε ασθενείς υπό θεραπεία μπορεί να υποδηλώνει ότι οι ίδιες οι νευροτροφίνες αποτελούν μεσολαβητές των ψυχοτρόπων φαρμάκων
- Παραλλαγή της TrkB (TrkB-T1), ειδική για τα αστρογλοιακά κύτταρα, αρνητικά ρυθμισμένη στον κογχομετωπιαίο φλοιό των θυμάτων αυτοκτονίας
- Μία πρόσφατη μελέτη επικεντρώθηκε στην P11 ή αλλιώς S100A10, ρόλο σε κατάθλιψη και σύνδρομο του μετατραυματικού στρες, P11 αλληλεπίδραση με τους υποδοχείς 5-HT1B, 5-HT1D και 5-HT4, υπερέκφραση της P11 οδήγησε σε αυξημένα επίπεδα 5-HT1B και 5-HT4, φυσιολογικά σε GABA, χολινεργικούς ενδονευρώνες και γλουταμινικούς, GABA και μονοαμινεργικούς προβλητικούς νευρώνες, εντοπίζεται σε περιοχές όπως ο επικλινής πυρήνας, ο εγκεφαλικός φλοιός και ο ιππόκαμπος, επίπεδα mRNA ήταν σημαντικά χαμηλότερα στα περιφερικά μονοπύρηνα του αίματος των αποπειραθέντων, στον PFC των ατόμων που αυτοκτόνησαν

- στην κατάθλιψη έχει δειχθεί η σχέση της P11 με τις επιδράσεις της σεροτονίνης στις γνωστικές λειτουργίες ενώ η P11 τροποποιεί την λειτουργία των υποδοχέων 5-HT1B σε καταστάσεις τύπου κατάθλιψης

### Ιστοπαθολογικά δεδομένα

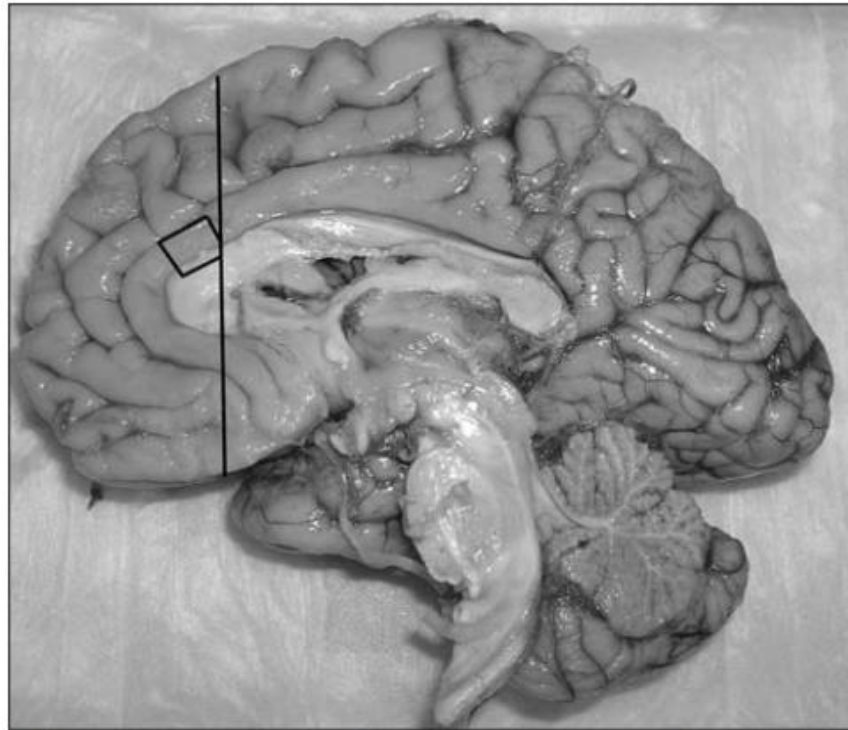
Οι γενετικές και οι παθολογοανατομικές μελέτες επικεντρώνονται σε περιοχές όπως ο PFC, ο VPFC, μαζί με τον κορχομετωπιαίο φλοιό, τον DLPFC ή το μεταιχμιακό σύστημα και αλλαγές σε ολιγοδενδροκυττάρια και αστροκύτταρα.

