

DATE ETIOPATOGENETICE ALE TULBURĂRILOR DE DISPOZIȚIE BIPOLARE

Ovidiu ROȘCA

Abstract:

Bipolar disorders have a complex etiopathogeny, representing a touchstone for all the psychiatrists.

Nowadays – in the etiopathogeny of bipolar disorders is specially searching the intervention of genetic, biological and psycho-social factors.

In the last years, in the Târgu Mureș Psychiatry Clinic, were studied the role of stressfull life-events in the etiopathogeny of bipolar disease.

Key words: bipolar disorder, etiopathogeny, genetical biological and psycho-social factors.

Tulburările de dispoziție bipolare reprezintă un grup de boli psihice, în care, pe primul plan, se situează tulburările ciclice de dispoziție manifestate sub forma unor episoade maniacale sau depresive urmate, de regulă, interfazic, de echilibrarea timiei.

Actualmente – în etiopatogenia tulburării bipolare, este incriminată intervenția a 3 mari categorii de factori:

- A. *Factorii genetici*
- B. *Factorii biologici*
- C. *Factorii psiho-sociali*

Supozițiile asupra naturii genetice a bolilor afective se bazează pe anumite observații care pot fi sistematizate astfel:

- debutul, într-o anumită etapă cronologică a vieții;
- frecvența mai crescută a bolii afective printre rudele probanzilor față de populația generală;
- concordanța net superioară a bolii afective printre gemenii monoziгоți, comparativ cu gemenii dizigoți;
- rata deosebit de ridicată a transmiterii bolii de la mamă la fiu, ceea ce argumentează supoziția transmiterii printr-un cromozom X.

Pentru a evidenția existența unor factori genetici în bolile afective majore și pentru a putea argumenta caracterul ereditar al acestora, sunt folosite următoarele tehnici fundamentale de investigație:

- 1) **studii pe gemeni** – care compară incidența bolilor afective la gemenii mono și dizigoți;
- 2) **studii asupra agregatelor familiale** care analizează incidența bolii în familia nucleară a pacientului și în familia extinsă;
- 3) **studii de urmărire** care au în vedere incidența bolii la rudele pacienților ce prezintă o boală afectivă majoră, comparativ cu incidența bolii în populația generală;
- 4) **cercetări linkage**, care, folosind marcaje genetice, pot fi aplicate unui individ dintr-un pedigree, estimându-se astfel riscul acestuia pentru o boală afectivă.

1) În etiologia bolilor afective, rolul factorilor genetici este estimat prin nivelul înalt al concordanței, întâlnit la perechile de gemeni monoziгоți, în raport cu gemenii dizigoți.

Studiile genetice extinse subliniază că rata concordanței pentru tulburările afective la gemenii monoziгоți este de 50–70%, în timp ce pentru gemenii dizigoți, este de 10–20%.

2) De mai multe decenii, se știe că incidența bolilor afective la rudele pacienților cu boli afective este mai mare decât în populația generală. Faptul că bolile afective dintr-o familie sunt, de obicei, identificabile de-a lungul mai multor generații, a permis efectuarea unor ample cercetări asupra acestor agregate familiale, în care s-au descris istorii pozitive de boli psihice și, mai ales, de tulburări afective. Dacă ne referim, însă, la ansamblul psihozelor, trebuie să precizăm că bolile afective primare prezintă cele mai înalte cote ale corelației ereditare. Altfel spus, povara genetică a familiilor pacienților cu boală afectivă este mai mare decât aceea a familiilor cu pacienți schizofreni.

În ceea ce privește prevalența pe viață a bolilor afective majore la rudele de gradul I ale probanzilor din diferite categorii nosografice, studii cuprinzătoare constată că aceasta este de 20% pentru boala unipolară, 25% pentru boala bipolară, 37% pentru boala schizoafectivă, față de 7%, la subiecții normali de control.

3) Studiile de urmărire asupra riscului de îmbolnăvire la rudele probanzilor au demonstrat că boala bipolară are o prevalență interfamilială net superioară prevalenței sale în populația generală. Astfel, se apreciază că riscul de îmbolnăvire pentru psihoza maniaco-depresivă la colateralii de gradul I este de 20%, în timp ce prevalența afecțiunii în populația generală este de 0,3–1,5%.

