



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
GRIGORE T. POPA IAȘI**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**Relevanța oxitocinei în cadrul tulburărilor afective
psihiatrice - implicații bio-psiho-sociale**

DOCTORAND:

DR. PĂDURARIU MANUELA

CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC:

PROF. UNIV. DR. ȘTEFĂNESCU CRISTINEL

2019

CUPRINS

I. Stadiul cunoașterii	1
Capitolul I.1. Oxitocina-date istorice	1
Capitolul I.2.Privire de ansamblu asupra sistemului oxitocinic	4
I.2.1. Structura și situsurile de producție a oxitocinei	4
I.2.2. Roluri periferice ale sistemului oxitocinic	6
I.2.3. Roluri centrale ale oxitocinei	7
I.2.4. Receptorul oxitocinic- implicații psihopatologice	8
Capitolul I.3. Conexiuni complexe între oxitocină și sistemul de neurotransmițători în tulburările afective	12
I.3.1. Oxitocina și sistemul glutamatergic	13
I.3.2. Oxitocina și axa HPA	15
I.3.3. Conexiuni ale oxitocinei cu sistemul serotoninergic	16
I.3.4. Oxitocina și sistemul monoaminergic	19
Capitolul I.4. Oxitocina și rolurile psiho-sociale	20
Capitolul I.5. Relevanța oxitocinei în tulburările psihice	25
I.5.1. Oxitocina și autismul	25
I.5.2. Oxitocina în schizofrenie	27
I.5.3. Depresia și oxitocina	30
Capitolul I.6. Oxitocina și manifestările psiho-somatice în cadrul tulburărilor afective	35
II. Partea personală	41
Capitolul II.1. Justificarea alegerii temei, obiective și ipoteze de studiu	41
Capitolul II.2. Materiale și metode	43
II.3.1. Studiile pe subiecți umani	43
II.4. Studiul pe animale	52
Capitolul II.3. Rezultate	61
II.3.1. Relevanța oxitocinei în depresie	61
II.3.1.1. Date socio-demografice	61
II.3.1.2. Analiza ideății suicidare	62
II.3.1.3. Analiza datelor psihometrice	64
II.3.1.4. Corelația între oxitocină și intensitatea depresiei	66
II.3.1.5. Corelația între oxitocină și intensitatea anxietății	67
II.3.1.6. Influența unor parametri asupra concentrației de oxitocină	68
II.3.1.7. Influența ideății suicidare asupra nivelului de oxitocină	70

II.3.2. Relația oxitocină-cortizol în depresia însoțită de colon iritabil	74
II.3.2.1. Date socio-demografice	75
II.3.2.2. Analiza nivelului de oxitocină	79
II.3.2.3. Relevanța oxitocinei în depresia asociată cu colonul iritabil	80
II.3.2.4. Analiza nivelului de oxitocină în depresie și colon iritabil	80
II.3.2.5. Relația oxitocină-cortizol în depresie	85
II.3.2.5. Relația oxitocină-cortizol în depresia cu colon iritabil	83
II.3.3. Rezultate studiu 3 (studiul pe modele animale)	92
II.3.3.1. Testul de de înnot forțat	92
II.3.3.2. Testul Splash	94
II.3.3.3. Test de sociabilitate cu trei camere	95
Capitolul II.4. Discuții	98
Capitolul II.5. Concluzii	119
III. Elemente de originalitate	120
IV. Perspective pe care le deschide teza	121
VI. Referințe bibliografice	122

I. Stadiul cunoașterii

Capitolul I.3. Conexiuni complexe între oxitocină și sistemul de neurotransmițători în tulburările afective

Noțiunea conform căreia oxitocina este un mediator pentru alte sisteme de neurotransmițători și că rolul său cheie al acestora ar putea fi integrarea efectelor altor molecule a fost speculat de mulți cercetători care au investigat legătura complexă între sistemul oxitocinergic și variați neurotransmițători în cadrul mai multor experimente. Rolul de peptid neuromodulator este speculat și empiric prin efectele differentiate ale oxitocinei, atât sociale cât și emoționale și comportamentale care diferă extrem de mult în funcție de contextul situației experimentale, dar și de diverși factori prezenți (25-31).