Σε μία μελέτη το μονοπάτι το οποίο ήταν σημαντικά αλλαγμένο σε ασθενείς με κατάθλιψη ήταν αυτό του γλουταμινικού οξέος. Από τα 47 γονίδια, τα 8 παρουσίασαν μεταβολές στα επίπεδα mRNA. Τα 3 ήταν αρνητικά ρυθμισμένα, γονίδια μεταφοράς γλουταμινικού, SLC1A1, SLC1A3 και GLUL με έκφραση μόνο στην γλοία. Τέσσερα ήταν τα θετικά ρυθμιζόμενα (upregulation) μετασυναπτικά μετάγραφα που κωδικοποιούν και αυτά υποδοχείς γλουταμινικού και συγκεκριμένα οι GRIA1, GRIK1, GRM1, GRM5. Εξετάστηκε επίσης αν υπάρχει βλάβη στα νευρογλοιακά κύτταρα. Σημαντική μείωση έκφρασης γονιδίων αποκλειστικά εκφραζομένων από την γλοία όπως το GFAP, S100B, GJA1, GJB6 και AQP4. Αντίθετα, τα γονίδια που εκφράζονται στους νευρώνες όπως τα NEFL, NEFM, NEF3, ENO2 δεν είχαν αλλαγμένα επίπεδα έκφρασης. Τα επίπεδα έκφρασης του υποδοχέα του BDNF και του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών 3 εβρέθησαν αρνητικά ρυθμισμένα στον υπομέλανα τόπο ασθενών με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή.

