
REZUMAT TEZĂ DE DOCTORAT

Evaluarea riscului suicidar în tulburarea afectivă bipolară

Doctorand: **Ana Giurgiuca**

Conducător de doctorat: **Prof. Dr. Doina Cozman**

Conducător de doctorat: **Prof. Dr. Dan Prelipceanu**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

INTRODUCERE	13
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	15
1. Tulburarea afectivă bipolară	17
1.1. Istoricul conceptului de tulburare afectivă bipolară	17
1.2. Epidemiologia tulburării afective bipolare	18
1.3. Etiologia tulburării afective bipolare	18
1.3.1 Genetică	18
1.3.2. Neurobiologie	19
1.4. Diagnosticul tulburării afective bipolare	20
1.4.1 Criterii de diagnostic DSM IV-TR	21
1.4.2. Criterii de diagnostic CIM-10	23
1.4.3. Spectrul bipolar și abordarea dimensională în tulburarea afectivă bipolară	23
1.5. Tratamentul tulburării afective bipolare	24
1.5.1. Tratamentul farmacologic	25
1.5.2. Tratamentul nonfarmacologic	28
2. Factori asociați comportamentului suicidar în tulburarea afectivă bipolară	29
2.1. Factori socio-demografici	31
2.2. Caracteristici psihopatologice	31
2.3. Corelații genetice și neurobiologice	33
2.3.1. Genetică	33
2.3.2. Neurobiologie	34
3. Modele integrative ale comportamentului suicidar	35
3.1 Modelul sociologic	35
3.2 Modele psihodinamice	35
3.3 Modele fenomenologice	36
3.4 Modele cognitive	37
3.5 Modele diateză-stres	39
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	41
1. Ipoteza de lucru/obiective	43
2. Studiul 1. Evaluarea ideății și comportamentului suicidar la pacienții cu tulburare afectivă bipolară de tip I	45
2.1. Introducere	45
2.2. Ipoteza de lucru/obiective	47
2.3. Material și metodă	47
2.4. Rezultate	50
2.5. Discuții	66
3. Studiul 2 - Serotonina plachetară ca biomarker în evaluarea comportamentului suicidar la pacienții cu tulburare afectivă bipolară de tip I	71
3.1. Introducere	71
3.2. Ipoteza de lucru/obiective	72
3.3. Material și metodă	72
3.4. Rezultate	75
3.5. Discuții	78

4. Studiu 3 - Sistemul de activare comportamentală ca instrument pentru evaluarea stadializării clinice la pacienții cu tulburare afectivă bipolară	81
4.1. Introducere	81
4.2. Ipoteza de lucru/obiective	83
4.3. Material și metodă	83
4.4. Rezultate	84
4.5. Discuții	88
4.6. Concluzii	89
5. Concluzii generale	91
6. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	93
REFERINȚE	95
ANEXE	111

CUVINTE CHEIE

Tulburarea afectivă bipolară, stadializare clinică în tulburarea afectivă bipolară, sistemul comportamental de activare și inhibiție (bis/bas), suicid, risc suicidar, idee suicidară, tentative de suicid, neurobiologia suicidului, serotonină plachetară, cortizol salivar, colesterol

INTRODUCERE

Această lucrare își propune să studieze datele existente la momentul actual în literatura internațională de specialitate în ceea ce privește suicidul în tulburarea afectivă bipolară de tip I și să aducă o contribuție originală prin rezultatele obținute din evaluări clinico-psiho-logice, cuantificarea markerilor neurobiologici și integrarea acestora în constructul de vulnerabilitate-stres, specific fenotipului suicidar în TAB.

CONTRIBUȚII PERSONALE

Ipoteza de lucru/obiective

Strategiile eficiente de prevenție a suicidului pornesc de la identificarea factorilor de risc suicidar relevanți contextului și implementarea unor intervenții adecvate pentru înlăturarea lor. Investigarea ideății și comportamentului suicidar într-un eșantion de participanți cu TAB de tip I își propune să identifice factori predictivi specifici ai suicidului în TAB I prin evaluarea individuală și în dinamică a caracteristicilor psiho-sociale, psihopatologice și neurobiologice.

În acest context evaluarea riscului suicidar la TAB I prin investigarea factorilor de risc psihosociale și neurobiologici se preconizează că va arăta diferențe între un lot martor, cu participanți indemni de orice tulburare psihică comparativ cu un lot TAB I cu intensități diferite ale ideății și comportamentului suicidar.

TAB I este o afecțiune heterogenă. Datorită gamei foarte variate de prezentări și evoluții ale manifestărilor din spectrul bipolar, stadializarea clinică contribuie în mare măsură la validitatea prognosticului în TAB I. Depistarea în stadiul preclinic a unor markeri de schimbare a poziției pe continuumul psihopatologic al spectrului bipolar, este necesară pentru evaluarea potențialului de recurențe sau recăderi și de stabilirea unor strategii specifice de intervenție terapeutică. Sistemul de activare comportamentală este propus în studii recente ca indicator relevant pentru evaluarea încărcării alostatice în TAB.

În acest context, evaluarea markerilor preclini în TAB I se preconizează că va raporta scoruri diferite ale sistemului de activare comportamentală prin compararea eșantionului cu TAB I în funcție de polaritatea episoadelor afective curente și anterioare. Scopul acestui studiu a fost acela de a cerceta rolurile nivelelor BAS total, BAS Drive, Fun Seeking și Reward Responsiveness într-un eșantion de pacienți care suferă de tulburare bipolară de tip I comparativ cu un grup de control.

