

Suicidálne konanie a jeho príčiny z neurobiologického hľadiska

Doc. MUDr. Jana Trebatická, PhD., MUDr. Martin Vatrál

Klinika detskej psychiatrie LF UK a NÚDCH, Bratislava

Nakoľko stúpa počet prípadov suicidálneho konania u detí a adolescentov, je potrebné sa týmto problémom zaoberať ako z celospoločenského, tak aj z vedeckého hľadiska. Podľa WHO u adolescentov a mladých ľudí vo veku 15 – 29 rokov je samovražda štvrtou najčastejšou príčinou smrti u oboch pohlaví. Podľa viacerých štúdií medzi hlavné príčinné faktory, ktoré prispievajú k samovražednému konaniu, patrí hlavne predchádzajúci pokus o samovraždu, nesuicidálne sebapoškodzovanie a prítomnosť psychickej poruchy. Niektoré rizikové faktory pre samovražedné správanie vykazujú vekovú rozdielnosť. U mladších jedincov sa riziko samovraždy spája s nespavosťou, záťaženosťou, disharmonickým osobnostným vývinom, zneužívaním návykových látok a nedávnymi konfliktami s ich okolím. Skúmanie neurobiologických príčin suicidálneho konania je dôležité najmä v populácii detí a adolescentov.

Kľúčové slová: deti a adolescenti, suicídium, neurobiologické faktory

Suicidal behavior and its neurobiological bases

Since the number of cases of suicidal behavior in children and adolescents is increasing, it is necessary to deal with this problem both from a societal and scientific point of view. According to the WHO, among adolescents and young people aged 15–29 years, suicide is the fourth leading cause of death in both sexes. According to several studies, the main causal factors contributing to suicidal behavior include a previous suicide attempt, non-suicidal self-injury and the presence of a mental disorder. Some risk factors for suicidal behavior show age differences. In younger individuals, the risk of suicide is associated with insomnia, stress, disharmonious development, substance abuse, and recent conflicts with their surroundings. Investigating the neurobiological causes of suicidal behavior is especially important in the population of children and adolescents.

Key words: children and adolescents, suicide, neurobiological factors

Pediatr. prax, 2022;23(4):145-148

Epidemiológia suicídia

Suicídium je vážny celosvetový problém a patrí medzi hlavné príčiny úmrtia na celom svete. Podľa WHO bolo v roku 2019 viac ako jedno zo 100 úmrtí (1,3 %) v dôsledku samovraždy. U detí je pomerne zriedkavou udalosťou, avšak prevalencia sa výrazne zvyšuje počas dospievania. Celosvetovo je štvrtou najčastejšou príčinou smrti u mladých ľudí vo veku 15 – 29 rokov u oboch pohlaví po ďalších príčinách, akými sú: dopravné nehody, tuberkulóza a násilie (1). Počet samovrážd medzi adolescentami a mladými dospelými v USA sa v posledných dvoch desaťročiach výrazne zvýšil, je druhou najčastejšou príčinou úmrtia u detí, adolescentov a mladých dospelých vo vekovej skupine 10 – 24 rokov (2), pričom prítomnosť psychickej poruchy je hlavným rizikovým faktorom. Podľa Eurostatu v roku 2013 bola miera samovrážd vo vekovej skupine 15 – 19 rokov 4,51 na 100 000 obyvateľov krajín EÚ, v roku 2016 bolo suicídium druhou najčastejšou príčinou smrti – hneď po dopravných nehodách. V absolútnych číslach

sa prípady suicidálneho konania v európskych krajinách znížili od roku 2000 do roku 2016: z 254 na 142 u detí vo veku 0 – 14 rokov a zo 7936 na 5061 u mladých ľudí vo veku 15 – 29 rokov (3). V SR podľa NCZI bol v roku 2020 počet dokonaných samovrážd v prepočte na 100 000 obyvateľov najnižší vo vekovej skupine 0 – 14 (0,1) a 15 – 19 (4,2). Avšak počet samovražedných pokusov v prepočte na 100 000 obyvateľov tak ako aj v minulých rokoch bol najvyšší u mladistvých vo veku 15 – 19 rokov (34,3/100 000). Vo vekovej skupine 0 – 14 a 15 – 19 rokov počet samovražedných pokusov stúpa, hlavne u žien vo veku 15 – 19 rokov (nárast z 28,6 v roku 2008 na 45,5 v roku 2020 po prepočítaní na 100 000 žien danej vekovej skupiny) (4).