4) În ultimele decenii, informații prețioase au fost obținute prin studiul *linkage*, respectiv al relațiilor de asociere între *locus*-urile genetice polimorfice cunoscute (de exemplu, o grupă sanguină și o boală afectivă) la probanzi și la rude. Caracteristica acestor studii constă în menționarea unei legături între *locus*-ul pentru grupa de sânge Xga și un *locus* specific pentru boala bipolară, ca și a legăturii dintre aceasta și *locus*-ul color blindness a două forme de daltonism (PREDESCU, 1998).

Expresie a cercetărilor asupra eritabilității este aserțiunea conform căreia „a devenit clar că ereditatea joacă un rol esențial în etiologia majorității bolilor afective“.

În urma analizei celor mai avizate studii din domeniul geneticii bolilor afective, se poate conchide că actualmente nu rezultă în mod clar care este mecanismul transmiterii genetice.

B. FACTORII BIOLOGICI

SISTEMELE DE NEUROTRANSMIȚĂTORI

Studiile biochimice demonstrează existența unor corelații strânse între stările afective și dinamica unor monoamine cerebrale, verificarea ipotezei biochimice făcându-se prin studiul metabolismului neurotransmițătorilor în bolile afective și prin cercetarea eficienței preparatelor antidepressive.

Catecolaminele, în special, noradrenalina și indolaminele, mai ales, serotonina, sunt neurotransmițatorii cei mai importanți.

Dacă în depresia endogenă, receptorii postsinaptici prezintă o sensibilitate redusă față de aminele biogene, în depresia psihogenă, se întâlnește o epuizare a transmițătorilor din depozitele presinaptice, epuizare indusă de tensiunea afectivă negativă prelungită. Întrucât cantitatea de neurotransmițatori se află în dependență de sistemele centrale de reglare enzimatică, se poate presupune o predispoziție ereditară a depresiilor endogene legată de un defect al acestor enzime, care, în situația de stres, ar genera o carență a neurotransmițătorilor.

S-a mai presupus existența unor amine anormale structural, însă nu s-a descoperit nici o anomalitate structurală, reproductibilă și concludentă a aminelor la depresivi.

Recent, a apărut ipoteza receptorilor ce postulează că depresia este legată de o tulburare în reglarea numărului receptorilor. Se presupune că drogurile antidepressive ar corecta această dereglare, prin creșterea numărului receptorilor.

Studiile biochimice contribuie la îmbogățirea cunoașterii metabolismului enzimelor cerebrale, ceea ce ar permite modularea, prin medicamente, a enzimei responsabile de formarea diverșilor neurotransmițatori. În cazul în care s-ar ști cărei deficiențe enzimatică se datorează o stare depresivă, s-ar reuși să se facă reale progrese spre o terapie etiologică a depresiilor (MANJI et al., 2003).

Categoria catecolaminelor include **dopamina** și **noradrenalina**, în principal. Precursorul dopaminei este L-dopa, iar principalul metabolit este acidul homovanilic (HVA). Dopamina este precursor pentru noradrenalină, al cărei metabolit este 3-metoxi-4-hidroxi fenilglicol (MHPG). În

final, în medulosuprarenală și în unele arii SNC – noradrenalina este metilată la adrenalină.

Rata sintezei catecolaminelor depinde de cantitatea de tirozinhidroxilază, enzimă ce limitează sinteza. Astfel, pentru a avea un efect asupra cantității de catecolamină, este necesară o manipulare semnificativă a acestor enzime. Mecanismul prin care noradrenalina și dopamina sunt preluate din fanta sinaptică și se încheie acțiunea lor asupra receptorilor presupune recaptarea prin membrana presinaptică în citoplasmă și, de aici, în granulele de stocaj. Scindarea enzimatică necesită numeroase enzime, intra- și extracelulare – enzimele majore fiind MAO (monoaminoxidaza) și COMT (catecortometiltransferaza).