Metodologie

Lotul de studiu a fost compus din 126 de participanți, cu vârste cuprinse între 25 și 65 de ani, recrutați pe o perioadă de opt luni, în cadrul Spitalului Clinic de Psihiatrie „Prof. Dr. Al. Obregia”. Lotul a fost format din 75 de subiecți cu TAB de tip I și 51 de martori, indemni de orice tulburare psihică diagnosticată. Datele clinice și socio-demografice au fost obținute prin administrarea M.I.N.I. 6.0 și a unui chestionar semi-structurat. Evaluarea clinică a gândurilor și comportamentului suicidar s-a realizat prin utilizarea versiunii în limba română a Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS, Baseline Version 1/14/09). Evaluarea clinică a sistemului de inhibiție (BIS) și activare comportamentală (BAS) a fost efectuată utilizând scala de autoevaluare BIS/BAS. Evaluarea impulsivității a fost realizată cu ajutorul scalei Barratt Impulsiveness Scale 11 (BIS 11). Evaluările clinice s-au efectuat o singură dată, pentru fiecare participant, pe durata unui interval de trei zile. Cortizolul salivar a fost

determinat prin tehnica ELISA (Euroimmunkit – Medizinische Labordiagnostika AG, Germania). Probele de salivă au fost obținute de la subiecți utilizând sistemul de colectare cortisol Salivette (Sarstedt AG & Co, Germany), conform indicațiilor producătorului și au fost păstrate la 2-8°C (maxim 14 zile) înainte de procesare. Colesterolul total a fost determinat pe Analizorul automat Konelab 60i prin metoda de determinare fotocolorimetrică. Serotonina plachetară a fost măsurată prin tehnica ELISA (IVD kit – LDN GmbH, Germania, sensibilitate de 6.2 ng/ml) urmând protocolul producătorului. Conținutul de serotonină din plachete s-a raportat la 10⁹ plachete. Probele de sânge au fost recoltate ajeun, la ora 8:00, prin puncție venoasă, folosind sistemul de colectare S-Monovette Serum Sterile 4,9ml (Sarstedt AG & Co, Germany) pentru determinarea colesterolului și în vacuete conținând coagulant tip EDTA pentru determinarea serotoninei plachetare. Analiza probelor biologice a fost efectuată în cadrul Departamentului de Cercetare al Institutului Național de Endocrinologie "C.I. Parhon" din București. Pentru analiza statistică, s-a utilizat IBM SPSS Statistics, Versiunea 22.0. Pentru evidențierea diferențelor între grupuri în ceea ce privește variabilele calitative au fost utilizate testul χ^2 și Fisher exact, după caz, iar pentru evidențierea diferențelor între grupuri în ceea ce privește variabilele cantitative a fost utilizat testul ANOVA cu teste post hoc Tamhane sau testul Kruskal Wallis, după caz. Testarea omogenității varianțelor a fost efectuată utilizând testul Levene, iar testarea distribuției normale utilizând testul Kolmogorov-Smirnov.

Rezultate și discuții

Studiul 1. Evaluarea ideății și comportamentului suicidar la pacienții cu tulburare afectivă bipolară de tip I

Prin evaluarea ideății (IS) și comportamentului suicidar (TS) într-un eșantion de pacienți cu tulburare afectivă bipolară de tip I comparativ cu un grup martor am identificat factori de risc socio-demografici, clinici și neurobiologici care sugerează specificitatea fenomenologiei suicidare la această categorie de pacienți.

Rezultatele studiului prezent confirmă asocierea sexului feminin în TAB cu o rată crescută a tentativelor de suicid. În ceea ce privește vârsta medie a participanților în lotul studiat, putem observa o valoare semnificativ crescută a acesteia la pacienții cu TAB I cu ideăție suicidară ($38,89 \pm 11,64$ vs $48,42 \pm 11,89$) și un trend de scădere a acesteia la cei cu comportament suicidar în antecedente ($44,1 \pm 9,48$). Acest rezultat, chiar dacă reprezintă diferențe fără semnificație statistică, susține ipoteza prezentă în literatură conform căreia pacienții cu tentative de suicid sunt mai tineri comparativ cu cei care nu prezintă un astfel de istoric. Mai mult, studiul de față relevă că în lotul pacienților cu TAB I care au prezentat tentative de suicid în antecedente predomină studiile liceale, această categorie de școlarizare reprezentând cel mai scăzut nivel de pregătire comparativ cu celelalte loturi. De asemenea, la pacienții care au raportat ideăție sau comportament suicidar în istoricul personal este mai frecventă lipsa relației de cuplu/căsătorie. Aceste date sunt similare cu rezultatele raportate în literatura de specialitate, ce susțin frecvența semnificativ mai ridicată a comportamentului suicidar la persoane neangrenate într-o relație de cuplu. Datele studiului relevă că, în populația

cercetată, riscul apariției comportamentului suicidar în TAB I este cu atât mai ridicat cu cât debutul TAB este mai precoce și evoluția bolii este mai îndelungată. În plus, probabilitatea de apariție a comportamentului suicidar este direct proporțională cu frecvența episoadelor mixte și invers proporțională cu frecvența episoadelor maniacale. Se observă, de asemenea, o relație direct proporțională între frecvența episoadelor depresive și probabilitatea de apariție a ideății și comportamentului suicidar la participanții incluși în cercetarea de față, însă această relație nu atinge pragul de semnificație statistic în studiul prezent. Aceste date sunt similare cu cele din literatura de specialitate referitoare la factorii de risc clinici ai TAB asociați cu riscul suicidar⁴. De asemenea, durata totală crescută de evoluție a TAB este citată în literatură ca factor ce crește frecvența comportamentelor suicidare⁴. Datele din literatură susțin de asemenea că tipul și numărul numărului de episoade afective, de depresie, manie sau mixte, sunt factori importanți ce influențează frecvența comportamentului suicidar la persoanele cu TAB.