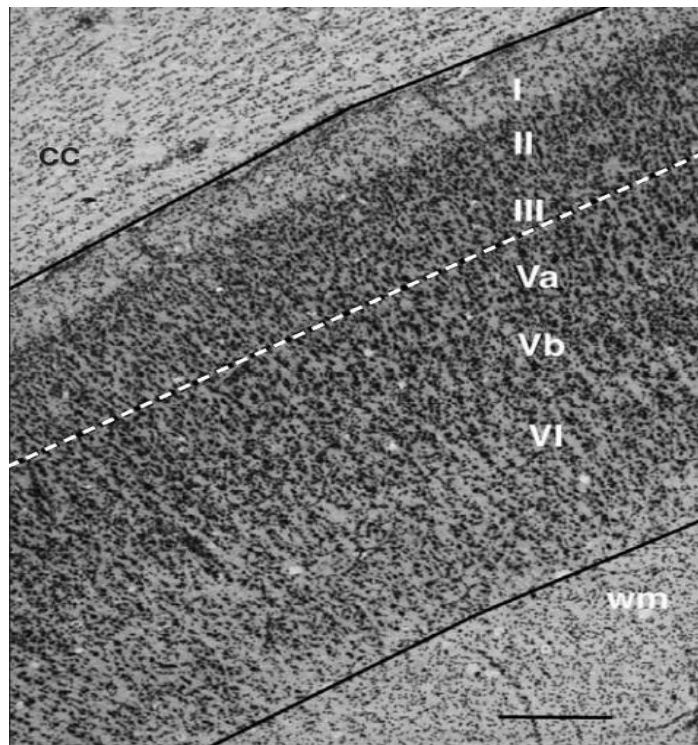


- Μία επόμενη μελέτη ανέδειξε τις ανωμαλίες έκφρασης γονιδίων ειδικών για τα ολιγοδενδροκύτταρα που παίζουν ρόλο στην MDD
- Μειωμένη έκφραση 17 γονιδίων σχετιζόμενα με την ολιγοδενδρογλοία στον μετωπιαίο φλοιό σε ασθενείς με MDD
- MAG, MAL, MOG, MOBP, PMP22, PLLP, PLP1, CNP κωδικοποιούν δομικά στοιχεία της μυελίνης
- ASPA, UGT8 κωδικοποιούν τα ένζυμα σύνθεσης αυτών
- ENPP2, EDG2, TF, KLK6 κωδικοποιούν την συντήρηση και τον σχηματισμό μυελίνης
- ERBB3, ENPP2 ελέγχουν την κυτταρική ανάπτυξη
- SOX10 ρυθμίζουν την μεταγραφή γονιδίων που εμπλέκονται στην μυελίνωση
- Διαταραχές στα γονίδια δείχνουν διαταραχές στην λειτουργία των ολιγοδενδροκυττάρων
- Στις νεκροψίες ελαττωμένη πυκνότητα ολιγοδενδροκυττάρων στην περιοχή Broadmann 9 και στην αμυγδαλή σε MDD ασθενείς.

Σε μία άλλη μελέτη λήφθηκαν από τράπεζα εγκεφάλων δείγματα εγκεφάλων ανδρών ηλικίας 18-58 ετών. Πραγματοποιήθηκαν τομές στην περιοχή BA24a λόγω έλλειψης διερεύνησης από την βιβλιογραφία για αυτήν την περιοχή, όπως φαίνεται και στην παρακάτω εικόνα όπου το ορθογώνιο αντιστοιχεί στην περιοχή BA24a.

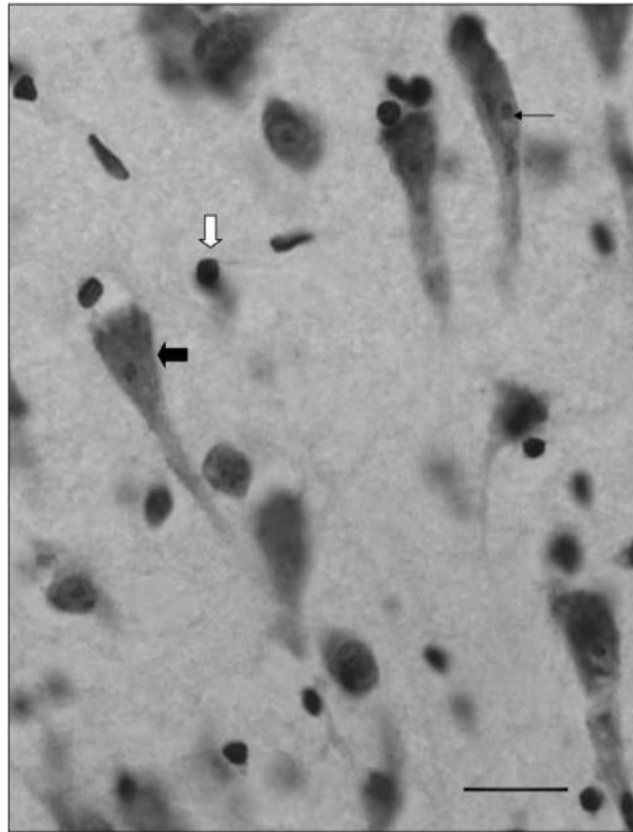


**Fig. 1:** Sagittal view of Brodmann area 24a tissue block dissected from above the genu of the corpus callosum.



**Fig. 2:** Nissl-stained section cut from a paraffin-embedded block of Brodmann area (BA) 24a. In this study, upper cortical layers constitute layers I–III, whereas layers Va, Vb and VI constitute the lower cortical layers. Division of upper and lower cortical layers is illustrated by the dashed line. Solid lines above layer I and below layer VI indicate grey matter boundaries of BA24a. CC = corpus callosum; WM = white matter. Scale bar 250  $\mu$ m.