În ceea ce privește **serotonina**, precursorul acesteia este aminoacidul esențial triptofan, compus indolic. Concentrațiile de triptofan variază diurn, ceea ce afectează sinteza de serotonină cerebrală. Are loc hidroxilarea la 5-hidroxitriptofan, ultima etapă fiind decarboxilarea la 5-hidroxitriptamină (serotonina). Principalul metabolit al serotoninei este acidul 5-hidroxi-indol-acetic (5-HIAA).

Principala cale de inactivare este recaptarea sinaptică.

Catecolaminele și serotonina au o serie complexă de receptori cu numeroase tipuri și subtipuri. Progresul în acest domeniu al receptorilor este atât de rapid, încât s-au dovedit necesare revizuirii anuale ale nomenclaturii. Creșterea numărului de receptori identificați a deschis posibilitatea sintezei unor medicamente din ce în ce mai specifice, mai ales, pe măsură ce rolul fiziologic al receptorilor este mai bine clasificat.

Referitor la acidul **gama-aminobutiric (GABA)**, se estimează că aproximativ 40% din sinapsele creierului sunt GABA, astfel GABA fiind cel mai răspândit neurotransmițător prezent în SNC.

În privința rolului **acetilcolinei** în patogenia depresiilor, cercetările au evidențiat că antidepresivele care stimulează activitatea acetilcolinergică reduc amploarea manifestărilor maniacale, exacerbează depresia la bolnavii depresivi și induc depresia la persoanele normale timic.

Folosirea tehnicilor biologiei moleculare și geneticii este, fără îndoială, punctul de plecare în trecerea accentului de pe farmacologia clasică biochimică pe studiile moleculare, biologia moleculară având un rol și mai mare în înțelegerea structurii și funcției receptorilor, precum și în sinteza drogurilor cu afinitate la receptor (GRECU et al., 2000).

MODIFICĂRILE NEUROANATOMICE LEZIONALE

Cercetările neurochimice au relevat importanța deosebită a modificărilor neuroanatomice lezionale la nivelul sistemului limbic, al ganglionilor bazali și al hipotalamusului.

S-a descoperit că, în membranele neuronale, există receptori pentru neurotransmițători și neuromodulatori. Aceștia sunt dotați cu o mare plasticitate funcțională, în sensul că prezintă o mare capacitate de adaptare la excesul sau deficitul neurotransmițătorilor, prin modificarea sensibilității și chiar a numărului lor.

Din această perspectivă, cantitatea de monoamine disponibile în circulație ar fi expresia sensibilității și numărului acestor receptori. Astfel, un deficit de noradrenalină ar fi consecința hipersensibilității receptorilor noradrenergici, care ar limita, printr-un mecanism de feed-back, sinteza și eliberarea noradrenalinei. În consecință, boala afectivă ar fi manifestarea clinică a unei perturbări funcționale a receptorilor, în sensul unei disfuncții a sensibilității lor, indusă, eventual genetic (VAWTER et al., 2000).

TULBURĂRILE ENDOCRINE

În primul rând, este important de reținut că unele endocrinopatii suntacompaniate de sindroame depresive; în al doilea rând, perturbarea funcțiilor endocrine din tulburările afective presupune existența unei disfuncții la nivelul hipotalamusului (ce controlează sistemul endocrin) și, în fine, funcțiile și modificările endocrine sunt reglate prin mecanisme hipotalamice, care, la rândul lor, sunt controlate, în parte, de sistemele monoaminice, din care se poate deduce că și modificările endocrine reflectă perturbări ale sistemelor monoaminice.

Se susține ideea existenței unei legături între hormoni și catecolamine, în depresii fiind prezentă o reducere a răspunsului hormonului somatotrop (STH), care ar deregla balanța între trei monoamine cerebrale importante: noradrenalina, serotonina și dopamina.

Cea mai importantă tulburare neuroendocrină întâlnită în depresii este hiperfuncția sistemului hipotalamo-hipofizo-suprarenal.

S-au făcut studii extinse asupra perturbărilor cortizolului, întâlnite atât de frecvent în tulburările depresive. La peste 50% din bolnavii cu depresie medie sau ușoară, se găsește un nivel crescut al cortizolului plasmatic, fără ca pacientul să prezinte manifestări clinice caracteristice producerii în exces. O altă particularitate este dată de alterarea paternului diurn al secreției de cortizol, care rămâne ridicată pe tot parcursul după-amiezii și serii, în timp ce, în condiții normale, aceasta scade.