Suicídium je komplexné správanie spojené s viacerými rizikovými faktormi, akými sú sociálna izolácia, duševné poruchy, zneužívanie alkoholu a psychoaktívnych látok, a negatívnymi udalosťami súvisiacimi s rodinou. Dôležité je pochopenie samovražedného konania a možných príčin aj z neurobiologického hľadiska.

Genetické faktory

Rodinné štúdie, štúdie dvojčiat a genetické štúdie podporujú zapojenie genetických faktorov v riziku samovrážd. Švédska štúdia zisťovala mieru samovrážd medzi príbuznými tých, ktorí v rokoch 1952 až 2003 spáchali samovraždu, a medzi príbuznými kontrolnej populácie. Autori zistili, že relatívne riziko samovraždy bolo 2,3- a 15-krát vyššie u detí, biologických súrodencov a jednovaječných dvojčiat potomkov jedincov, ktorí spáchali suicídium (5). Nedávne rozsiahle genómové asociačné štúdie (genome-wide association study – GWAS) zdôraznili niekoľko špecifických lokusov spojených s vyšším rizikom pokusu o samovraždu podporujúcich genetický prenos samovražedného správania, ako aj spojenie s génmi podieľajúcimi sa na produkcii anaeróbnej energie, cirkadiánnej regulácii a katabolizmu tyrozínu, čo je významné prekryvanie sa s genetickými rizikovými faktormi pre veľkú depresiu (6). Podľa štúdie autorov Mullins et al. (7) suicidálny pokus preukázal silnú genetickú korelá-

ciu s prítomnosťou psychických porúch, najmä depresiou, a tiež s výskytom fajčenia, bolesťou, rizikovým správaním, poruchami spánku, nižším dosiahnutým vzdelaním, reprodukčnou charakteristikou, nižším socioekonomickým statusom a horším celkovým zdravotným stavom.

Negatívne udalosti v detstve

Rané detstvo je kritickým obdobím v živote človeka, keď nepriaznivé faktory prostredia môžu mať škodlivé účinky na neurobiologický vývoj a psychosociálne fungovanie u detí. Vystavenie negatívnym udalostiam počas tohoto obdobia je dobre charakterizovaným rizikovým faktorom samovražedného konania. Metaanalýzy naznačujú dvoj- až trojnásobné zvýšenie rizika samovraždy po výskyte nepriaznivých udalostí (8). Základný mechanizmus prepájajúci výskyt negatívnych zážitkov a samovražedného konania nie je celkom jasný. Niekoľko štúdií predpokladá mechanizmus pôsobenia prostredníctvom dlhodobých zmien v génovej expresii, spojenie so zmenami v kľúčových adaptívnych systémoch v dospelosti vrátane sérotonínergického systému, oxytocínu, osi HPA a imunitného systému (8). Molekulárne a bunkové zmeny v mozgu vyvolané stresom v ranom detstve interferujú s normálnym neurovývinom, čo má za následok štrukturálne a funkčné zmeny mozgu. Štrukturálne neurozobrazovacie štúdie preukazujú u jedincov s anamnézou negatívnych udalostí zmenšenie kortikálnej hrúbky, zatiaľ čo hustota glíi v prefrontálnom kortexe (PFC) a prednej cingulárnej kôre (ACC) je zvýšená (9). Zmenšená kortikálna hrúbka bola zistená aj pri depresívnej poruche. Autori Andersen et al. (10) zistili zníženie objemu frontálnej kôry, hipokampu a oblasti corpus callosum u žien s opakovanými epizódami sexuálneho zneužívania v detstve. Autori nielenže dospeli k záveru, že existuje nepriaznivý vplyv sexuálneho zneužívania na regionálny rozvoj mozgu, ale aj že existujú vulnérabilné okná, počas ktorých sú oblasti mozgu (hipokampus, corpus callosum a frontálny kortex) postihnuté najcitlivejšie, a to vo veku 3 – 5, 9 – 10 a 14 – 16 rokov. Okná zraniteľnosti môžu vysvetliť, prečo nemajú všetci jedinci, ktorí majú v anamnéze nepriaznivú udalosť, zmeny v anatómii mozgu.

