

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„IULIU HAȚIEGANU”
CLUJ-NAPOCA
CATEDRA DE FIZIOPATOLOGIE

CREȚU I. LAURA DANIELA

**REACTIVITATEA EMOȚIONALĂ – FUNDAMENT FIZIOPATOLOGIC ÎN
CARACTERIZAREA TULBURĂRILOR AFECTIVE BIPOLARE ȘI
GHIDAREA STRATEGIILOR TERAPEUTICE**

REZUMATUL
TEZEI PENTRU OBTINEREA TITLULUI DE
DOCTOR ÎN ȘTIINȚE MEDICALE

CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC

PROF.UNIV.DR. LUMINIȚA PLEȘCA-MANEA

Cuprins

Lista de abrevieri	3
Cuvânt introductiv	4
Partea I. Stadiul actual al cunoașterii	6
Capitolul 1	
Procesele afective	7
Capitolul 2	
Afectivitatea și tulburările bipolare	10
Capitolul 3	
Mecanisme fiziopatologice ale modificărilor activității cerebrale la pacienții cu tulburări afective bipolare	17
3.1. Molecule implicate în fiziopatologia tulburării bipolare	17
3.2. Anomalii ale neuroplasticității și refacerii celulare în tulburarea bipolară. Imagistica cerebrală structurală și funcțională	26
3.3. Efecte neurotrofice ale antidepresivelor și timoregulatelelor	28
Partea II. Cercetări personale	30
Capitolul 4	
Studiul emoțiilor	31
4.1. Obiective și ipoteze ale studiului	40
4.2. Materiale și Metodă	41
4.3. Analiza statistică	55
4.4. Rezultate	57
4.5. Discuții	71
4.6. Limite	77
Capitolul 5	
Perspective de viitor: Emoțiile dincolo de laborator	78
Capitolul 6	
Concluziile cercetărilor umane	103
Capitolul 7	
Studiu adițional	
Implicarea căii L-Arginină/NO/cGMP în efectele antidepresive ale litiului în paradigma înotului forțat la șoareci	105
7.1. Introducere	105
7.2. Materiale și metodă	106
7.3. Analiza statistică	107
7.4. Rezultate	108
7.5. Discuții	109
7.6. Concluzii	111
Capitolul 8	
Concluzii generale	113
Bibliografie	115
Anexe	128

CUVINTE CHEIE: *tulburare bipolară, hiperreactivitate emoțională, conductanța cutanată, frecvența cardiacă, oxid nitric*

Partea I. Stadiul actual al cunoașterii

Capitolul 1 Procesele afective

Afectivitatea reprezintă forma de manifestare a atitudinii omului față de realitatea înconjurătoare. Procesele afective sunt cele mai strâns legate de personalitate dintre toate procesele psihice pentru că sunt intens subiective, originale, unice, permițând individului să își manifeste unicitatea în lume.

Emoțiile joacă un rol fundamental în viața afectivă a unui individ deoarece ele sunt strâns legate de trebuințe, de motivații și pot sta la originea tulburărilor mentale sau psihosomatice. Practic, nu există fenomen psihic cu care procesele afective să nu se afle în relații de interacțiune și interdependență.

Procesele afective, departe de a fi separate de rațiune, constituie o condiție a unei gândiri corecte.

Capitolul 2 Afectivitatea și tulburările bipolare

Tulburarea afectivă bipolară (TAB) este una dintre bolile psihice cele mai handicapante. În rândul pacienților bipolari, divorțul, șomajul și spitalizările recurente sunt toate extrem de frecvente iar suicidul este de aproximativ 12 -15 ori mai frecvent decât în populația generală. Pentru a ameliora mijloacele de tratament trebuie înțelese mecanismele care intervin în patologia tulburarea bipolară, în lucrarea de față fiind evidențiat faptul că dereglarea răspunsului emoțional joacă un rol major.

În acest capitol sunt definiți termenii folosiți de-a lungul acestei lucrări și sunt expuse criteriile DSM pentru diagnosticul episodului depresiv, mixt și maniacal respectiv de tulburare afectivă bipolară tip I și II.

Deoarece se consideră că răspunsul emoțional diferă în funcție de tipul episodului afectiv, sunt descrise separat datele din literatură privind răspunsul emoțional în cursul episodului maniacal, depresiv și respectiv mixt. Este destul de răspândită ipoteza potrivit căreia tulburarea bipolară, definită de schimbări majore ale dispoziției, implică trăiri emoționale intense. Dincolo de ipoteza că tulburarea bipolară este legată de un răspuns emoțional mai intens atât stimuli pozitivi cât și negativi, cercetările din ultimii 30 de ani subliniază că tulburarea bipolară este asociată în special de o mai mare reactivitate la stimuli motivaționali sau de recompensă.

Capitolul 3

Mecanisme fiziopatologice ale modificărilor activității cerebrale la pacienții cu tulburări afective bipolare

Nu există un acord științific asupra neuropatologiei și patofiziologiei TAB, așa cum nu există un model animal pentru studiul TAB unanim acceptat de către comunitatea științifică. Răspunsul clinic al pacienților cu TAB la medicamente cu mecanisme de acțiune centrală diferită sugerează că simptomele bolii sunt rezultatul unor modificări complexe ale echilibrului neurotransmițătorilor.