La pacienții cu episoade depresive majore, a fost semnalată o diminuare a secreției de TSH pe parcursul a 24 h. Diminuarea și aplatizarea răspunsului TSH-ului la administrarea i.v. a hormonului tirotropin-releasing (TRH) ar sugera prezența hipotiroidismului (întâlnită la aproximativ 30% din pacienții cu depresia endogenă), în timp ce majoritatea acestor depresivi au fost găsiți normotiroidieni (KECK și HALSBOER, 2001).

TULBURĂRILE DE BIORITM

În literatura de specialitate, se citează cazuri frecvente de stări dezagreabile cu dificultăți de adaptare și chiar cu decompensări psihice de tip nevrotic sau psihotic după călătorii aeriene la distanțe mari, urmate de decalaje orare importante.

S-a semnalat faptul că o noapte de insomnie indusă de un episod depresiv poate vira afectivitatea bolnavului spre o stare maniacală, sugerând, astfel, rolul important pe care îl joacă cronobiologia în patologia tulburărilor afective. Se pare că oamenii sensibili la anotimpuri, vânt, intemperii, lumină, frecvențe de unde ar avea un material genetic particular. Influența anotimpurilor în depresiile ciclice pare să aibă o legătură cu lungimea progresivă a zilelor în timpul primăverii și a nopților în timpul toamnei.

Se știe că „ceasul circadian” este controlat de proteine și gene și influențat de neurotransmițători, neuromodulatori și neuropeptide. De asemenea, ceasul biologic este influențat, în mod profund, și de factorii naturali externi. Aprofundarea cunoștințelor despre natura cronobiologiei va conduce spre o înțelegere mai bună a cauzelor tulburărilor afective periodice, precum și la introducerea unor „cronoterapii” adecvate (STEINER et al., 1987).

TULBURĂRILE HOMEOSTAZIEI CALCIULUI

Cercetări recente au evidențiat creșterea concentrației ionului de calciu intracelular – moderată în manie și accentuată în depresie. Acest fapt ar furniza o explicație plauzibilă faptului că mulți pacienți traversează o perioadă de hipomanie la ieșirea dintr-o depresie bipolară.

PROCESUL „KINDLING”

Kindling (*to kindle* = a atâța, a aprinde un foc) este procesul prin care stimularea subliminală repetată a unui neuron generează un potențial de acțiune. La nivel de organ, această stimulare duce la o convulsie. În boala bipolară, episoadele dispoziționale repetate sunt considerate a fi răspunzătoare de alterările de durată ale sistemelor neuronale implicate în homeostazia timică, acestea conducând la scăderea pragului biologic al declanșării episodului maladiv.

Modelul „kindling” pare a fi o explicație plauzibilă pentru sensibilizarea observată la bolnavii cu epilepsie și, mai ales, la cei cu tulburare bipolară. Eficiența anticonvulsivantelor, cum sunt stabilizatorii dispoziției și natura periodică a tulburărilor de dispoziție, au dus la ipoteza că tulburările dispoziționale ar putea fi consecința fenomenului de „kindling” în lobii temporali.

În modelul „kindling” al tulburării bipolare, ipoteza este că primul episod maladiv (maniacal sau depresiv) este declanșat de un eveniment de viață stresant. Episoadele ulterioare conduc la modificări biochimice în creier care cresc susceptibilitatea la alți stresori. Procesul de sensibilizare continuă, până când episoadele malade apar spontan, în lipsa stresorilor externi (WALDEN și GRUNZE, 2000).

FACTORII PSIHO-SOCIALI = IPOTEZA PSIHANALITICĂ =

Modelul psihanalitic este realizat printr-un mecanism psihologic derivat din caracterul oral, considerat de psihanaliști ca un factor predispozant la depresie. Distorsiunile afective sau comunicative trăite în mica copilărie, care cunoaște o sensibilitate specială nu numai la influențele parenterale, dar, de asemenea, și la impactul unor evenimente care conduc la separare (decesul mamei, divorț, separare, adopție) contribuie atât la fragilizarea terenului, cât și la predispunerea lui pentru depresii și alte stări psihopatologice.