Rozsah následkov pôsobenia nepriaznivej udalosti v detstve pravdepodobne závisí aj od iných faktorov vrátane frekvencie a intenzity stresu, typu negatívnej udalosti a genetiky (9). Oblasť mozgu ovplyvnené negatívnymi udalosťami v detstve sa podieľajú na kľúčových kognitívnych funkciách, ktoré sú potrebné pre zdravé fungovanie jedincov. Deficity v inhibičnej kontrole, pracovnej pamäti a deficity v rozhodovacích procesoch patria medzi najčastejšie nálezy u ľudí s anamnézou negatívnych udalostí v detstve. Bolo preukázané, že neužitočné mechanizmy zvládania, ako je sociálna neangažovanosť a stiahnutie, impulzívno-agresívne správanie, emocionálna dysregulácia, beznádej a úzkostné črty, sprostredkujú vzťah medzi nepriaznivými udalosťami v detstve a samovražedným správaním (9). Navyše výskyt nepriaznivých udalostí v detstve zvyšuje riziko iných faktorov spojených so samovražedným konaním, akými sú poškodené zdravie, rizikové správanie, ako aj oslabené finančné, vzdelávacie a sociálne fungovanie (11).

Štrukturálne zmeny mozgu

V štúdiách o štrukturálnom zobrazovaní mozgu u tých, čo sa pokúsili o samovraždu, sa ukázalo, že zníženie objemu sivej hmoty frontálneho laloka je jedným z najkonzistentnejších zistení (8, 12). U pacientov s hyperintenzitou je 4,7- až 8-krát väčšia pravdepodobnosť, že mali v minulosti aj pokusy o samovraždu v porovnaní s tými bez hyperintenzity. Štúdie využívajúce fMRI potvrdili úlohu dysfunkcie PFC. Zmenená aktivácia oblastí PFC je spojená s narušením rozhodovania, hodnotením rizika a odmeny a sociálneho hodnotenia u pacientov s anamnézou pokusu o samovraždu (12).

Endokrinné zmeny

Stres hrá hlavnú úlohu v rôznych patofyziologických procesoch spojených s poruchami nálady a suicidálnym konaním. Viac ako 20 rokov výskumu preukázalo, že zmenená regulácia osi HPA sa podieľa na etiopatogenéze niekoľkých psychických porúch (13). Konkrétne sa zistila nižšia bazálna koncentrácia kortizolu, ako aj jeho večerná sekrécia v slinách u pacientov s depresiou a celoživotnou anamnézou pokusov o samovraždu v porovnaní s tý-

mi bez suicidálneho pokusu. Predpokladá sa, že vek moduluje spojenie medzi bazálnymi koncentraciami kortizolu v slinách a výskytom samovražedného správania. Metaanalýza štúdií o koncentraciách bazálneho kortizolu a samovražedných pokusoch zistila negatívnu súvislosť u jedincov starších ako 40 rokov (t. j. nižšie koncentrácie spojené s pokusmi o samovraždu) a pozitívnu asociáciu u jednotlivcov mladších ako 40 rokov (t. j. vyššia koncentrácia spojená s pokusmi o samovraždu) (14). Dysregulácia osi HPA a zápalové zmeny, ktoré spôsobujú vyššiu zraniteľnosť pod vplyvom stresu, boli potvrdené aj u jedincov, ktorí boli v detstve vystavení traumatickým zážitkom. Oba tieto faktory zvyšujú riziko suicidálneho konania (13).