Acest capitol trece în revistă principalele studii ale fiziopatologiei tulburării afective bipolare, în ceea ce privește moleculele implicate, anomaliile neuroplasticității și refacerii celulare precum și efectele neurotrofice ale antidepresivelor și timoregulatorilor.

În ceea ce privește moleculele implicate este discutat rolul sistemului monoaminergic, colinergic, acidul gamma-aminobutiric, glutamatului și neuropeptidelor, precum și studiile asupra modificărilor cascadelor de semnalizare intracelulară în tulburarea bipolară: Gs/AMPC, al protein kinazei C, glicogen sintetaz-kinaza 3, factorii neurotrofici și proteinele anti-apoptotice BDNF și bcl-2, ionii de calciu și funcția mitocondrială.

În ceea ce privește moleculele implicate în anomaliile neuroplasticității și refacerii celulare, la pacienții bipolari au fost puse în evidență modificări ale volumelor cerebrale care sugerează moartea celulară și atrofiere. Sunt prezentate studiile asupra acestor modificări la nivelul diferitelor arii corticale și a nucleilor subcorticali.

Sunt discutate apoi efectele neurotrofice ale antidepresivelor și timoregulatorilor, și modificările imagistice la pacienții cu TAB tratați față de cei fără tratament.

Partea II. Cercetări personale

Capitolul 4-6

Studiul emoțiilor

Prima condiție pentru a putea studia reactivitatea emoțională este aceea de a putea induce stări emoționale specifice. Studiul emoțiilor întâmpină dificultăți inerente deoarece emoțiile implică trăiri subiective. Diferite metode de inducere emoțională au fost dezvoltate în laboratoarele de cercetare pentru a produce stări emoționale mai mult sau mai puțin artificiale. Sunt prezentate procedeele de inducere cele mai utilizate precum și cele mai răspândite metode electrofiziologice pentru cuantificarea stărilor emoționale induse.

Astfel, metodele simple de inducere cuprind tehnici verbale, fragmente muzicale, fotografii și secvențe de film, rapelul autobiografic și imaginația ghidată. Procedeele complexe reprezintă o asociere a două sau mai multor tehnici simple.

Obiectivul acestui studiu este studiul reactivității emoționale folosind parametri fiziologici și subiectivi la pacienții cu TAB aflați într-o perioadă eutimică a bolii față de cei aflați în episod acut, depresiv sau maniacal folosind o metodă de inducere emoțională mai complexă, prin vizionarea unor extrase de film cu valențe emoționale diferite, pozitivă,

negativă și respectiv neutră. Aceasta dublă evaluare a trăirii emoționale, pe de o parte prin reacțiile electrofiziologice iar pe de alta prin experiența subiectivă se impune deoarece relația dintre cele două aduce informații complementare și permite o viziune globală a procesului afectiv.

Materiale și metodă

După ce va fi expusă modalitatea de recrutare a participanților, (N=162), va fi descris protocolul experimental corespunzătoare obiectivului propus: acela de inducere a emoțiilor prin vizionarea unor extrase de film, pentru a studia reactivitatea emoțională folosind parametri fiziologici și subiectivi la pacienții cu TAB aflați într-o perioadă eutimică a bolii în comparație cu pacienții aflați în episod acut, (depresiv sau maniacal).

Vor fi descrise apoi instrumentele utilizate în cadrul acestui protocol experimental, pentru obținerea celor două tipuri de parametri, subiectivi și obiectivi.

Rezultate: Prima ipoteză a studiului a fost validată: vizionarea secvențelor de film a indus o emoție ușor de recunoscut și de evaluat din punct de vedere al tonalității și intensității acesteia și a declanșat o variație a parametrilor fiziologici înregistrați (frecvența cardiacă și conductanța cutanată).

Cea de a doua ipoteză a studiului, privind evidențierea unei hiperreactivități emoționale în relație cu starea clinică a participanților a fost parțial validată prin rezultatele semnificative statistic obținute în analiza parametrilor subiectivi dar nu s-au găsit diferențe semnificative statistic în analiza parametrilor electrofiziologici.

Dezvoltarea unor protocele experimentale noi în care emoțiile să fie studiate și în ambulatoriu este necesară pentru înțelegerea proceselor afective și a conceptului de reactivitate emoțională

Capitolul 7

Studiu adițional. Implicarea căii L-Arginină/NO/cGMP în efectele antidepresive ale litiului în paradigma înotului forțat la șoareci

În studiul de față a fost evaluat efectul antidepresiv al litiului și implicarea căii L-Arginină/NO/cGMP într-un protocol experimental utilizând paradigma înotului forțat la șoareci.

Experimentele s-au efectuat pe șoareci de sex masculin, proveniți de la Centrul de Medicină Experimentală și Aptitudini Practice al Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca. Structura loturilor și etapele experimentelor sunt prezentate în cadrul capitolului Materiale și Metodă (12.2).

Implicarea căii L-Arginină/NO/cGMP a fost evaluată prin studiul efectelor administrării unor doze subterapeutice de inhibitor al NO sintetazei, L-NAME și respectiv de inhibitor de guanil ciclază, ODQ în combinație cu litiul.

Administrarea acută a litiului în paradigma înotului forțat la șoareci a dus la diminuarea duratei imobilității, efect dependent de doza administrată.