Στην παραπάνω εικόνα απεικονίζεται τομή από τεμαχίδιο παραφίνης από την περιοχή BA24α με χρώση Nissl όπου απεικονίζονται τα κυτταρικά σώματα των νευρώνων των διαφορετικών στοιβάδων του φλοιού. Οι περιοχές I, II και III αντιστοιχούν στις άνω φλοιικές στοιβάδες ενώ οι Va, Vb, VI αντιστοιχούν στις κάτω φλοιικές στοιβάδες. Πάνω από την ζώνη I βρίσκεται το μεσολόβιο (νευράξονες) ενώ κάτω από την στοιβάδα VI πάλι λευκή ουσία.



**Fig. 3:** Morphological features of Nissl-stained Brodmann area 24a neurons (black block arrow), nucleolus (black arrow) and glial cells (white block arrow); scale bar 25  $\mu\text{m}$ .

Η παραπάνω εικόνα μικροσκοπίου αναδεικνύει τα μορφολογικά χαρακτηριστικά όπου με παχύ μαύρο βέλος ο νευρώνας, με λεπτό μαύρο βέλος το πυρήνιο και με άσπρο βέλος νευρογλοιακό κύτταρο.

Για την **πυκνότητα της γλοίας** όχι στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ θυμάτων αυτοκτονίας και υγιών στην ΒΑ24α ,τα αλκοολικά άτομα είχαν υψηλότερη πυκνότητα γλοίας από τα μη αλκοολικά ,οι άνω φλοιικές στοιβάδες είχαν υψηλότερη πυκνότητα γλοίας από τις κάτω. Η αύξηση της μικρογλοίας στον εγκέφαλο στους αιθυλικούς ασθενείς που αυτοκτόνησαν είναι απάντηση στο στρες και επαγωγή της φλεγμονής ανεξάρτητα από την αυτοκτονική συμπεριφορά.

Για την **πυκνότητα των νευρώνων** καμία στατιστική διαφορά δεν βρέθηκε μεταξύ θυμάτων και υγιών αλλά μεγαλύτερη πυκνότητα στις κάτω φλοιικές στοιβάδες από ότι στις άνω στους εξαρτημένους από το αλκοόλ αυτοκτονούντες.

Για τις **διαστάσεις του νευρικού σώματος** καμία στατιστικώς σημαντική διαφορά δεν προέκυψε από την μέτρηση των διαστάσεων μεταξύ υγιών και θυμάτων. Οι διαφορές στον φλοιό ήταν σημαντικές όπου οι κάτω φλοιικές στοιβάδες είχαν μεγαλύτερο μέγεθος σώματος από τις άνω. Όχι διαφορές μεταξύ αιθυλικών και μη ασθενών.

Άρα, το MDD και η αυτοκτονία δεν επηρεάζουν τις πυκνότητες των νευρώνων και της γλοίας στην ΒΑ24α.

## Νευροαπεικονιστικές μελέτες

- Λειτουργικές όσο και δομικές νευροαπεικονιστικές μελέτες εστίασαν σε αλλαγές στον PFC, συγκεκριμένα τον VPFC συμπεριλαμβανομένου του κορχομετωπιαίου φλοιού και του DLPFC, του προσθίου φλοιού της έλικας του προσαγωγίου και σε μικρότερο βαθμό την αμυγδαλή.
- Σημαντικά λεπτότερος φλοιός στον VPFC, στον DLPFC και στον ACC σε ασθενείς με μείζονα διαταραχή κατάθλιψης

### Δομικές μελέτες

- Δομικές αλλαγές των εγκεφάλων ατόμων με Συνοριακή Διαταραχή Προσωπικότητας (ΣΔΠ)
- Μετωποκογχικός φλοιός: μειωμένη συγκέντρωση φαιάς ουσίας σε υψηλού κινδύνου σε σύγκριση με χαμηλού κινδύνου άτομα με ΣΔΠ, καλά επεξηγημένες λειτουργίες σε σχέση με την αυτοκτονία, δυσλειτουργία οδηγεί σε συμπεριφορά δίχως αναστολές, επιθετικότητα, συναισθηματική αστάθεια
- Μέσος και άνω μετωπιαίος φλοιός: μειωμένη συγκέντρωση φαιάς ουσίας, ενεργοποιείται από θυμωμένα πρόσωπα και σε συνδυασμό με την νήσο, την ατρακτοειδή έλικα και την αμυγδαλή αναλύει τις κινήσεις του σώματος για να παρέχει πληροφορίες για τις προθέσεις των άλλων