Evaluarea impulsivității arată o diferență semnificativă a scorului total pe scala BIS 11 între lotul de martori și pacienții TAB cu ideăție suicidară incluși în cercetarea de față. Dintre cele 3 componente principale ale impulsivității, cea atențională este semnificativ crescută la TAB cu ideăție suicidară comparativ cu lotul martor. În schimb, impulsivitatea motorie are valori semnificativ mai ridicate atât în lotul de TAB cu ideăție suicidară, comparativ cu martorii, cât și în cel de TAB fără ideăție suicidară, comparativ cu martorii. Aceste date originale bazate pe evaluarea impulsivității unei populații clinice românești indică faptul că impulsivitatea la pacientul cu TAB se reflectă preponderent în componenta motorie, de trecere impulsivă la acțiune, iar riscul suicidar în TAB ține mai mult de componenta atențională a impulsivității, care împiedică focalizarea atenției pe un anumit stimul o perioadă de timp suficientă pentru a-l procesa adecvat în cadrul sistemelor cognitive. Evaluarea sistemelor de activare (BAS) și inhibiție comportamentală (BIS) au relevat scorurile totale cele mai crescute la lotul de pacienți TAB I fără ideăție suicidară în antecedente. Valorile BAS totale au fost semnificativ mai scăzute la martori față de pacienții TAB I cu sau fără ideăție suicidară, iar valorile BIS au fost crescute semnificativ doar la lotul de TAB I cu IS comparativ cu martorii. În cadrul grupului de pacienți cu TAB, scorurile totale ale sistemului de activare comportamentală (BAS) nu au arătat diferențe semnificative între cele trei loturi ($p > 0.05$). Pe de altă parte, evaluarea sistemului de inhibiție comportamentală (BIS) a relevat scorurile cele mai crescute la lotul de pacienți TAB I cu comportament suicidar în antecedente. Valorile BIS au fost semnificativ mai scăzute la lotul de pacienți cu TAB I fără ideăție suicidară comparativ cu cei cu ideăție ($p = 0.033$) sau comportament suicidar ($p = 0.015$). Cercetările actuale axate pe evaluarea impulsivității asociază acest indicator clinic cu riscul suicidar ridicat într-o paletă mai largă de tulburări psihice, inclusiv în TAB. Astfel, diverși autori citează asocierea impulsivității cu moartea prin sinucidere, tentativele suicidare și intenția suicidară.

Studiul de față a arătat cele mai crescute niveluri ale colesterolului total la loturile de pacienți TAB I cu ideăție și comportament suicidar, acești participanți având valori semnificativ mai crescute decât lotul de pacienți cu TAB I fără ideăție sau

tentative de suicid în antecedente ($p = 0.020$; $p = 0.039$). Rezultatele prezentului studiu nu confirmă datele din literatură conform cărora nivelurile scăzute ale colesterolului, trigliceridelor și acidului arahidonic au fost asociate, în anumite studii la pacienți TAB, cu istoricul de tentative de suicid. Studiul nostru a arătat creșteri semnificative ale valorilor cortizolului salivar vesperal la pacienții cu TAB I fără ideeție suicidală comparativ cu cei care au prezentat gânduri suicidare în antecedente și cu lotul martor ($p < 0.01$). Nu s-au înregistrat valori semnificativ diferite ale cortizolului salivar vesperal în funcție de prezența comportamentului suicidal. Rezultatele prezente pot sugera o reactivitate crescută la stres a pacienților care manifestă ideeție suicidală dintre pacienții cu TAB I.

Prezența istoricului familial de tentativă de suicid, precum și a evenimentelor stresante de viață, înainte sau după vârsta de 10 ani, arată o creștere progresivă o dată cu apariția TAB și a ideeției suicidare în populația studiată. Frecvența acestor evenimente stresante în antecedentele personale sau familiale este semnificativ mai mare la participanții cu TAB I față de martori. Participanții cu TAB I care au declarat prezența ideeției suicidare în antecedente, însă, nu raportează o frecvență semnificativ mai mare a acestor evenimente în comparație cu cei cu TAB fără ideeție suicidală. Mai mult, nu au fost înregistrate diferențe semnificative statistic în ceea ce privește istoricul familial de suicid între cele trei loturi de participanți cu TAB I (fără IS, cu IS, respectiv cu CS și/sau IS). În studiul nostru, observăm totuși că frecvența acestui eveniment este ușor mai ridicată în antecedentele pacienților TAB I cu ideeție și comportament suicidal, chiar dacă nu atinge un prag semnificativ statistic. Aceste date vin să confirme ipoteza conform căreia stresul, dificultățile în copilărie și prezența psihopatologiei în mediul familial sunt asociate cu funcționarea deficitară a axei HPA. Dovezile din cercetare sugerează că abuzul și adversitățile în copilărie sunt corelate pozitiv cu tentativele de suicid în TAB. Unele studii subliniază că un mediu familial suportiv poate contribui la ajustarea dezechilibrului dintre adversitățile din copilărie și funcționarea neuroendocrină. Pe de altă parte, există dovezi semnificative care demonstrează legătura dintre istoricul familial de suicid și tentativele de suicid în antecedente la pacienții cu TAB. Efectul acestui factor de risc pentru comportamentul suicidal pare să se cumuleze cu impactul istoricului de abuz în copilărie. Prezența acestor doi factori de risc a fost asociată cu apariția la o vârstă timpurie a primei tentative de suicid, respectiv cu un număr crescut de tentative pe parcursul vieții.