Atunci când este administrată doză subterapeutică de inhibitor al NO sintetazei, L-NAME, respectiv cu un inhibitor de guanil ciclază, ODQ în combinație cu litiul, se observă potențarea efectelor sale antidepresive, obținându-se scăderi ale duratei imobilității la testul înotului forțat.

Aceste date arată implicarea căii L-Arginină-NO-cGMP în efectele antidepresive ale litiului și sugerează totodată că administrarea inhibitorilor NOS concomitent cu litiul ar putea constitui o pistă terapeutică în tratarea depresiei. Totodată, deoarece tratamentul episodului depresiv necesită mai multe luni de tratament medicamentos, sunt necesare studii ulterioare asupra efectelor administrării cronice ale litiului.

Capitolul 8

Concluzii generale

8.1. Obiectivul acestei lucrări-declanșarea unor stări emoționale și studiul reactivității emoționale folosind parametri fiziologici și subiectivi la pacienții cu TAB aflați într-o perioadă eutimică a bolii față de cei aflați în episod acut, depresiv sau maniacal folosind metoda de inducere prin vizionarea unor extrase de film a fost atins.

8.2. Protocolul de inducere a emoțiilor prin secvențe de film este valid, acestea inducând o emoție reperabilă de către subiect, prin implicarea lui atât prin imagine cât și prin sunet.

8.3. Vizionarea secvențelor de film a indus o emoție ușor de recunoscut și de evaluat din punct de vedere al tonalității și intensității acesteia și a declanșat o variație a parametrilor fiziologici înregistrați (frecvența cardiacă și conductanța cutanată).

8.4. Imaginile neutre sunt evaluate ca fiind mai plăcute și mai emoționante de către lotul pacienților cu TAB aflați în perioadă de remisie față de lotul subiecților control. Reactivitatea emoțională măsurată cu ajutorul conductanța cutanată și frecvența cardiacă sunt similare între grupul pacienților cu TAB aflați în perioadă de remisie și lotul subiecților control.

8.5. Lotul pacienților cu TAB aflați în episod maniacal consideră mai emoționante decât pacienții cu TAB aflați în perioadă de remisie toate cele trei tipuri de secvențe de film (pozitive, negative respectiv neutre).

8.6. Lotul pacienților cu TAB aflați în episod depresiv are tendința de a acordă un scor mai mic imaginilor pozitive și respectiv neutre comparativ cu lotul pacienților cu TAB aflați în perioada de remisie.

Intensitatea emoțiilor suscitade de secvențele negative este comparabilă între cele două loturi.

8.7. Analiza parametrilor fiziologici în timpul vizionării filmelor a arătat variații semnificative statistic față de perioada de relaxare atât ale conductanței cutanate cât și ale frecvenței cardiace dar fără a se evidenția diferențe semnificative între cele patru loturi de participanți.

8.8. Din analiza efectului tratamentului asupra activării fiziologice a reieșit un efect semnificativ statistic al neurolepticelor și antidepresivelor asupra conductanței cutanate dar nu și asupra frecvenței cardiace.

8.9. În validarea secvențelor de film pentru inducerea emoțiilor trebuie ținut cont de contextul cultural specific care ar putea influența alegerea și cuantificarea tipului de emoție indus de fiecare secvență. Impactul cultural se manifestă în special în declanșarea emoțiilor pozitive de amuzament, umorul având trăsături specifice fiecărei culturi.

8.10. Evaluări ale subiecților în viața de zi cu zi și pe intervale mai lungi de timp sunt obligatorii pentru a stabili validitatea rezultatelor de laborator în domeniul cercetării afectivității. Cu toate acestea, poate că cel mai mare risc pentru validitatea măsurătorii în condiții de laborator este starea artificială de inducere a emoțiilor, inerentă acestui cadru.

8.11. Dezvoltarea unor protocoale experimentale noi în care emoțiile să fie studiate și în ambulatoriu este necesară pentru înțelegerea proceselor afective și a conceptului de reactivitate emoțională.

Din studiul preclinic adițional privind « Implicarea căii L-Arginină/NO/cGMP în efectele antidepresive ale litiului în paradigma înotului forțat la șoareci » rezultă următoarele concluzii :

8.12. Administrarea acută a litiului în paradigma înotului forțat la șoareci a dus la diminuarea duratei imobilității, efect dependent de doza administrată, semnificativ statistic pentru doze de 30 și respectiv 100 mg/kg corp.

8.13. Atunci când este administrată o doză subterapeutică de inhibitor al NO sintetazei, L-NAME, respectiv cu un inhibitor de guanil ciclază, ODQ în combinație cu litiul, se observă potențarea efectelor antidepresive ale acestuia din urmă, obținându-se scăderi ale duratei imobilității la testul înotului forțat.

8.14. Modelele animale sunt instrumente indispensabile în căutarea unor noi alternative terapeutice și pentru a furniza detalii asupra mecanismelor patofiziologiei tulburărilor afectivității. Ca o completare a cercetării clinice, studiile preclinice sunt necesare pentru a descoperi mecanismele intime care stau la baza efectului terapeutic, pentru a le putea modela prin asocierea cu alți compuși.

8.15. Totodată, sunt necesare studii pe alte animale și utilizarea altor protocoale experimentale este necesară pentru a identifica mecanismul exact al implicării căii L-arginină-NO- cGMP în efectele antidepresive ale litiului.