- Φλοιός της νήσου: μειωμένος σε όγκο, συνδέεται με βίαιη συμπεριφορά σε εφήβους με Συνοριακή Διαταραχή Προσωπικότητας, αρνητικά συναισθήματα που προέρχονται από την λαμβάνουσα απόρριψη και κοινωνική απογοήτευση αποτελούν κατεξοχήν προδιαθεσικούς παράγοντες για αυτοκτονική συμπεριφορά σε ασθενείς με ΣΔΠ.
- Ατρακτοειδής, γλωσσική και παραϊπποκάμπεια έλικα: χαμηλά επίπεδα φαιάς ουσίας, ανάκληση θετικών αυτοβιογραφικών μνημών είναι διαταραγμένη στα άτομα που αποπειρώνται για αυτοκτονία, μέσω αντιστάθμισης στην προσαρμοστική αντίδραση σε συναισθηματικά στρεσογόνους παράγοντες

Figure 1

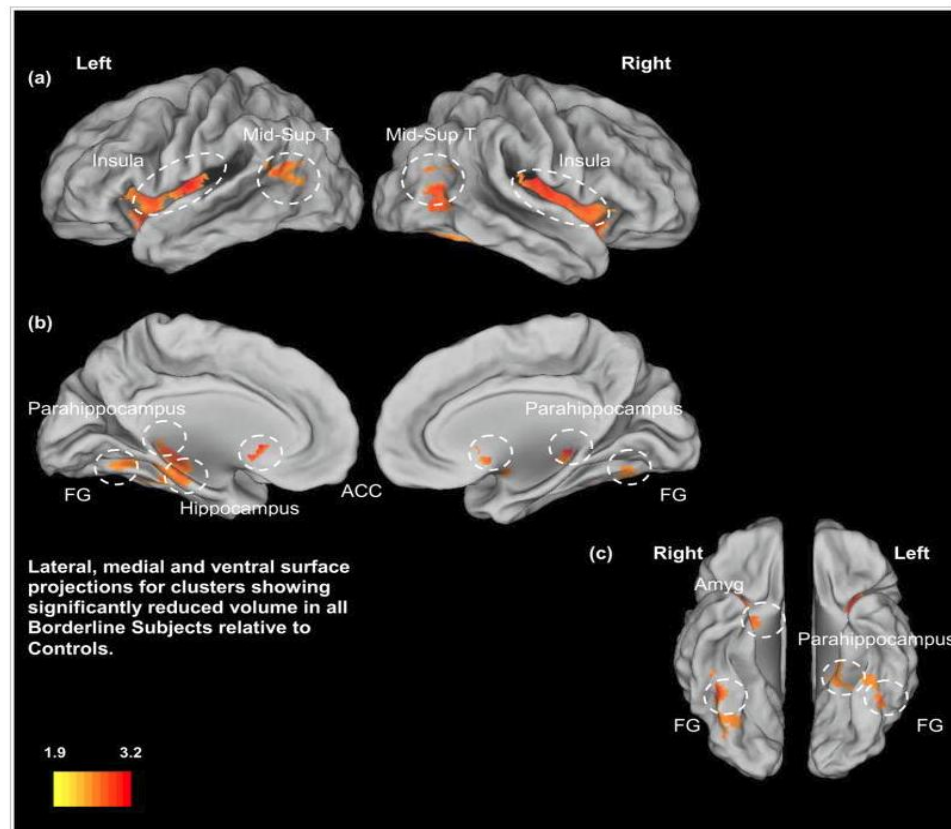


Fig. 2

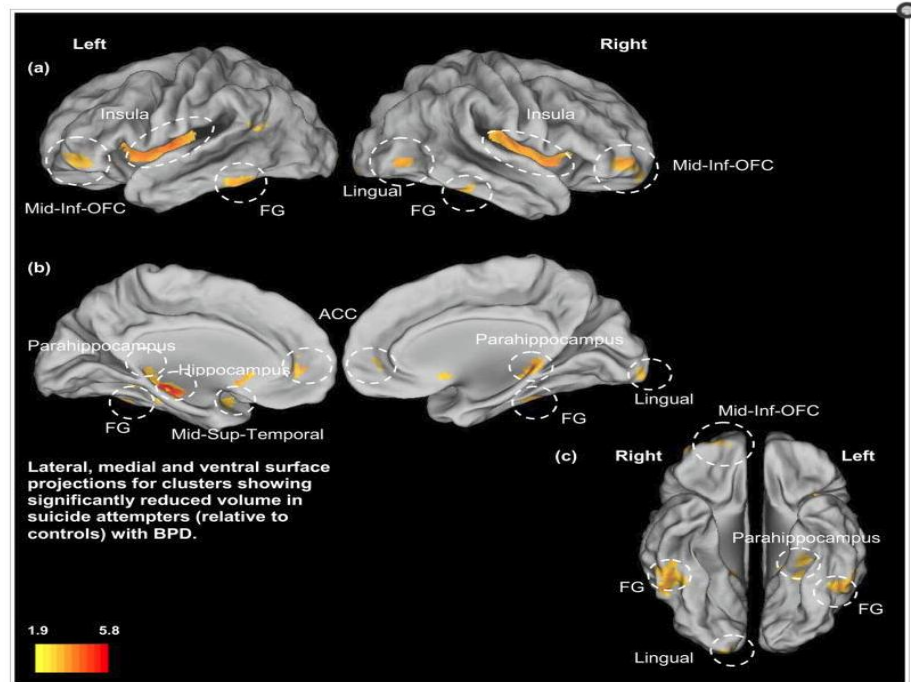
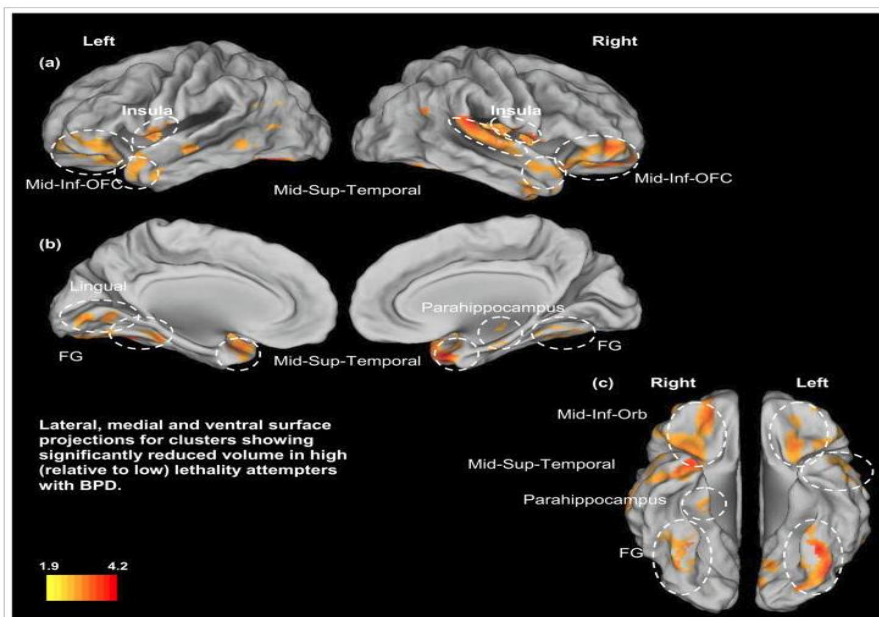


Fig. 3





Εξέταση του ρόλου της λευκής ουσίας. Μειωμένο μέγεθος του οπισθίου τρίτου του μεσολοβίου, και μειωμένη ανισοτροπία στο αριστερό πρόσθιο σκέλος της έσω κάψας έχει βρεθεί σε ασθενείς με αυτοκτονική συμπεριφορά.