Acești stimuli au o anumită relevanță în activarea sistemului oxitocinic când sunt etichetați de subiect ca având o anumită semnificație relevantă pentru subiect. Astfel, stimuli care pot fi interpretați de subiect ca având potențial de pericolozitate, ca de exemplu prezența unei persoane străine sau cu trăsături care sugerează neîncredere, sau mediu ostil vor declanșa o cu totul altă reacție mediată de oxitocină comparativ cu prezența fie a unei persoane foarte apropiate sau expresii faciale pozitive, încurajatoare care indică un mediu prietenos, păstrând celelalte condiții de mediu.

Faptul că oxitocina poate determina reacții diferite tocmai în funcție de cum este perceput mediul de către subiect, stă la baza ipotezei că oxitocina își exercită rolurile și indirect, orchestrând activitatea mai multor sisteme de neurotransmițători.

De fapt, modul în care oxitocina își exercită rolurile ar putea fi mult mai direct decât s-a crezut inițial. Astfel, în comparație cu alți hormoni, oxitocina este markerul cel mai direct al evenimentelor de la nivel central, fiind secretat în circulația neurohipofizară de la nivelul terminațiilor nervoase ale hipotalamusului.

Comparativ cu acțiunea oxitocinei, hormoni precum ACTH sau prolactină au o secreție dependent de factori stimulatori sau inhibitori care acționează la nivel hipotalamic pentru a activa/inhiba secreția acestora, iar practic acțiunea lor ar putea reprezenta doar amplificarea semnalului prin activarea receptorilor cuplați cu proteina G pentru a iniția activarea mai departe a hormonilor specifici. La fel și în cazul corticosteronului, acesta reprezintă o amplificare chiar mai mare, deoarece ACTH eliberat din hipofiza stimulează în continuare receptorii ACTH specifici de la nivelul glandelor suprarenale, activând secreția de corticosteron (43).

Astfel, aceste aspecte mecanistice ar putea explica aspectele teoretice descrise în capitolele I.4. (Oxitocina și rolurile psiho-sociale), I.5. (Relevanța oxitocinei în tulburările psihice) și I.6. (Oxitocina și manifestările psiho-somatice în cadrul tulburărilor afective).

II. Partea personală

Justificarea alegerii subiectului de studiu rezidă din stadiul actual al cunoașterii, datele incomplete și neliniare asupra rolurilor centrale ale sistemului oxitocinic, dar în același timp și din necesitatea înțelegerii mai intime a mecanismelor biologice care stau la baza proceselor psihice în afecțiunile neuro-psihiatrice.

Punctul de plecare al înțelegerii conexiunii dintre oxitocină și afecțiunile psihiatrice este depresia post-partum care a stat la baza multor studii asupra relevanței oxitocinei în tulburările psihice și a deschis o direcție de cercetare care ar putea avea implicații deosebite în completarea cunoștințelor despre procesele biologice din spatele unor afecțiuni psihice. Cu fiecare

descoperire importantă asupra modalităților de funcționare a sistemelor biologice centrale se deschide și era unor terapii diferite, alternative sau complementare terapilor standard în diverse afecțiuni neuro-psihiice.

Demersul nostru științific este justificat în contextul prezent al cunoașterii științifice în ceea ce privește afecțiunile psihiice și în special tulburările afective. Cu toate eforturile realizate până în prezent de identificare a patofiziologiei, a unor biomarkeri valizi clinici pentru un diagnostic de certitudine, dar și pentru înțelegerea mai bună a mecanismelor intime asociate tulburărilor psihiice și pentru tratamentul specific al acestora, până în prezent nu avem suficiente date concludente, iar procesul de diagnostic încă de bazează pe criterii clinice subiective ca, de altfel și în cazul demersului terapeutic.