Neurozápalové zmeny

Rastúce množstvo dôkazov poukazuje na zapojenie zápalu pri samovražednej vulnérabilite. Čo sa týka bazálnych zápalových markerov, v štúdiách bola zistená zvýšená koncentrácia C-reaktívneho proteínu (CRP) v plazme u tých, ktorí sa pokúsili o samovraždu nezávisle od sociodemografických faktorov a prítomnosti chronických ochorení (15). Interleukíny (IL) sú tiež dôležitými zápalovými biomarkermi samovraždy. Štúdie realizované u mladistvých po dokonanom suicídiu zistili zvýšené koncentrácie cytokínov, v mozgovom tkanive zvýšenú mRNA a koncentrácie proteínov IL-1 β , IL-6 a TNF- α v kortikálnych miestach Brodmannovej oblasti 10 (16). Tieto zistenia potvrdzujú aj metaanalýzy u pacientov s celoživotnou anamnézou pokusu o samovraždu v krvi a post mortem vzorkách mozgu pacientov s dokonaným suicídiom (17). Rovnako sa u pacientov so suicidálnym konaním zistili znížené plazmatické koncentrácie IL-2 a IL 4 a vyššie plazmatické koncentrácie TGF β (transforming growth factor). V posledných rokoch sa ukazuje ako dôležité prepojenie medzi zápalom a samovražedným konaním preferencia metabolizmu tryptofánu cez kynurenín-tryptofánovú dráhu, ktorá má za následok vyčerpanie sérotonínu a následne melatonínu. Ukázalo sa, že koncentrácia kyseliny chinolínovej, jeden z koncových produktov kynurenínovej dráhy, sa zvyšuje v plazme a cerebro-

spinálnom moku u tých, čo sa pokúsili o samovraždu, a v prednom cingulárnom kortexe (anterior cingulate cortex – ACC) u depresívnych pacientov, ktorí dokonali samovraždu. Aktivácia kynurenínovej dráhy v reakcii na infekčný agens zvyšuje produkciu bunkovej energie, ktorá je životne dôležitá v boji s infekčnými agensmi a znižuje syntézu sérotonínu, ktorý nie je nevyhnutný na pôsobenie proti poškodeniu súvisiacemu s infekciou alebo smrťou. Chronický nadbytok prozápalových cytokínov, indukovaný biologickými a psychickými stresormi vedie k neustálej nadmernej aktivácii tejto dráhy. V mozgu aktivované imunitné bunky metabolizujú kynurenín na neurotoxickú kyselinu chinolínovú, ktorá sa viaže na N-metyl-D-aspartát (NMDA) receptory, čo vedie k nadmernej aktivácii glutamátergického systému a zníženej produkcii BDNF (brain-derived neurotrophic factor). To vedie k poškodeniu neurónov a súvisiacim zmenám v kognícii, ktoré môžu podporiť vznik samovražedného konania. Zvýšený periférny zápal bol tiež spojený s vyššími koncentraciami glutamátu v bazálnych gangliách a zníženou funkciou konektivity v dopamínnergických okruhoch, ktorá súvisí s anhedóniou a následne so samovražednými myšlienkami (8).

Infekcia COVID-19

V ostatných rokoch sa vedec-ký svet zaoberá vplyvom pandémie COVID-19 aj na duševné zdravie. Okrem psychosociálnych dôsledkov pandémie je aktuálnou témou aj priame neuroin-vazívne pôsobenie koronavírusu. Spolu s predchádzajúcimi zisteniami o úlohe zápalových mediátorov v rozvoji suicidálneho konania sa tiež predpokladá pôsobenie hyperzápalu spôsobeného koronavírusom COVID-19 pri zvyšovaní suicidálneho rizika. Hyperzápal pri COVID-19 je charakterizovaný aktiváciou niekoľkých typov imunitných buniek v cirkulačných/periférnych tkanivách (monocyty a mastocyty), ako aj v centrálnom nervovom systéme (mikroglia a makrofágy). Tieto zápalové mediátory sú spojené s depresiou a inými neuropsychiatrickými rizikovými faktormi rozvoja suicidálnych ideácií a konania, čo podnecuje možnú prítomnosť hyperzápalu ako precipitujúceho faktora

zvýšeného rizika samovrážd u pacientov s COVID-19. Viaceré štúdie potvrdili nárast psychických porúch u pacientov s COVID-19 vrátane suicidálnych ideácií a konania. Štúdia autorov DeVlyder et al. (18, 19) s 16 315 mladými dospelými s diagnózou COVID-19 v USA zistila 13,4 % mieru suicidálnych ideácií a 1,3 % mieru suicidálnych pokusov s pozitívnou koreláciou so závažnosťou ochorenia. U pacientov s COVID-19 riziko suicídia stúpa, ak sa suicidálne ideácie vyskytovali aj pred ochorením COVID-19.