În acest sens, numai o cercetare anamnestică longitudinală asupra psihotraumelor trăite în fragedă copilărie și adolescență până la instalarea depresiei, precum și a antecedentelor heredocolaterale, cu semnificațiile lor psihopatologice, ne vor putea orienta atât asupra structurii psihice a bolnavului, cât și asupra rolului jucat de evenimentele psihotraumatizante.

= IPOTEZA COGNITIVĂ =

Pornind de la faptul că majoritatea psihiatrilor considerau că ideile delirante micromanice ar fi determinate, în mod secundar, de tulburările de dispoziție, BECK (1967) a presupus că aceste fenomene ar putea fi de sorginte inversă. Astfel spus, „cognițiile depresive” ar constitui prima treaptă sau chiar elementul esențial al instalării și dezvoltării episoadelor depresive.

Perspectivile negativ-întunecate ce stau la baza cogniției depresive se dezvoltă pe parcursul proceselor de socializare, fiind acompaniate de situații adverse care se pot transforma în modalități relativ stabile de percepere și apreciere a stimulilor.

În general, în depresogeneză se susține existența unui proces autoîntreținut prin reactivarea structurilor cognitive, în care procesele cognitive se conectează cu procesele dispoziționale influențându-se reciproc (BECK et al., 1983).

Neajutorarea învățată este o teorie care atribuie depresia incapacității persoanei de a controla evenimentele. Teoria derivă din observațiile asupra comportamentului animalelor cărora li s-au aplicat experimental șocuri electrice randomizate și inevitabile.

= EVENIMENTELE DE VIAȚĂ STRESANTE =

Noțiunile de psihotraume, evenimente stresante sau traumatice sunt utilizate atât de frecvent, încât au devenit acte de certitudine în explicarea unor tulburări fizice și psihice. Noțiunile de mai sus intervin în psihopatologie ca un corolar necesar al secvențelor cronologice dintre evenimentele de viață stresante și apariția tulburărilor, în funcție de care se poate stabili frecvența legăturilor cauză-efect.

Numeroase studii evidențiază, în mod obiectiv, existența legăturilor de cauzalitate între evenimentele de viață stresante și episoadele dispoziționale.

Relația dintre depresie și elementele de viață stresante nu se produce la întâmplare, ci este legată de schimbări biologice și de modificările mediului sau ale ambelor, ceea ce face ca abordările biologice și psihosociale să fie complementare.

Pierderea unui părinte înaintea vârstei de 11 ani este evenimentul de viață cel mai adesea asociat cu dezvoltarea ulterioară a depresiei.

Studiile multifactoriale asupra impactului posibil pe care îl au evenimentele de viață stresante la instalarea unei depresii au demonstrat că, în dezvoltarea acesteia, un rol important îl joacă structura personalității, structură care modelează atât receptarea, cât și reacția la evenimentele stresante.

Finalmente, evenimentele de viață stresante care aduc odată cu ele schimbări în modul de viață, pot fi considerate, în multe privințe, ca fiind factori de risc ambientali în declanșarea și întreținerea tulburărilor afective.

Evenimentele de viață stresante acționează atât prin accentuarea vulnerabilității personalității, cât și prin deteriorarea homeostaziei dispoziționale; totodată, rezonanța trăirilor depresive depinde și de structura personalității individului (GRECU et al., 2003).

Intervenția evenimentelor de viață stresante în depresogeneză este explicată prin două mecanisme – psihogen și biochimic, a căror interferență reprezintă nivele diferite de desfășurare ale aceluiași tablou depresiv.

CONCLUZII

În concepția etiopatogenetică tradițională asupra cauzelor tulburărilor psihice, rolul factorilor exogeni, amplu investit în prima jumătate a secolului XX (odată cu dezvoltarea psihanalizei și, apoi, a psihologiei sociale), a înregistrat, treptat, un proces de dezinvestire, de tot mai slabă considerare, în favoarea acreditării factorilor genetici și biochimici. Conform datelor actuale, bolile afective majore, spre deosebire de alte psihoze, acreditează, în mai mare măsură, etiologia biochimică și genetică, deși nu sunt lipsite de o explicație psihologică. Dacă această convingere ne-o conferă observația, nu ignorăm evidența, respectiv contribuția factorilor psihosociogenetici și a situațiilor psihotraumatizante, pe care o aduce informația.