8.16. Aceste date arată implicarea căii L-Arginină-NO-cGMP în efectele antidepresive ale litiului și sugerează totodată că administrarea inhibitorilor NOS concomitent cu litiul ar putea constitui o pistă terapeutică în tratarea depresiei. Totodată, deoarece tratamentul episodului depresiv necesită mai multe luni de tratament medicamentos, sunt necesare studii ulterioare asupra efectelor administrării cronice ale litiului.

Curriculum vitae

DATE PERSONALE BIOGRAFICE:

1. Nume: Crețu

2. Prenume: Laura Daniela

3. Data și locul nașterii: 15.12.1980, Bistrița

4. Cetățenie: Română

5. Stare civilă: Necăsătorită

6. Domiciliul: Residence medicale Hopital Hotel Dieu, camera 9, 1 place du Parvis Notre Dame, 75004 Paris, Franța

Telefon: 0742042662

Email : cretulaura@yahoo.com

7. Studii:

Studii liceale: 1995-1999, Colegiul național "Andrei Mureșanu" Bistrița, profil chimie – biologie (șefă de promoție)

Studii universitare: 1999-2005, Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, *Facultatea de Medicină Generală*

Examen de licență: CLUJ-NAPOCA, 2005, Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu", *Facultatea de Medicină*. Lucrarea de diplomă susținută în noiembrie 2005: "Implicațiile receptorului β 3-adrenergic în insuficiența cardiacă experimentală la șobolan" – sub coordonarea prof. Dr. Luminița Pleșca-Manea, UMF Cluj-Napoca, Catedra de Fiziopatologie.

Doctorand în științe medicale: 01.11.2006 – prezent, specialitatea Fiziologie Normală și Patologică, coordonator prof. Dr. Luminița Pleșca-Manea; „Reactivitatea emoțională – fundament fiziopatologic în caracterizarea tulburărilor afective bipolare și ghidarea strategiilor terapeutice”

8. Activitate profesională

Cariera medicală:

- *Rezidențiat:* 01.01.2005-prezent : medic rezident Psihiatrie (prin Concurs de Rezidențiat sesiunea 20 noiembrie 2005) – Cluj-Napoca

Apartenența la societăți științifice:

- 2010: membru al Societății Franceze de Terapie Comportamentală și Cognitivă

Mobilități

- 2002, august : Stagiul de schimb profesional în Croația, secția cardiologie, KBC Rijeka, în cadrul programului de schimb profesional al Federației Internaționale a Asociației Studenților în Medicină

- 2003, 1-30 iunie, stagiul de cardiologie la Pecs Belgyogyaszati Klinika, Kardiologai Osztyal, Ungaria

- aprilie– iulie 2004; Bursă Erasmus , Nantes, Franța,

- noiembrie 2007 – mai 2008: Bursă de cercetare științifică, în conformitate cu prevederile Hotărârii Guvernului nr.697/16.08.1996, modificată prin H.G. nr. H.G.366/2007, în cadrul Departamentului de psihiatrie, Assistance Publique Hopitaux de Paris, Hôpital Albert Chenevier, Centre experts, în perioada, condus de Profesor Doctor Chantal Henry.

Cursuri absolvite:

2005 , 20 septembrie-2 octombrie participare la sesiunea de Gestalt Terapie, Analiza Tranzacțională , profesor Andre Moreau (Belgia).

2006-2007: Atestat de formare de specialitate în psihiatrie, Facultatea de Medicină din Strasbourg, Franța. Cursuri absolvite:

- „ Psihopatologie cognitivă”
- „Tabloul clinic al sindroamelor nevrotice și al sindroamelor afective”
- „ Urgențe psihiatrice și psihotraumatologie”
- „Aspecte interculturale în psihiatrie”
- „Geronto- psihiatrie”

2006- 2007: Diplomă de studii universitare de „ Psihologie medicală și Psihiatrie de legătură”, coordonator Profesor Doctor Silla Consoli Facultatea de Medicină Rene Descartes, Paris, Franța.

2007-2008: Diplomă de studii universitare de „ Psiho- oncologie clinică”, coordonator Profesor Doctor Silla Consoli, Facultatea de Medicină Rene Descartes, Paris, Franța.

2009-2010: Diplomă de studii universitare de „Urgențe Neurologice ”, coordonator Profesor Doctor Pierre Amarenco, Facultatea de Medicină Paris Diderot, Franța

8. Situația profesională actuală: *medic rezident psihiatrie*

9. Locul de muncă actual: *Hopital Hotel Dieu, Paris, Franța*

10. Limbi străine :

Limba franceză-nivel avansat (DALF).