Neuromediátory

Analýza kľúčových dopamínnergických markerov, akými sú dopamínový transportér (DAT) a dopamínové receptory D1 a D2, odhalila nerovnováhu D1 a D2 receptorov v dorzálnom striate u suicidálnych jedincov a zjavné zníženie množstva DAT a D1 v súvislosti s vekom. To poukazuje na dôležitú úlohu dorzálného dopamínnergického systému pri náchylnosti na samovraždu. Sérotonínnergický systém je ďalším základným systémom, ktorý je spojený so samovraždou. Sérotonínnergický deficit sa priamo podieľa na depresii a kompulzivite, čo vedie k zvýšenej zraniteľnosti v súvislosti so samovražedným konaním u adolescentov. Existujú presvedčivé klinické a genetické dôkazy, že sérotonínový transportér (SERT) hrá rozhodujúcu úlohu pri samovražde. PET zobrazovanie u jedincov s depresiou, ktorí sa pokúsili o samovraždu, malo nízky výskyt SERT v strednom mozgu a vyšší sérotonínový 1A receptor v jadrách raphe nucleí. Polymorfizmus v transportnom géne, najmä polymorfizmus 5-HTTLPR, predpovedá trikrát vyššie riziko samovráždy v porovnaní s inými alelami nezávisle od veku a pohlavia (16).

Užívanie antidepresív

Od roku 2003, keď zdravotnícke úrady v USA vydali varovanie týkajúce sa užívania antidepresív u detí a adolescentov, je predmetom diskusie potenciálne suicidálne riziko. Antidepresíva SSRI (selective serotonin reuptake inhibitors) môžu potenciálne viesť k aktivácii správania adolescenta so suicidálnymi myšlienkami smerom k suicidálnemu konaniu. Hoci metaanalýza z roku 2016

nezistila žiadne významné rozdiely vo výskyte samovražedných myšlienok alebo samovražedných činov medzi antidepresívami a placebom, samovražedné myšlienky/činy sa vyskytli približne dvakrát častejšie u pacientov, ktorí užívali určité typy antidepresív (zahrnuté boli štúdie s detskými a adolescentnými pacientmi, aj keď v menšom množstve) (20). Dôležitá je metaanalýza autorov Cipriani et al. (21), ktorá zahrňala 3-krát viac štúdií a 2,4-krát viac pacientov a ktorá nepreukázala žiadne relevantne zvýšené riziko samovrážd u detí a dospievajúcich užívajúcich antidepresíva.

Zvýšené suicidálne riziko 3- až 12-krát je opisované u detí a adolescentov s psychickými poruchami. Pre predpubertálne deti, ktoré sú hospitalizované pre suicidálne riziko, je rizikový faktor mužské pohlavie, čierna rasa a symptómy z okruhu neurovývinových porúch (ADHD, poruchy autistického spektra) v porovnaní s pubertálnymi deťmi, u ktorých sa ako rizikový faktor ukazuje najmä depresívna porucha (22).

Psychosociálne faktory

Za veľmi dôležité príčinné faktory suicidálneho konania u detí a adolescentov sa považujú psychosociálne rizikové faktory, medzi ktoré patria najmä osobnostné črty.

- Významným rizikovým faktorom je prežívanie beznádeje, ktoré sa spája najmä s depresívnou poruchou a negatívnymi udalosťami v detstve.
- Impulzivita, najmä ak je spojená s agresiou, rizikovým správaním a psychopatológiou, zvyšuje suicidálne riziko.
- Vysoká úroveň perfekcionizmu je asociovaná so zvýšeným rizikom samovražedných myšlienok a pokusov o samovraždu.

Ďalšími z psychosociálnych rizikových faktorov sú kognitívne faktory, medzi ktoré patrí kognitívna rigidita. Kognitívna rigidita vedie k dichotomickému mysleniu a kategorizovaniu všetkých životných skúseností na „dobré/zlé“, „úspech/neúspech“, čo môže viesť k deficitom pri riešení problémov a následne zvyšuje suicidálne riziko. Štúdie odhalili zvýšený sklon k potláčaniu neželaných myšlienok u adolescentov so sui-

cidálnymi ideáciami alebo s anamnézou suicidálnych pokusov, čo zaraďuje tento kognitívny faktor medzi rizikové faktory suicidálneho konania. U suicidálnych adolescentov sa oveľa častejšie vyskytuje sebapoškodzovanie ako u dospelých. Môže to byť vysvetlené aj zvýšenou toleranciou bolesti.