Studiul 2 - Serotonina plachetară ca biomarker în evaluarea comportamentului suicidal la pacienții cu tulburare afectivă bipolară de tip I

În prezent nu există date în literatură care să raporteze evaluarea riscului suicidal la pacienții bipolari prin măsurarea concentrației de serotonină plachetară (5-HT) plasmatică. Rezultatele studiului de față arată că pacienții TAB I cu istoric de tentative de suicid au prezentat nivele mai scăzute de 5-HT plachetar comparativ cu pacienții fără tentative. Alte studii au raportat rezultate similare în cazul depresiei, schizofreniei, tulburării schizoafective sau tulburării de stres post-traumatic.

De asemenea, cercetarea prezentă a identificat nivele semnificativ scăzute ale serotoninei plachetare la pacienții cu letalitate crescută a tentativelor de suicid

comparativ cu cei cu o letalitate scăzută a tentativelor de suicid. Acest rezultat confirmă studiile care reflectă o activitate serotonergică alterată a plachetelor la persoanele cu letalitate crescută a tentativelor de suicid.

Lipsa diferențelor în ceea ce privește caracteristicile socio-demografice (vârsta, sexul, statusul marital, ocupația) între pacienții cu letalitate scăzută/ridicăată și cei fără tentative de suicid evidențiază relevanța rezultatelor noastre cu privire la criteriile de asemănare ale eșantionului.

Studiul prezent raportează la pacienții cu TAB I și istoric suicidar un număr total mai mare de episoadele afective și depresive pe parcursul vieții, în comparație cu persoanele care nu au avut niciodată tentative de suicid.

Câteva limitări ale acestui studiu trebuie luate în considerare. În primul rând, evaluările clinice și biologice s-au realizat o singură dată, astfel datele longitudinale ale tentativelor reușite nu sunt disponibile. În al doilea rând, dimensiunea eșantionului a fost prea mică pentru a testa adecvat episoadele psihopatologice de TAB I și diferitele efecte ale tratamentului medicamentos asupra nivelului de 5-HT plachetar.

Studiu 3 - Sistemul de activare comportamentală ca instrument pentru evaluarea stadializării clinice la pacienții cu tulburare afectivă bipolară

În studiul prezent am identificat valori medii semnificativ mai mari ale punctajelor BAS pentru participanții care suferă de TAB I comparativ cu grupul de control. Alte studii au raportat de asemenea aspecte similare care indică o sensibilitate BAS mai ridicată la persoanele cu tulburare afectivă bipolară comparativ cu grupul de control. Cu toate acestea, rezultatele noastre trebuie interpretate cu prudență, luând în considerare un context mai larg. În primul rând, trebuie avut în vedere faptul că subgrupul „manie/hipomanie” a fost cel mai bine reprezentat în eșantionul nostru și astfel ar fi putut avea o influență asupra rezultatelor. În al doilea rând, atunci când se iau în considerare diferite subgrupuri clinice în conformitate cu starea afectivă la admiterea în studiu și comparându-le cu grupul de control format din indivizi sănătoși, datele noastre au indicat valori medii mai crescute ale punctajelor BAS doar pentru subgrupul „manie/hipomanie”. Astfel, valorile medii ale BAS au fost semnificativ mai ridicate doar pentru subgrupul „manie/hipomanie”, atunci când se compară indivizii în remisie cu cei care suferă de episoade depresive sau maniacale, precum și atunci când se compară subgrupul „manie/hipomanie” cu subgrupul „depresie”. Din punct de vedere clinic, asocierea dintre episoadele de manie și valorile ridicate ale scorurilor de autoevaluare BAS nu are o importanță crescută în stadializarea TAB I. Studiul nostru nu a indicat o creștere semnificativă a valorilor subcomponentelor BAS nici când a fost comparat grupul de control format din indivizi sănătoși cu subgrupurile „remisie” sau „depresie”, nici când s-au făcut comparații între subgrupurile „remisie” sau „depresie”, și astfel nu se susține ipoteza conform căreia o sensibilitate BAS mai ridicată poate fi independentă de episoadele afective din cadrul bolii. Cu toate acestea, studiile care stabilesc cu claritate o asociere între hipersensibilitatea BAS și TAB, fie includ eșantioane mai mari de pacienți eutimici, fie implică concepte longitudinale, ambele fiind indisponibile în cercetarea noastră.