Limba engleză-nivel avansat

Limba spaniolă- nivel mediu

MEMORIU DE ACTIVITATE ȘTIINȚIFICĂ

Lucrări elaborate și / sau publicate în reviste de specialitate

Crețu L, Pleșca-Manea L. Implicațiile receptorului β 3-adrenergic în insuficiența cardiacă experimentală la șobolan, TEMCO, 2005; 33-37

Crețu L. „Etude sur l’hyperréactivité émotionnelle chez les sujets sains et bipolaires par la methode d’induction émotionnelle par de sequences de film”: teză de master în cercetare științifică prin susținerea căreia am obținut diploma de Master în Neuroștiințe, la Faculté Pierre et Marie Curie, Paris, Franța, octombrie 2009

K. M’Bailara , **L. Crețu**, Henry C J. Demotes-Mainard, F.Colom, Emotional hyperreactivity as a core dimension of manic and mixed states, 2010, sumis spre publicare revistei “Bipolar Disorder”, mai 2010

Crețu L, Henry C. Inducerea emoțiilor cu ajutorul unor secvențe de film: evaluarea subiectivă și prin metode electrofiziologice a răspunsurilor, Clujul Medical, 2010 *in press*

Crețu L, Henry C. Particularități ale răspunsului emoțional la pacienții cu tulburare afectivă bipolară aflați în episod maniacal, Clujul Medical, 2010 *in press*

Lucrări științifice comunicate și prezentate în volume de rezumate

- “Rolul radicalilor liberi în porfirinogeneza hexaclorbenzen indusă la șobolan”. **Crețu L**, Pleșca-Manea L, prezentat la Sesiunea de Comunicari Stiintifice ” Medica”, mai 2003, Oradea, România
- “Implicațiile receptorului beta3-adrenergic în insuficiența cardiacă indusă la șobolan”. **Crețu L**, Pleșca-Manea L decembrie, 2004. Congresul Studenților Mediciniști “ Medicalis”, Cluj Napoca, România Premiul II
- „Le toucher en psychiatrie”, Kuegler S, **Crețu L**, prezentat la al treilea Forum regional de etică în psihiatrie, Rouffach, Franța, decembrie 2006.
- „La prise en charge de l'épisode maniaque”, Kuegler S, **Crețu L**, prezentat la Sesiunea de Comunicări științifice în domeniul tulburărilor bipolare, organizat de Argos, la Rouffach, Franța, februarie 2007.
- „Le traitement psychotrope pendant la grossesse chez les patientes bipolaires”. Henry C, **Crețu L**, prezentat la Sesiunea de Comunicări Științifice a Societății Elvețiene Medicină Psihosomatică, Martigny, Elveția, februarie 2008.
- „Etude électrophysiologique de la réactivité émotionnelle chez les sujets sains”, **Crețu L**, prezentat la sesiunea de Comunicări Științifice de la Spitalul Albet Chenevier, Franța, octombrie, 2009.

Premii acordate drept recunoaștere a rezultatelor activității profesionale / științifice:

- decembrie 2003: Premiul Special al Universității de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu”, pentru toată activitatea universitară în 2002- 2003.
- decembrie 2004,: Premiul II la Congresul Studenților Mediciniști “ Medicalis”, Cluj pentru lucrarea științifică “Implicațiile receptorului beta3-adrenergic în insuficiența cardiacă indusă la șobolan”.
- mai 2007: Premiul juriului pentru lucrarea „ Le travail de deuil en psychiatrie de liaison” susținută în cadrul studiilor universitare de „ Psihologie medicală și Psihiatrie de legătură”, la Facultatea de Medicină Rene Descartes, Paris, Franța.

Participări la proiecte de cercetare. Funcția îndeplinită: membru

- Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC)/2004, «Determination de cibles thérapeutiques adrénergiques vasculaires dans la cardiopathie du choc septique » Nantes, Franța în cadrul Unității Naționale de Cercetare INSERM U533, Nantes, Franța, șef de proiect Profesor Dr. Gauthier C.
- Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC)/2008 „Facteurs de risque pour le comportement agressif chez les patients atteints de troubles psychiatriques”, șef de proiect Profesor Dr Lejoyeux M, Hopital Bichat Claude Bernard, Paris, Franța.
- Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC)/2008-2010: «Evaluation dimensionnelle de la réactivité émotionnelle chez les patients bipolaires », șef de proiect Profesor Dr Henry C, Centre experts, pavilion Hartman, Hopital Albert Chenevier, Paris, Franța.

“IULIU HAȚIEGANU”
UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY
CLUJ-NAPOCA

DEPARTMENT OF PATHOPHYSIOLOGY

CREȚU I. LAURA DANIELA

**Emotional hyperreactivity - physiopathological basis in the
characterisation and the treatment of bipolar affective disorder**

PhD THESIS ABSTRACT

SCIENTIFIC COORDINATOR
PROF. UNIV. DR. LUMINIȚA PLEȘCA-MANEA

- 2010 -

Summary

Abbreviation list	3
Introduction	4
Part I. The current state of knowledge	6
Chapter 1	
Affective processes	7
Chapter 2	
Affectivity and bipolar disorder	10
Chapter 3	
Pathophysiological mechanisms of changes in brain activity in patients with bipolar affective disorder	17
3.1. Molecules involved in the pathophysiology of bipolar disorder	17
3.2. Neuroplasticity and cell recovery abnormalities in bipolar disorder. Structural and functional brain imaging	26
3.3. Neurotrophic effects of antidepressants and timoregulatory	28
Part II. Personal research	30
Chapter 4	
Emotions study	31
4.1. Objectives and hypotheses of the study	40
4.2. Materials and Method	41
4.3. Statistical analysis	55
4.4. Results	57
4.5. Discussions	71
4.6. Limits	77
Chapter 5	
Research Perspectives: Emotions over the laboratory	78
Chapter 6	
Conclusions of human researches	103
Chapter 7	
Additional study	
The L-Arginină/NO/cGMP pathway involving in the antidepressant effects of lithium in mice forced swim paradigm	105
7.1. Introduction	105
7.2. Materials and methods	106
7.3. Statistical analysis	107
7.4. Results	108
7.5. Discussions	109
7.6. Conclusions	111
Chapter 8	
General conclusions	113
Bibliography	115
Attachments	128

KEY WORDS: bipolar disorder, emotional reactivity, skin conductance, heart rate, nitric oxide

Part I. The current state of knowledge

Chapter 1

Affective processes

Affectivity is the form of manifestation of human attitude towards the surrounding reality. Affective processes are most closely related to the personality of all mental processes that are highly subjective, original and unique, allowing individuals to express their uniqueness in the world.