Zo sociálnych aspektov sú deti ovplyvňované situáciami, keď blízky rodinný príslušník spácha samovraždu. Ide o tzv. sociálny prenos. Vystavenie samovražednému konaniu môže zvýšiť suicidálne tendencie, najmä ak pochádza zo strany matky. Ďalším rizikovým sociálnym faktorom je sociálna izolácia, najmä z dôvodu nedostatku podpory a zvýšenej vulnerability voči individuálnym negatívnym faktorom. Takisto sociálne médiá môžu škodlivo vplývať na deti a adolescentov a nepriamo zvyšovať suicidálne riziko zdieľaním informácií o suicidálnom konaní najmä mediálne známych osobností. V neposlednom rade pandémia COVID-19 spôsobila nárast vzniku úzkostných, depresívnych porúch a suicidálneho rizika v dôsledku nedobrovoľnej sociálnej izolácie (16, 19).

Záver

Na záver môžeme konštatovať, že rizikové a príčinné faktory stúpajúceho trendu vo výskyte samovrážd napriek zvyšujúcemu sa počtu štúdií zostávajú nedostatočne preštudované najmä v populácii detí a adolescentov. Lepšie pochopenie samovražedného konania a možných príčin z neurobiologického hľadiska u detí a dospievajúcich je nevyhnutné na rozvoj adekvátnej prevencie a terapeutického prístupu zameraného na túto vekovú skupinu.

Konflikt záujmov: Autor nie je v konflikte záujmov.