Concluzii generale

Prin evaluarea ideateiei și comportamentului suicidar într-un lot de pacienți cu TAB I studiu prezent a raportat următoarele rezultate asociate factorilor demografici, psiho-sociali, clinici și neurobiologici:

- Dintre pacienții cu TAB I, 69,3 % prezintă ideateie suicidară și 40% comportament suicidar, pe parcursul vieții.
- Numărul subiecților cu TAB I care raportează prezența ideateiei suicidare în antecedente este semnificativ mai crescut comparativ cu cel al lotului de control.
- Pacienții cu TAB I înregistrează intensități semnificativ mai severe ale ideateiei suicidare comparativ cu lotul martor.
- Debutul precoce și evoluția mai îndelungată a afecțiunii crește semnificativ riscul de apariție al comportamentelor suicidare în TAB I la populația studiată, probabilitatea de apariție a comportamentului suicidar fiind direct proporțională cu frecvența episoadelor mixte și invers proporțională cu frecvența episoadelor maniacale.
- O frecvență crescută a numărului total de episoade cât și a numărului de episoade depresive pe parcursul vieții este asociată cu prezența tentativelor de suicid în antecedente, la pacienții cu TAB I.
- Atât impulsivitatea atențională crescută în combinație cu impulsivitatea motorie, cât și un nivel ridicat de inhibiție comportamentală se asociază semnificativ cu probabilitatea ridicată de ideateie suicidară la participanții cu TAB I.
- Valorile sistemului de inhibiție comportamentală (BIS) sunt semnificativ mai crescute la lotul de pacienți cu TAB I cu ideateie suicidară comparativ cu cei fără ideateie sau cu lotul martor. Chiar dacă nu au atins pragul de semnificație statistic, participanții cu TAB și cu comportament suicidar în antecedente au înregistrat cele mai crescute valori medii ale scorului BIS.
- Indicatorii sociodemografici asociați semnificativ cu o frecvență mai ridicată a comportamentelor suicidare non-fatale în TAB sunt sexul feminin și vârsta tânără.
- Pacienții cu TAB fără ideateie suicidară au înregistrat valori semnificativ crescute ale cortizolului salivar vespéral atât comparativ cu lotul martor cât și cu lotul de pacienți cu TAB care au declarat prezența ideateiei suicidare pe parcursul vieții.
- Nivelul scăzut de serotonină plachetară a fost asociat semnificativ cu tentativele concrete de suicid la pacienții cu TAB I comparativ cu pacienții care nu au istoric de comportament suicidar.
- Concentrațiile scăzute de serotonină plachetară au fost asociate semnificativ în lotul cu TAB I cu letalitatea crescută a tentativei de suicid.
- Prezența antecedentelor familiale de comportament suicidar și a antecedentelor personale de evenimente stresante de viață în copilărie se asociază, chiar dacă nu semnificativ, cu o frecvență crescută a comportamentelor suicidare în TAB I.

Prin evaluarea markerilor preclinici într-un eșantion cu TAB I comparativ cu un grup martor, prezentul studiu a evidențiat următoarele scoruri ale sistemului comportamental de activare (BAS):

- Subiecții cu TAB I au înregistrat scoruri semnificativ crescute ale BAS total cât și subscalelor BAS drive, BAS reward responsiveness și BAS fun seeking comparativ cu lotul martor.
- În lotul de pacienți cu TAB I scorurile ridicate ale BAS total cât și ale subscalelor BAS drive, BAS reward responsiveness și BAS fun seeking sunt asociate semnificativ și exclusiv cu polaritatea maniacală a episodului prezent.
- În lotul de pacienți cu TAB I scorurile BAS drive și BAS reward responsiveness au fost direct corelate cu un număr mai ridicat al episoadelor anterioare de manie, în timp ce punctajele ridicate ale BAS fun seeking au fost indirect corelate cu numărul de episoade anterioare de depresie.

PhD Thesis Summary

The assessment of suicide risk in bipolar disorder

PhD Candidate: **Ana Giurgiuca**

PhD Supervisor: **Prof. Dr. Doina Cozman**

PhD Supervisor: **Prof. Dr. Dan Prelipceanu**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

Table of contents

INTRODUCTION	13
CURRENT STAGE OF KNOWLEDGE	15
1. Bipolar affective disorder	17
1.1. History of the bipolar affective disorder concept	17
1.2. Epidemiology of the bipolar affective disorder	18
1.3. Etiology of the bipolar affective disorder	18
1.3.1 Genetics	18
1.3.2. Neurobiology	19
1.4. Diagnosis of the bipolar affective disorder	20
1.4.1 DSM IV-TR Diagnosis criteria	21
1.4.2. ICD-10 Diagnosis criteria	23
1.4.3. Bipolar spectrum and dimensional approach of bipolar affective disorder	23
1.5. Treatment of the bipolar affective disorder	24
1.5.1. Pharmacological treatment	25
1.5.2. Non – pharmacological treatment	28
2. Risk factors associated with suicidal risk in bipolar affective disorder	29
2. 1. Social and demographic factors	31
2. 2. Psychopathological features	31
2. 3. Genetic and neurobiological correlates	33
2.3.1. Genetics	33
2.3.2. Neurobiology	34
3. Integrative models of suicidal behavior	35
3.1 Sociological model	35
3.2 Psychodynamic models	35
3.3 Phenomenological models	36
3.4 Cognitive models	37
3.5 Diathesis – stress models	39
PERSONAL CONTRIBUTION	41
1. Research hypothesis/objectives	43
2. Study 1. Assessment of suicidal ideation and behavior in patients with type I bipolar affective disorder	45
2.1. Introduction	45
2.2. Research hypothesis/objectives	47
2.3. Means and method	47
2.4. Results	50
2.5. Discussions	66
3. Study 2 – Platelet serotonin as biomarker in the assessment of suicidal behavior of patients with type I bipolar affective disorder	71
3.1. Introduction	71
3.2. Research hypothesis/objectives	72
3.3. Means and method	72
3.4. Results	75
3.5. Discussions	78
4. Study 3 – The behavior activation system as assessment tool for clinical staging of patients with bipolar affective disorder	81

4.1. Introduction	81
4.2. Research hypothesis/objectives	83
4.3. Means and method	83
4.4. Results	84
4.5. Discussions	88
4.6. Conclusions	89
5. General conclusions	91
6. Originality and innovative contributions of the thesis	93
REFERENCES	95
ANNEXES	111

KEY WORDS

Bipolar disorder, clinical staging in bipolar disorder (BPD), behavioral approach system, behavioral inhibition system, suicide, suicide risk, suicide thoughts, suicidal behavior, neurobiology of suicide, platelet serotonin, salivary cortisol, cholesterol.