### Λειτουργικές μελέτες

#### 1)SPECT

Οι ασθενείς με πρόσφατο ιστορικό αυτοκτονίας έχουν μικρότερο δείκτη σύνδεσης με τον 5-HT<sub>2A</sub> υποδοχέα που σημαίνει μείωση στον αριθμό ή/και στην συγγένεια σύνδεσης των 5-HT<sub>2A</sub> υποδοχέων. Ο δείκτης αυτός βρέθηκε στις πλαγιοραχιαίες και όχι στις κογχομετωπιαίες, και στους ασθενείς που χρησιμοποιούσαν βίαια μέσα (μέσω αυτοτραυματισμού) για την απόπειρα. Η ικανότητα σύνδεσης των 5-HT<sub>2A</sub> υποδοχέων συσχετίστηκε αρνητικά με την απελπισία που είναι από τους σημαντικότερους προγνωστικούς παράγοντες της κατάθλιψης.

#### 2)PET

Σε μελέτη μέτρησαν την σχετική πρόσληψη της φλουδεοξυγλυκόζης F18 (rCMRglu) και παρατήρησαν ότι οι υψηλής θνησιμότητας αποπειραθέντες είχαν μικρότερη πρόσληψη στο κοιλιακό, μέσο και πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό.

#### 3)fMRI

Οι ερευνητές μελέτησαν την νευρική αντίδραση σε αστεία και θυμωμένα πρόσωπα έναντι ουδέτερων προσώπων σε άνδρες με ιστορικό MDD με ή χωρίς αυτοκτονική συμπεριφορά και υγιείς άνδρες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ελαττωμένη δυνατότητα λήψης αποφάσεων σε αποπειραθέντες σε σχέση με ασθενείς χωρίς αυτοκτονικές απόπειρες στον αριστερό προμετωπιαίο φλοιό (BA47) και στον οπτικό φλοιό (BA19).

## Συμπεράσματα

- Αποκάλυψη βιοδεικτών που σχετίζονται με τον κίνδυνο αυτοκτονίας αλλά και την εδραίωση κάποιων βιολογικών στοιχείων που θα βοηθούν στον προσδιορισμό των συνθηκών θανάτου
- Τα δεδομένα για τα νευροδιαβιαστικά συστήματα είναι αντιφατικά
- Τα πορίσματα από νεκροτομές είναι περιορισμένης χρησιμότητας λόγω αδυναμίας γενίκευσης τους στον ζώντα πληθυσμό
- Οι επιγενετικές αλλαγές στον άξονα Υ-Υ-Ε και στον **BDNF** με τον υποδοχέα του **TrkB** φαίνεται να είναι έγκυροι δείκτες στην αξιολόγηση του κινδύνου αυτοκτονίας.
- Τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα μπορούν να τροποποιήσουν τα επίπεδα του **BDNF**
- Ιστοπαθολογικά δεδομένα λίγα και αμφισβητήσιμα και μεγάλη ετερογένεια σαν μειονέκτημα
- Ενδοφαινότυποι φαίνεται να αποκτούν ενδιαφέρον
- **Παρά τον όγκο των πληροφοριών σε πολλά επίπεδα δεν υπάρχει επίσημη ομοφωνία για την σύνδεση ενός νευροβιολογικού παράγοντα με την αυτοκτονία.**



**KEEP CALM,  
STUDY HARD  
AND  
BECOME A  
DOCTOR**