Astfel, afecțiunile psihiice sunt înțelese mai degrabă în termeni de tip dimensional și categorical și deci diagnosticate având un grad crescut de subiectivitate și tratate în funcție de tabloul clinic fără să poată fi utilizați markeri biologici obiectivi, așa cum este în cazul celorlalte specialități medicale.

Câteva elemente specific acestui sistem determină ca interpretările acestor rezultate să fie dificile și supuse erorilor. Printre aceste elemente sunt și timpul de înjumătățire redus al oxitocinei, distribuția atât centrală cât și periferică a receptorilor de oxitocină, influența majoră a mediului în care se desfășoară cercetarea, sexul indivizilor dar probabil și mulți alți factori de care nu suntem în prezent conștienți de influența lor.

Datele curente nu ne permit să tragem concluzii definitive și clare asupra acestui aspect, dar putem specula o influență majoră și categorică a oxitocinei într-o multitudine de tipare de comportament dar și tipare psiho-emoționale care stau la baza multor afecțiuni psihiice dar în același timp, speculăm și existența unor legături complexe între oxitocină și ceilalți neurotransmițători.

În acest context, am decis analiza sistemului oxitocinic, dar și relația acestuia cu cortizolul în depresie, având în vedere că se pare că pe de o parte cortizolul crescut este asociat cu depresia, iar pe de altă parte oxitocina ar fi un factor de modulare atunci când cortizolul este eliberat în exces.

Colonul iritabil prezintă multe legături cu depresia printre care și etiologia comună și care îl reprezintă stresul, răspunsul terapeutic la antidepresive, frecvența crescută de asociere a celor două patologii în clinică dar și prezența de receptori de oxitocină și serotonină la nivelul tractului digestiv. De asemenea, cortizolul pare să aibă o relevanță majoră atât în depresie cât și colon iritabil, care ambele sunt corelate cu stresul atât etiopatogenic cât și la nivel biologic. În acest context, în prezenta lucrare am analizat această relație dintre oxitocină și cortizol în depresie dar și în depresia însoțită de colon iritabil, analizând concentrațiile periferice ale acestor molecule la două grupe diferite de pacienți, cu depresie și cu depresie și colon iritabil și le-am comparat și analizat și în funcție de o serie de factori care țin de particularitățile pacientului dar și ale depresiei de care sufereau.

Obiectivele lucrării de față privesc relevanța oxitocinei în tulburările afective din mai multe unghiuri. În primul rând, am încercat să identificăm dacă există modificări de concentrație periferică a neurohormonului oxitocină la pacienții cu depresie majoră și în ce mod se modifică nivelul de oxitocină și dacă este influențat de alți parametric precum vârsta, sexul, sau intensitatea simptomatologiei sau ideea suicidară.

În același timp, am studiat dacă în depresia asociată cu colon iritabil, oxitocina ar putea juca vreun rol, având în vedere modelul de distribuție periferică al receptorilor de oxitocină, dar și importanța axei creier-sistem digestiv în tulburările psihiice. În același timp, este relevant pentru această idee faptul că în practica clinică întâlnim foarte frecvent simptomatologie de tip

somatoform asociată unei tulburări psihice, iar simptomatologia de tip digestive este poate cea mai frecvent raportată de pacienți.

De asemenea, având în vedere numeroasele dovezi ale interacțiunii oxitocinei cu axa HPA am căutat să analizăm această conexiune între cele 2 sisteme prin analiza concentrațiilor periferice de oxitocină și cortizol la pacienții cu depresie majoră simplă, dar și la pacienți cu depresie majoră și colon iritabil.

Întrebările pe care încercăm să le găsim rezolvare prin acest demers științific privesc în primul rând noțiunea că oxitocina ar putea fi implicată în mecanismele apariției depresiei și în același timp am putea verifica această supoziție prin dozarea nivelului de oxitocină la acești pacienți. În al doilea rând, este bine cunoscut faptul că în tulburările afective conexiunea dintre sistem nervos central și cel periferic este puternică și nu de puține ori simptomatologia somatică în depresie sau anxietate depășește ca intensitate pe cea psihică.