INTRODUCTION

This paper aims to study the current international scientific literature regarding suicide in bipolar disorder type I and to bring an original contribution to the field by presenting research data regarding psychological assessment methods and neurobiological markers that might be integrated in the stress diathesis model and thus weigh in to the ongoing efforts of defining a suicidal endophenotype in bipolar disorder.

PERSONAL CONTRIBUTION

Hypothesis/Objectives

Successful suicide prevention strategies start from identifying context relevant suicide risk factors and implementing adequate interventions for removing those barriers. This study aims to identify, individually and dynamically, psycho-social, psycho-pathological and neurobiological suicide risk factors by assessing suicide thoughts and suicidal behavior in a BPD I sample. We hypothesize that our data will show significant variations in socio-demographical, clinical and neurobiological suicide risk factors when testing between different suicidal behavior intensity groups in the BPD I sample and comparing the results between the BPD I and a control group.

BPD is a heterogeneous disorder. Due to the wide variety of illness presentation and progression of the bipolar spectrum disorders, clinical staging, alongside conventional diagnostic models, greatly contributes to the prognostic validity in BPD. A staging model in BPD would be useful in order to specify where an individual is positioned on the continuum from ‘at risk’ but asymptomatic to ‘end-stage’ illness and to provide the necessary information to the clinician for selecting stage-specific strategies for treatment. Several

research groups propose the dysregulation of the behavioral approach system (BAS) as a relevant marker for assessing the allostatic load of disease progression in BPD. We hypothesize that our data will show significant variations of the behavioral approach system when comparing within the BPD I sample in respect to the polarity of current and past episodes. Moreover, this research study aims to further explore the roles of self-reported BAS Drive, Fun Seeking and Reward Responsiveness levels in a sample of Romanian bipolar I disorder patients compared to a control group.

Methodology

The sample was comprised of 126 participants, aged between 25 and 65, who were recruited from the 'Prof. Dr. Al. Obregia' Clinical Psychiatric Hospital, during an eight-month period. The participants included in this research consisted in 75 individuals with BPD I and 51 controls, with no psychiatric diagnosis. Clinical and socio-demographical data was obtained by administering the Romanian version of the MINI International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I. 6.0) and a socio-demographical and clinical data semi-structured questionnaire, developed and used specifically for this research. The clinical assessment of suicide thoughts and behavior was performed using the Romanian version of Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS, Baseline Version 1/14/09). The clinical assessment of the behavioral approach system (BAS) was performed using the BAS items of the BIS/BAS self-report scale. The clinical assessment of impulsivity was performed by administering Barratt Impulsiveness Scale 11 (BIS 11). Clinical assessments were performed just once, for each subject, during a three-day interval. Salivary cortisol was determined with ELISA technique (Euroimmunkit – Medizinische Labordiagnostika AG, Germany). Saliva samples were collected by using Cortisol Salivette system (Sarstedt AG & Co, Germany), as instructed by the producer, and were stored at 2-8°C (not more than 14 zile) before processing. Cholesterol was determined by photo-colorimetric method, using Konelab 60i analyzer. Platelet serotonin was measured by ELISA technique (IVD kit – LDN GmbH, Germany, sensitivity 6.2 ng/ml), following the manufacturer protocol. The content of serotonin in platelets was referred to 10^9 platelets. Blood was collected at 8:00AM, after fasting, using S-Monovette Serum Sterile 4,9ml system for cholesterol and in S-Monovette 4.9 ml, K3 EDTA for serotonin (Sarstedt AG & Co, Germany). Biological sample analysis was performed by the Research Department of 'C. I. Parhon' National Institute of Endocrinology, Bucharest.

IBM SPSS v22 statistical package was used for the statistical analysis. In order to test for differences of continuous variables across groups we performed independent samples t-student and Fisher exact, as required. For quantitative analysis between the groups we performed ANOVA or Kruskal Wallis tests, using post hoc such Tamhane, when required. Data was tested for normality using the Shapiro-Wilk/Kolmogorov-Smirnov test and by assessing Q-Q plots and histogram data distribution.

Results and discussions

1. The evaluation of suicidal ideation and behaviour in type I bipolar affective disorder patients

By evaluating suicidal ideation (SI) and suicidal behavior (SB) in a sample of patients with type I Bipolar Disorder (BPD), as compared to a control group, we have identified socio-demographic, clinical and neurobiological risk factors, suggesting a specificity of the suicidal phenomenology in this category of patients.