Emotions play a key role in emotional life of an individual because they are closely related to needs, motivations and may be the origin of mental or psychosomatic disorders. Basically, it doesn't exist a psychological phenomenon with whom affective processes may not be in a relationship of interaction and interdependence.

Affective processes, far from being separated from reason, is a prerequisite for a correct thinking.

Chapter 2

Affectivity and bipolar disorder

Bipolar affective disorder (TAB) is one of the most disabling mental illness. Among bipolar patients, divorce, unemployment and recurrent hospitalization are all very common and suicide is about 12 -15 times more frequently than in the general population. For improving the treatment, the mechanisms involved in the pathology of bipolar disorder must be understood. In the present study it was shown that the dysregulation of emotional response plays a major role. The psychiatric terms used throughout this work and the DSM criteria for diagnosis of depressive episode, mixed and manic bipolar affective disorder that type I and II are exposed.

Since it is considered that emotional response varies depending on the episode affective, it is described separately the literature on emotional response during every kind of episode-manic, depressive and mixed. There is a widespread assumption that bipolar disorder, defined by major changes of mood, involve intense emotional experiences. Beyond the assumption that bipolar disorder is linked to a greater emotional response to both positive and negative stimuli, research from the past 30 years underlines that bipolar disorder is particularly associated with a greater responsiveness to motivational stimuli or reward.

Chapter 3

Pathophysiological mechanisms of changes in brain activity in patients with bipolar affective disorder

There is no scientific agreement on neuropathology TAB and pathophysiology, as no animal model for studying the TAB unanimously accepted by the scientific community. TAB patients's clinical response to drugs with different mechanisms of action suggests that the central symptoms are the result of complex changes in the balance of neurotransmitters. This chapter reviews the main studies of the pathophysiology of bipolar affective disorder, in

terms of molecules involved, and the abnormalities in the neuroplasticity and the neurotrophic effects of antidepressants and mood stabilizers.

Regarding the role of molecules involved it is discussed the role of monoaminergic system, cholinergic, gamma-aminobutyric acid, glutamate and neuropeptides and the abnormalities on intracellular signaling cascades that occurred in bipolar disorder: GS / AMPc, protein kinase C, glycogen synthase kinase 3, neurotrophic factors and anti-apoptotic protein Bcl-2 and BDNF, calcium ions and the altered mitochondrial function.

Bipolar patients have changes in volumes of brain in different cortical and subcortical areas suggesting cell atrophy and death.

Then the neurotrophic effects of antidepressants and mood stabilizers are then discussed and comparing the changes in patients with treatment to those without treatment.

Part II. Personal research

Chapter 4 – 6

Emotions study

The first condition to study emotional reactivity is to be able to induce specific emotional states. Difficulties in the emotion research field are inherent because emotions involve subjective feelings. Various methods of emotional induction have been developed in research laboratories to produce emotional states more or less artificial. There are described the best emotion induction techniques and most used electrophysiological methods for quantification.

Thus, simple techniques of emotion induction include verbal, musical excerpts, photos and video clips (8), guided autobiography and imagination. Complex techniques are a combination of two or more simple techniques.

The aim of this work is the study of emotional reactivity using physiological and subjective parameters in euthymic BPD patients compared with patients in a manic or a depressive state and controls using an emotional technique, by watching some video excerpts with different emotional valences (positive, negative and neutral).

Materials and methods: After being exposed to how to recruit participants (N = 162), the corresponding experimental protocol described goal: the induction of emotion by watching some video extracts to study emotional reactivity using physiological and subjective parameters in BPD euthymic patients compared with patients in acute episode, manic or depressive. It will be then described the tools used in this experimental protocol, to obtain two types of parameters, subjective and objective.

Results: The experimental protocol was validated: watching video sequences induced a recognizable emotion in terms of valence and intensity and triggered a change in physiological parameters recorded (heart rate and skin conductance). The hypothesis of emotional hyperreactivity in relation to clinical status of participants was partly validated by statistically significant results obtained in the analysis of subjective parameters but have not found statistically significant differences in the analysis of electrophysiological parameters.

Development of new experimental protocols that emotions should be studied and patient is necessary for understanding affective processes and to better define the concept of emotional reactivity.

Chapter 7

Additional study. The L-Arginină/NO/cGMP pathway involving in the antidepressant effects of lithium in mice forced swim paradigm

In the present study it was assessed antidepressant effect of lithium and its involvement in the L-Arginină/NO/cGMP pathway in an experimental protocol in mice using forced swim paradigm.

Experiments were performed on male mice, derived from the Center for Experimental Medicine and practical skills of the University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca. The groups' composition and the steps of the experiment are presented in the chapter Materials and Method (12.2).