Astfel, o altă ipoteză a studiului de față interesează tocmai această conexiune dintre creier și restul organismului, speculând că oxitocina ar putea fi un mediator al acestor manifestări somatice din cadrul unor afecțiuni psihice, precum depresia. Baza acestor speculații o reprezintă distribuția vastă de receptori de oxitocină, cumva simetrică cu distribuția sistemului nervos vegetativ. În același timp, rolurile periferice al oxitocinei încep să fie studiate, dar sunt încă departe de a fi pe deplin înțelese.

II.2.1 Primul studiu

În cadrul primului studiu am dorit să analizăm nivelul de oxitocină periferică la un lot format din 15 pacienți diagnosticați cu depresie majoră (Episod depresiv sever sau Tulburare depresivă recurentă cu episod actual sever) și să investigăm dacă nivelul de oxitocină se corelează cu intensitatea simptomatologiei depresive.

Pentru realizarea acestui studiu am utilizat scalele psihometrice Hamilton pentru depresie și Hamilton pentru anxietate, am obținut date socio-demografice despre pacienți și am dozat nivelul de oxitocină. Rezultatele au fost analizate statistic, raportate și discutate.

Ipoteze de studiu:

1. Nivelul de oxitocină este corelat cu intensitatea depresiei.
2. Nivelul de oxitocină este corelat cu intensitatea simptomatologiei anxioase.
3. Nivelul de oxitocină în depresie este influențat de parametri precum sexul sau vârsta.
4. Nivelul de oxitocină este modificat în depresia cu ideație suicidară comparativ cu depresia fără ideație suicidară.

II.2.2. Al doilea studiu

Pentru al 2-lea studiu am dorit să investigăm relația dintre oxitocină și cortizol în depresie și respectiv în depresia însoțită de colon iritabil. Pentru realizarea acestei cercetări am selectat un număr total de 30 de pacienți cu depresie majoră. Din totalul de 30 de pacienți, un număr de 15 pacienți au prezentat depresie majoră și colon iritabil, iar 15 pacienți aveau doar depresie majoră fără colon iritabil.

Ipotezele celui de-al 2-lea studiu sunt următoarele:

- oxitocina ar putea fi implicată în relația dintre depresie și colon iritabil
- oxitocina ar putea modula nivelul de cortizol în depresie
- oxitocina ar putea influența nivelul de cortizol în depresia însoțită de colon iritabil.

II.2.3. Al treilea studiu (studiul pe animale de experiență)

Acest studiu a fost conceput din rațiunea că celelalte studii pe subiecți umani în ceea ce privește administrarea oxitocinei sunt dificil de realizat și relativ restrictive, pe de o parte și pe

de altă parte datorită dificultăților de control al factorilor de mediu, care după cum știm pot influența major interpretarea rezultatelor care privesc oxitocina. În același timp, testarea doar prin metode corelative a nivelului de oxitocină în depresie nu demonstrează definitiv nici relația de cauzalitate între oxitocină și depresie, dar nici potențialul efect terapeutic.

Astfel, din aceste motive am realizat acest studiu utilizând modele animale de depresie realizate cu ajutorul testului de înot forțat. Studiul propriu-zis a presupus evaluarea efectelor antidepressive ale oxitocinei administrate intraperitoneal prin măsurarea unor indicatori convenționali de depresie care vor fi descriși mai jos.

Ipoteza studiului

-oxitocina determină modificarea unor indici comportamentali de depresie la animalele de experiență (măsurate prin timpul de latență pentru curățare, timpul de latență pentru scăpare din situațiile de stres și timpul de interacțiune socială).