The results from this study confirm the association of female gender in BPD with an increased rate of suicide attempts. Regarding the average age of participants in this study, we observed a significantly increased value in patients with type I BPD with suicidal ideation (38.89 ± 11.64 vs 48.42 ± 11.89), and a downward trend for those with a history of suicidal behavior (44.1 ± 9.48). This result, even though it represents differences that are not statistically significant, supports the hypothesis that currently exists in literature, suggesting that patients with a history of suicide attempts are younger than those who have no such history. Furthermore, regarding the level of education, this study shows that, in the group of type I BPD patients with a history of attempted suicide, high school level education is more frequent, and this represents the lowest level of education, when compared to other groups in our study. Moreover, with regard to the marital status, it was noted that patients who reported a personal history of suicidal ideation or behaviour, had a higher incidence of being single/unmarried. These data are similar to the results reported in literature, which suggest a significantly higher frequency of suicidal behaviour in single people. The data extracted from this study reveals that, for the analyzed samples, the risk of suicidal behaviour in type I BPD patients increases proportionally with the acceleration of onset and the duration of the disorder progression. In addition, the probability of occurrence of suicidal behaviour is directly proportional to the frequency of mixed episodes, and inversely proportional to the frequency of manic episodes. A linear relationship between the frequency of depressive episodes and the likelihood of suicidal ideation and behaviour of the participants included in this research is also noted, but this relationship did not reach statistical significance. These data are similar to those in the literature, regarding the clinical risk factors of BPD associated with suicidal risk. Similarly, an increased total duration of evolution in BPD is cited in literature as another factor that increases the frequency of suicidal behaviours. The literature also argues that the type and number of mood episodes, depression, mania or mixed states, are important factors that influence the frequency of suicidal behaviour in people suffering with BPD. The assessment of impulsivity shows a significant difference in the total score on the BIS 11 scale, between the control group and BPD patients with suicidal ideation included in the present study. Of the three main components of impulsivity, the one relating to attention is significantly increased in BPD patients with suicidal ideation, when compared with controls. On the other hand, motor impulsivity has significantly higher values in both the suicidal ideation and the non-suicidal BPD groups, as compared to controls. This original data, based on

the evaluation of impulsivity in a Romanian clinical population, indicates that impulsivity in BPD patients is reflected mainly in the motor component, of impulsive action, and that the suicidal risk in BPD depends more on the attentional component of impulsivity, which prevents the focus of attention on a certain stimulus for a sufficient period to adequately process it in the cognitive systems. The assessment of activation systems (BAS) and behavioral inhibition (BIS) showed the highest total scores in the type I BPD group without a history of suicidal ideation.

The total BAS values were significantly lower in the control group than in type I BPD patients, with or without suicidal ideation, and BIS values were significantly increased only in the type I BPD group with SI, as compared to controls. In the group of BPD patients, the total scores of the behavioral activation system (BAS) did not show any significant differences between the three groups ($p > 0.05$).

On the other hand, the assessment of the behavioral inhibition system (BIS) showed the highest scores in the type I BPD group of patients with a history of suicidal behaviour. BIS values were significantly lower in the type I BPD group of patients without suicidal ideation, when compared with those with suicidal ideation ($p = 0.033$) or suicidal behaviour ($p = 0.015$). Current research, focused on assessing impulsivity, associates this clinical indicator with high suicidal risk in a wider range of disorders, including BPD. Thus, various authors cite the association of impulsivity with death by suicide, suicidal attempts and suicidal intent.

The present study showed the highest levels of total cholesterol in the type I BPD groups of patients with suicidal ideation and behaviour, with those participants having significantly higher values than the type I BPD group of patients without a history of suicidal ideation or suicide attempt ($p = 0.020$; $p = 0.039$). The results of this study do not confirm the literature data that suggests that low levels of cholesterol, triglycerides and arachidonic acid have been associated, in some studies, in BPD patients with a history of suicide attempts. Our study showed significant increases in vesperal salivary cortisol levels in type I BPD patients without suicidal ideation compared to those who had a history of suicidal thoughts and the control group ($p < 0.01$). There were no significant differences of the vesperal salivary cortisol values depending on the presence of suicidal behavior. These results may suggest an increased reactivity to stress for patients who exhibit suicidal ideation among type I BPD patients.

The presence of a family history of attempted suicide and of stressful life events before or after the age of 10, shows a progressive increase, after the onset of BPD, in the frequency of suicidal ideation in the studied population. The frequency of such stressful events in the personal or family history is significantly higher in participants with type I BPD versus controls. However, type I BPD participants who reported a history of suicidal ideation do not report a significantly higher frequency of these events, compared with the type I BPD patients without a history of suicidal ideation.

Furthermore, there were no statistically significant differences regarding the family history of suicide among the three groups of participants with a diagnosis of type I BPD (without SI, with SI, respectively with SB and/or SI). We note, however, that our data showed a slightly higher frequency for this events for type I BPD patients with

a history of suicidal ideation and behavior, even if these results did not reach a statistical significance. These data confirm the hypothesis that suggests that stress, childhood difficulties and the presence of psychopathology in the family are associated with poor functioning of the HPA axis. Evidence from research suggests that childhood abuse and adversities are positively correlated with suicide attempts in BPD. Some studies emphasize that a supportive family environment can help adjust the imbalance between childhood adversities and neuroendocrine functioning. On the other hand, there is considerable evidence demonstrating the link between a family history of suicide, and a history of suicide attempts in BPD patients. The effect of this risk factor for suicidal behaviour seems to be merged with the impact of a child abuse history. The presence of these two risk factors was associated with the occurrence, at an early age, of the first suicide attempt, respectively, with an increased number of lifetime suicide attempts.

Study 2 - Platelet serotonin as biomarker for assessing suicidal behaviour in patients with bipolar I disorder

To the best of our knowledge, there is no data for assessing suicide risk in bipolar patients by measuring plasma platelet serotonin concentrations. The present comparative study showed that BPD I patients with past history of suicide attempts had significantly lower levels of platelet 5-HT compared with non-attempters. Other research studies have also reported similar findings in depression, schizophrenia, schizoaffective disorder or post-traumatic stress disorder.