Literatúra

- World Health Organization. (2021). Suicide worldwide in 2019: global health estimates. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/341728>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Miron O, Yu KH, Wilf-Miron R, Kohane IS. Suicide Rates Among Adolescents and Young Adults in the United States, 2000–2017. *JAMA*. 2019 Jun 18;321(23):2362-2364. doi: 10.1001/jama.2019.5054. PMID: 31211337; PMCID: PMC6582264.
- Eurostat: Being young in Europe today – health. Available from: <https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Being_young_in_Europe_today_-_health>. Data extracted in July 2020. Planned article update: September 2022.
- Národné centrum zdravotníckych informácií. Samovraždy a samovražedné pokusy v Slovenskej republike 2020. Dostupné na: <<https://www.nczisk.sk/Aktuality/Pages/Samovrazdy-a-samovrazedne-pokusy-v-Slovenskej-republike-2020.aspx>>.
- Tidemalm D, Runeson B, Waern M, et al. Familial clustering of suicide risk: a total population study of 11.4 million individuals. *Psychol Med*. 2011 Dec;41(12):2527-34. doi: 10.1017/S0033291711000833. Epub 2011 Jun 1. PMID: 21733212; PMCID: PMC3207221.
- Levey DF, Polimanti R, Cheng Z, et al. Genetic associations with suicide attempt severity and genetic overlap with major depression. *Transl Psychiatry*. 2019 Jan 17;9(1):22. doi: 10.1038/s41398-018-0340-2. PMID: 30655502; PMCID: PMC6336846.
- Mullins N, Kang J, Campos AI, et al. Dissecting the Shared Genetic Architecture of Suicide Attempt, Psychiatric Disorders, and Known Risk Factors. *Biol Psychiatry*. 2022 Feb 1;91(3):313-327. doi: 10.1016/j.biopsych.2021.05.029. Epub 2021 Sep 9. PMID: 34861974; PMCID: PMC8851871.
- Lengvenyte A, Conejero I, Courtet P, Olié E. Biological bases of suicidal behaviours: A narrative review. *Eur J Neurosci*. 2021 Jan;53(1):330-351. doi: 10.1111/ejn.14635. Epub 2019 Dec 16. PMID: 31793103.
- Underwood MD, Bakalian MJ, Escobar T, et al. Early-Life Adversity, but Not Suicide, Is Associated With Less Prefrontal Cortex Gray Matter in Adulthood. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2019 May 1;22(5):349-357. doi: 10.1093/ijnp/pyz013. PMID: 30911751; PMCID: PMC6499245.
- Andersen SL, Tomada A, Vinco ES, et al. Preliminary evidence for sensitive periods in the effect of childhood sexual abuse on regional brain development. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2008 Summer;20(3):292-301. doi: 10.1176/jnp.2008.20.3.292. PMID: 18806232; PMCID: PMC4270804.
- Copeland WE, Shanahan L, Hinesley J, et al. Association of Childhood Trauma Exposure With Adult Psychiatric Disorders and Functional Outcomes. *JAMA Netw Open*. 2018 Nov 2;1(7):e184493. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.4493. Erratum in: *JAMA Netw Open*. 2020 May 1;3(5):e207276. PMID: 30646356; PMCID: PMC6324370.
- Sudol K, Mann JJ. Biomarkers of Suicide Attempt Behavior: Towards a Biological Model of Risk. *Curr Psychiatry Rep*. 2017 Jun;19(6):31. doi: 10.1007/s11920-017-0781-y. PMID: 28470485.
- Berardelli I, Serafini G, Cortese N, et al. The Involvement of Hypothalamus-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis in Suicide Risk. *Brain Sci*. 2020 Sep 21;10(9):653. doi: 10.3390/brainsci10090653. PMID: 32967089; PMCID: PMC7565104.
- O'Connor DB, Ferguson E, Green JA, O'Carroll RE, O'Connor RC. Cortisol levels and suicidal behavior: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2016 Jan;63:370-9. doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.10.011. Epub 2015 Oct 19. PMID: 26555430.
- Courtet P, Jausseint I, Genty C, Dupuy AM, Guillaume S, Ducasse D, Olié E. Increased CRP levels may be a trait marker of suicidal attempt. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015 Oct;25(10):1824-31. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.05.003. Epub 2015 May 21. PMID: 26032768.
- Vargas-Medrano J, Diaz-Pacheco V, Castaneda C, et al. Psychological and neurobiological aspects of suicide in adolescents: Current outlooks. *Brain Behav Immun Health*. 2020 Aug;7:100124. doi: 10.1016/j.bbih.2020.100124. Epub 2020 Aug 5. PMID: 32835300; PMCID: PMC7405877.
- Black C, Miller BJ. Meta-Analysis of Cytokines and Chemokines in Suicidality: Distinguishing Suicidal Versus Non-suicidal Patients. *Biol Psychiatry*. 2015 Jul 1;78(1):28-37. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.10.014. Epub 2014 Oct 30. PMID: 25541493.
- DeVylder J, Zhou S, Oh H. Suicide attempts among college students hospitalized for COVID-19. *J Affect Disord*. 2021 Nov 1;294:241-244. doi: 10.1016/j.jad.2021.07.058. Epub 2021 Jul 16. PMID: 34303303; PMCID: PMC8488230.
- Costanza A, Amerio A, Aguglia A, et al. Hyper/neuroinflammation in COVID-19 and suicide etiopathogenesis: Hypothesis for a nefarious collision? *Neurosci Biobehav Rev*. 2022 May;136:104606. doi: 10.1016/j.neubiorev.2022.104606. Epub 2022 Mar 12. PMID: 35289272; PMCID: PMC8916836.
- Sharma T, Guski LS, Freund N, Göttsche PC. Suicidality and aggression during antidepressant treatment: systematic review and meta-analyses based on clinical study reports. *BMJ*. 2016 Jan 27;352:i65. doi: 10.1136/bmj.i65. PMID: 26819231; PMCID: PMC4729837.
- Cipriani A, Zhou X, Del Giovane C, et al. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *Lancet*. 2016 Aug 27;388(10047):881-90. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30385-3. Epub 2016 Jun 8. PMID: 27289172.
- Becker M, Correll CU. Suicidality in Childhood and Adolescence. *Dtsch Arztebl Int*. 2020 Apr 10;117(15):261-267. doi: 10.3238/arztebl.2020.0261. PMID: 32449889; PMCID: PMC7268098.

Doc. MUDr. Jana Trebatická, PhD.

Klinika detskej psychiatrie LF UK a NÚDCH
Limbová 1, 833 40 Bratislava
Jana.Trebaticka@nudch.eu