The involvement of L-Arginină/NO/cGMP pathway was assessed by evaluating the effects of subtherapeutic doses of NO synthase inhibitor L-NAME and guanylate cyclase inhibitor, respectively, ODQ in combination with lithium. Acute administration of lithium in the forced swim paradigm in mice reduced immobility times, with a dose-dependent effect. When subtherapeutic dose of NO synthase inhibitor L-NAME, respectively guanylate cyclase inhibitor, ODQ was administered in combination with lithium is observed potentiation of its antidepressant effects, achieving reductions in immobility times at forced swimming test.

These data show the involvement of pathway L-Arginine-NO-cGMP in the lithium antidepressants effects and also suggests that NOS inhibitors administered concomitantly with lithium therapy could be a an option to improve treatment efficacy (15).. However, because the treatment of an depressive episode requires several months, further studies on the effects of chronic administration of lithium are needed.

Chapter 8

General conclusions

8.1. The aim of this work to study emotional reactivity using physiological and subjective parameters in patients with TAB using the viewing of video extracts as the emotion induction technique was achieved.

8.2. The experimental protocol for emotion induction using video sequences is valid, because it induced an emotion, involving the subjects both by the image and sound.

8.3. Watching video sequences induced a recognizable and evaluable emotion in terms of valence and intensity and it triggered a change in the physiological parameters (heart rate and skin conductance).

8.4. Neutral images are evaluated as more pleasant and more exciting by the group of euthymic bipolar patients when compared to control group subjects. Emotional reactivity measured by skin conductance and heart rate is similar between patients this two groups.

8.5. BPD patients in a manic episode considered as more exciting all three types of video sequences (positive, negative, neutral).

8.6. BPD patients in a depressive episode tended to give a lower score for positive and neutral images when compared with euthymic bipolar patients. Emotions raised by the negative sequence are similar in the two groups.

8.7. The analysis of physiological parameters during the movie showed statistically significant changes compared to the relaxation for both skin conductance and heart rate but did not show significant differences between the four groups of participants.

8.8. Analyzing the effect of treatment on physiological activation showed a statistically significant effect of neuroleptics and antidepressants on skin conductance but did not affect heart rate.

8.9. The specific cultural context must be taken into account in the emotion induction protocol. Cultural impact is particularly evident in triggering positive emotions, as humor is a well known culture-specific feature.

8.10. Ratings in everyday life and longer intervals of time are required to determine the validity of laboratory results. However, perhaps the greatest risk for the validity of emotion induction and measurement in laboratory condition is the inherent artificial condition.

8.11. Development of new experimental protocols in and outside the laboratory must be studied to better understand the affective processes and the concept of emotional reactivity.

From the additional preclinical study, "Involvement of the L-Arginine/NO/cGMP pathway in the antidepressant effects of lithium in mice forced swim paradigm" results the following conclusions:

8.12. Acute administration of lithium in the forced swim paradigm in mice reduced immobility times, with a dose-dependent effect, statistically significant for doses of 30 and 100 mg / kg.

8.13. When subtherapeutic dose of NO synthase inhibitor L-NAME, respectively guanylate cyclase inhibitor, ODQ was administered in combination with lithium it was observed a potentiation of its antidepressant effects, producing reductions in immobility times at forced swimming test.

8.14. Animal models are indispensable tools in the search of new therapeutic alternatives and to provide details on the pathophysiology of bipolar disorder. As a complement of the clinical research, clinical trials are needed to discover the intimate mechanisms underlying the therapeutic effect of drugs and the possibility to modelate them by associating with other compounds.

8.15. However, further studies, using different animal species and different experimental models, are needed to verify the exact mechanism of L-arginine-NO-cGMP pathway in the antidepressant-like effects of lithium.

8.16. These data show the involvement of pathway L-Arginine-NO-cGMP in the effects of lithium and antidepressants also suggests that NOS inhibitors administered concomitantly with lithium therapy could be a trail to treat depression. However, because treatment depressive episode requires several months of medical treatment, further studies are needed on the effects of chronic administration of lithium.

Curriculum Vitae

1. Name: Crețu

2. Surname: Laura Daniela

3. Date and place of birth: 15.12.1980, Bistrița

4. Citizenship: Romanian

5. Marital Status: Single

6. Home adress: Residence medicale Hopital Hotel Dieu, cam 9, 1 place du Parvis Notre Dame, 75004 Paris, Franța

Phone 0742042662

Email : cretulaura@yahoo.com

7. Background education:

High school: 1995-1999 "Andrei Mureșanu" Bistrița, High school.

University: 1999-2005, "Iuliu Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy, Faculty of General Medicine, Cluj-Napoca.

Licensure examination: 2005, Cluj-Napoca "Iuliu Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy, Faculty of General Medicine; Graduation thesis: "Implications of β_3 -adrenergic receptor in experimental heart failure in rats" – scientific coordinator: Prof. Dr. Luminița Pleșca -Manea, Department of Pathophysiology.