De asemenea, orientarea clinică tradițională asupra etiologiei bolilor afective a promovat concepția încă actuală, conform căreia factorii denumiți „endogeni” sunt responsabili de apariția psihozelor, iar factorii „exogeni” au un rol esențial în apariția nevrozelor. Această aserțiune, bazată, în primul rând, pe observația empirică și mai puțin pe cercetarea științifică cu privire la etiologie, a avut ecouri în nomenclatură și taxonomie, impunând conceptele de boli endogene (sinonime cu psihozele) și boli exogene (sinonime cu nevrozele). Studiile ulterioare au reliefat caracterul reducionista și scolastic al acestei dihotomii, argumentând importanța factorilor psihogeni (exogeni) în apariția și evoluția psihozelor și a elementelor structurale și genetice (endogene) în apariția și evoluția nevrozelor.

Datele actuale asupra caracterului ereditar al tulburărilor bipolare pot fi eșalonate pe un larg evantai de validitate și fiabilitate: de la certitudine, în care factorului genetic i se conferă un rol esențial sau chiar exclusivitatea, până la îndoială sau respingere, întrucât datele respective nu sunt, în mod constant, confirmate și replicate.

Noile cunoștințe din domeniul clinic, genetic și terapeutic, care au revoluționat concepțiile asupra bolilor dispoziționale sunt, actualmente, completate cu noi date de ordin etiologic, datorate, în special, biochimiei și biologiei moleculare, susceptibile să așeze psihiatria alături de domeniile medicale acreditate cu cele mai mari realizări științifice. Pe de altă parte, această „bază biologică” nu trebuie apreciată în mod reducionista, limitând-o, în mod exclusiv, la perturbările biochimice și biomoleculare, așa cum se considera în ultimele decenii, când natura biochimică era redusă la ipoteza catecolaminică.

În prezent, se impune tot mai mult concepția că nivelul superior de funcționare al acestor sisteme biochimice și biomoleculare generale trebuie integrat în planul fenomenelor psihice și sociale, spre a evita reducerea fenomenologiei acestora la un model biologic aleator.

BIBLIOGRAFIE:

1. Beck, A.T.: *Depression: clinical, experimental and theoretical aspects*. Harper & Row, New York, 1967.
2. Beck, A.T., Epstein, N., Harrison, R.: *Cognition attitudes and personality dimensions in depression*. Brit. J. Cognitive Psychotherapy, 1983; 1: 1-16.
3. Grecu, G., Gabos Grecu, I., Gabos Grecu, M.: *Depresia: aspecte istorice, etiopatogenetice, clinice și terapeuticoprofilactice*. Editura Ardealul, Tg. Mureș, 2000 (pp. 133-197).
4. Grecu, G.: *Corelații între evenimentele de viață stresante și tulburările depresive*. Casa de Editură Mureș, Tg. Mureș, 2003 (pp. 51-67).
5. Keck, M.E., Halsboer, F.: *Hyperactivity of CRH neuronal circuits as a target for therapeutic interventions in affective disorders*. Peptides. 2001; 22: 835-844.
6. Manji, H.K., Quiroz, I.A., Payne, J.L., et al.: *The underlying neurobiology of bipolar disorder*. World Psychiatry, 2003; 2: 136-154.
7. Predescu, V.: *Psihiatrie*, vol. II, Editura Medicală, București, 1998 (pp. 34-96).
8. Steiner, M., Ewrtiuk, E., Serggie, J.: *Disregulation of neuroendocrine crosswords: depression, circadian rhythms and the retina: a hypothesis*. Drog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry, 1987; 11: 267-278.
9. Vawter, M.P., Freed, W.J., Kleinman, J.E.: *Neuropathology of bipolar disorder*. Biol. Psychiatry 2000; 48: 486-504.
10. Walden, J., Grunze, H.: *Bipolar Affective Disorder. Etiology and Treatment*. Georg Thieme verlag, Stuttgart – New York, 2000 (pp. 34-35).