Additional to the difference in platelet 5-HT concentrations between attempters and non-attempters, our study found even lower levels of platelet serotonin in high lethality attempters compared with low lethality attempters. This is broadly in agreement with other studies that reflect an altered serotonergic activity in platelets of the high-lethality suicide attempters.

The lack of difference concerning the socio-demographical characteristics (age, gender, marital status, occupation) between the high-lethality, low-lethality and non-suicide attempter's subgroups highlights the relevance of our results in regard to sample matching criteria.

The patients with past history of suicide attempts had a significantly higher number of total lifetime episodes and of lifetime depressive episodes, compared with non-attempters.

Nonetheless, several limitations of the current study need to be considered. First, clinical and biological assessments were performed just once, thus longitudinal data for completed suicide attempts is not available. Second, our suicide attempter's sample size was too small in order to properly test for specific BPD I psychopathological episodes and different medication effects in respect to platelet serotonin.

Study 3 - The behavioral approach system as an instrument for assessing clinical staging in patients with bipolar I disorder

In the present research study, we found significantly higher mean rank values of BAS scores for the participants suffering from BPD I compared with healthy controls. Other research studies have also reported similar findings of greater BAS sensitivity in individuals with bipolar spectrum disorder compared with controls. However, our results should be interpreted cautiously, considering the greater context. Firstly, one should keep in mind the fact that the 'mania/hypomania' subgroup was the best represented in our sample and thus might yield influence on the results. Secondly, when taking into account different clinical subgroups according to the affective state upon admission in the study and comparing them to the healthy control group, our data revealed increased mean rank values of BAS scores only for the 'mania/hypomania' subgroup. Likewise, the BAS mean ranks values were significantly higher solely for the 'mania/hypomania' subgroup, when comparing individuals in remission with those experiencing manic or depressive episodes, as well as when comparing 'mania/hypomania' with the 'depression' subgroup. From the clinical standpoint, the association between the mania episode and high self-rated BAS scores is not of great importance for BPD I staging purposes. Our study did not show any significant increase in BAS subcomponent scores neither when comparing controls to the 'remission' or 'depression' subgroups, nor when comparing between the 'remission' or 'depression' subgroups, thus not supporting the hypotheses that the higher BAS sensitivity may be independent of mood-related state episodes of illness. However, research studies that clearly establish an association between BSD and BAS hypersensitivity, either include larger samples of euthymic patients, or involve longitudinal designs, both of which are not available in our research.

Conclusions

By assessing suicidal ideation and behaviour in a group of patients with type I BPD, the current study reported the following results associated with demographic, psychosocial, clinical and neurobiological factors:

- In this sample of type I BPD patients, 69.3% had suicidal ideation and 40% exhibited suicidal behavior across the lifespan.
- The number of type I BPD subjects reporting a history of suicidal ideation is significantly higher than that of the control group.
- Patients with type I BPD recorded significantly more severe intensities of suicidal ideation, as compared to controls.
- The early onset and longer evolution of the disorder significantly increases the risk for occurrence of suicidal behaviors in type I BPD. In the studied population, the likelihood of suicidal behaviour is directly proportional to the frequency of mixed episodes, and inversely proportional to the frequency of manic episodes.

- An increased frequency in the total number of episodes, and that of depressive episodes across the lifespan, is associated with a history of suicide attempts, in patients with type I BPD.
- Both an increased attentional impulsivity in combination with motor impulsivity, and a high level of behavioral inhibition are significantly associated with an increased likelihood of suicidal ideation in participants with type I BPD.
- The values of the Behavioral Inhibition System (BIS) are significantly higher in the type I BPD group of patients with suicidal ideation, as compared with those without suicidal ideation and the controls. Worth mentioning, even if the results did not reach statistical significance is that BPD I patients with a previous history of suicide attempts had the highest values for the BIS scores.
- The sociodemographic indicators, associated significantly with a higher frequency of non-fatal suicidal behaviour in BPD, are represented by the female gender and young age.
- BPD patients without suicidal ideation recorded significantly higher values of vesperal salivary cortisol, as compared both with controls and the subgroup of BPD patients who declared a history of suicidal ideation.
- The low levels of platelet serotonin were significantly associated with concrete suicide attempts in type I BPD patients, when compared with patients who have no history of suicidal behaviour.
- In the type I BPD group, low concentrations of platelet serotonin have been significantly associated with an increased lethality of suicide attempts.
- The presence of a family history of suicidal behaviour and a personal history of childhood stressful life events is associated, although not significantly, with an increased frequency of suicidal behaviours in type I BPD.

By evaluating preclinical markers in a sample with type I BPD, compared to a control group, this study showed the following scores for the Behavioral Activation System (BAS):

- Subjects with type I BPD have significantly increased scores for the total BAS, and the BAS drive, BAS reward responsiveness and BAS fun seeking subscales, as compared with controls.
- In the group of type I BPD patients, the high scores for total BAS, and for the BAS drive, BAS reward responsiveness and BAS fun seeking subscales are significantly and exclusively associated with the manic polarity of the present episode.
- In the group of type I BPD patients, the BAS drive and BAS reward responsiveness scores were directly correlated with a higher number of previous manic episodes, while high scores for BAS fun seeking were indirectly linked to the number of previous depressive episodes.