8. Doctoral studies: 01.11.2006 – present, Normal and Pathological Physiology, scientific coordinator: Prof. Dr. Luminița Pleșca-Manea; "Emotional hyperreactivity-physiopathological basis in the characterisation and the treatment of bipolar affective disorder"

9. Professional activity

Medical career:

- **Residency:** January 01, 2005 - present – Psychiatry (national residency examination session: November, 2005) – Cluj-Napoca

Membership in Honorary/ Professional societies:

2010- present: member of the French Society of Cognitive and Behavioral Therapy

Scholarships and professional exchange programs:

- 2002, August: training in the Department of Cardiology, KBC Rijeka, Croatia, during a professional exchange program of the International Federation of Medical Students' Association

- 2003, June 1 to 30, training of cardiology at Pecs Belgyogyaszati Kline, Kardiologai osztály, Hungary

- ERASMUS Scholarship, April -July 2004, University of Nantes, France

- Scholarship offered by the Romanian Ministry of Education and Research, November 2007- May 2007, University of Nantes, France

POST-UNIVERSITY COURSES:

-2005, September 20 to October 2 participation at Gestalt Therapy and Transactional Analysis Training, Professor Andre Moreau (Belgium).

2006-2007: Certificate of special training in psychiatry, Faculty of Medicine in Strasbourg, France. Completed courses:

- „Cognitive Psychopathology"
- „The clinical presentation of neurotic and affective syndromes"
- „Emergency psychiatry and psychotraumatology"
- „Intercultural Issues in Psychiatry "
- „Geronto-psychiatry "

2006 - 2007: Diploma of university studies in "Medical Psychology and Liaison Psychiatry", coordinator Professor Doctor Silla Consoli, Faculty of Medicine René Descartes, Paris, France.

2007-2008: Diploma of university studies in "Clinical Psycho-oncology" coordinator Professor Doctor Silla Consoli, Faculty of Medicine René Descartes, Paris, France.

2009-2010: Diploma of university studies in "Neurological Emergencies", coordinator Professor Dr Pierre Amarenco, Faculty of Medicine Paris Diderot, France

8. Current professional situation: resident of psychiatry

9. Current place of work: *Hopital Hotel Dieu, Paris, France*

10. Foreign languages: English, French, Spanish

SCIENTIFIC ACTIVITIES

Publications in specialty journals:

- **Cretu L**, Plesca-Manea L. Implications of β_3 -adrenergic receptor in rat experimental heart failure, TEMCO, 2005, 33-37
- **Cretu L**. Etude sur l'hyperréactivité émotionnelle chez les sujets sains et bipolaires par la méthode d'induction émotionnelle par de sequences de film" scientific research thesis for the obtaintion of the Master's degree in Neurosciences at Pierre et Marie Curie University of Paris, France, October 2009
- M'Bailara K. **L. Cretu**, Henry J. Demotes-Mainardi C, F Colom, Emotional hyperreactivity as a core dimension of manic and mixed states. in 2010, submitted for publishing at "Bipolar Disorder", May 2010
- **Cretu L**, Henry C. Inducing emotion by video sequences: assessing subjective responses and electrophysiological methods, , Clujul Medical, 2010 in press
- **Cretu L**, Henry C. Particulars of emotional response in patients with bipolar affective disorder are the manic episode, Clujul Medical, 2010 in press

Scientific topics presented at meetings:

- The role of free radicals in hexachlorbenzen induced porphyrinogenesis in rats. **Cretu L**, Plesca-Manea L, prezented Session of Scientific Communication "Medica", May 2003, Oradea, Romania
- Implications of beta3-adrenergic receptor in the induced heart failure in rats. **Cretu L**, Plesca-Manea L in December, 2004. Congress of Medical Students' Medicalis, Cluj Napoca, Romania: II nd Prize
- Le toucher en psychiatrie. Kuegler S Cretu L, prezented at the 3rd Regional Forum of etics in psychiatry, Rouffach, France, December 2006.

- The management of the manic episode. Kuegler S, **Cretu L**, presented at the Scientific communications in bipolar disorders, organized by the Argos in Rouffach, France, February 2007.
- "Medication during pregnancy in bipolar patients". Henry C, Cretu L, presented at the Scientific Session of the Swiss Society of Psychosomatic Medicine, Martigny, Switzerland, February 2008.
- " Etude electrophysiologique de la réactivité émotionnelle chez les sujets sains" **Cretu L**, presented at the Scientific Session Albet Chenevier Hospital, France, October, 2009.

Awards in recognition of professional/ scientific activity results :

- December 2003: Special Prize of the University of Medicine and Pharmacy for all the academic activities in 2002-2003.
- December 2004: Second Prize in Medical Students' Congress "Medicalis", Cluj for the scientific paper "Implications of beta3-adrenergic receptor-induced heart failure in rats.
- May 2007: Jury Prize for the paper : "Le travail de deuil en psychiatrie de liaison ", during the university studies of medical psychology and liaison psychiatry, Faculty of Medicine René Descartes, Paris, France.

Member in research grants :

- Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) / 2004, " Determination de cibles thérapeutiques adrénérgiques vasculaires dans la cardiopathie du choc septique" Nantes, France in the National Research Unit INSERM U533, Nantes, France, project leader Professor Gauthier C .
- Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) / 2008 " Facteurs de risque pour le comportement agressif chez les patients atteints de troubles psychiatriques" project leader Professor Dr Lejoyeux M, Hopital Bichat Claude Bernard, Paris, France.
- Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) / 2008-2010: " Evaluation dimensionnelle de la réactivité émotionnelle chez les patients bipolaires", project leader Professor Dr Henry C, Expert Center, Hopital Albert Chenevier, Paris, France.