Capitolul II.2. Materiale și metode

II.3.1. Studiile pe subiecți umani

Studiile s-au efectuat pe pacienții care au fost recrutați din cadrul Institutului Regional de Psihiatrie Socola. Pacienții au fost selectați din rândul pacienților care au prezentat diagnosticul de depresie severă cu sau fără anxietate și aflați fie la primul episod, fie cunoscuți cu diagnosticul de depresie recurentă (Episod depresiv sever sau Tulburare depresivă severă cu episod actual sever). Pacienții au fost selectați pe baza criteriilor de includere și excludere formulate mai jos, iar pacienții au semnat un consimțământ informat înainte de înrolare în studiu.

Pacienții încadrați în studiu au fost selectați pe baza unor criterii de includere care sunt redate mai jos. Pacienții care au prezentat criteriile de excludere enunțate în continuarea criteriilor de includere au fost excluși din studiu.

În vederea realizării acestui studiu au fost folosite următoarele criterii de includere:

- -pacienți cu vârstă între 18 ani și 65 de ani
- -pacienți cu diagnostic de depresie majoră
- pacienți cu scor mai mare de 26 de puncte pe scala HAMD
- -pacienți internați în cadrul Institutului de Psihiatrie Socola, Iasi
- -pacienți școlarizați care au putut înțelege și semna consimțământul informat.

Următoarele criterii de excludere au fost utilizate

- pacienți analfabeți
- pacienți cu demență
- pacienți cu retard mental
- pacienți cu tulburări afective organice
- pacienți cu tulburări psihotice
- pacienți cu afecțiuni endocrinologice

- paciente însărcinate sau în post-partum
- prezența unor afecțiuni medicale decompensate
- pacienți cu afecțiuni endocrinologice
- pacienți care utilizau medicamente pe bază de cortizol.

Metode clinice utilizate

Pentru stabilirea diagnosticului de depresie severă a fost utilizat interviul clinic, care a fost necesar și pentru stabilirea diagnosticului de depresie severă dar și pentru excluderea altor afecțiuni medicale care pot interfera cu interpretarea rezultatelor studiului, așa cum sunt menționate mai sus, în cadrul criteriilor de excludere.

Pentru stabilirea diagnosticului de depresie severă au fost respectate atât criteriile clinice de diagnostic pentru depresia severă evaluate conform criteriilor din ICD-10, dar respectând și criteriile DSM-IV.

În același timp, a fost respectată și condiția ca scorul la scala Hamilton pentru depresie (HAMD) (143) să fie mai mare de 26 de puncte.

Criteriile Roma

Criteriile Roma au fost elaborate de un grup de experți internaționali în domeniul tulburărilor funcționale gastro-intestinale. Criteriile Roma IV a definit sindromul de colon iritabil ca o afecțiune funcțională a intestinului în care durerea abdominală recurentă este asociată cu defecarea sau modificarea obiceiurilor intestinale (141).

Metoda chimică pentru dozarea nivelului periferic de oxitocină (144).

II.4. Studiul pe animale

Experimentele din cadrul celui de-al treilea studiu s-au realizat pe șobolani albi, masculi, rasa Wistar, cu greutate de 200-250 g, la momentul începerii experimentului. Animale utilizate au fost omogene ca greutate, vârstă și sex.

Animalele au fost menținute într-o cameră controlată de temperatură și de mediu (22 ± 2 ° C, un ciclu de 12 ore, umiditate relativă de 40-60%). Animalele au fost aclimatizate la mediul specific de laborator timp de 10 zile înainte de inițierea experimentului.

Șobolanii au fost hrăniți cu o dietă de laborator standard cu pelete de șobolan, conform cerințelor dietei formulate de McCollum. Cu excepția pentru perioadele testelor de comportament care necesită limitarea alimentelor și cu două ore înainte de administrarea oxitocinei, animalele au primit alimente și apă ad libitum.

Manipularea șobolanilor a respectat și a fost conformă cu actualele reglementări europene și naționale privind cercetarea științifică folosind animale din Legea privind experimentarea animalelor și sănătatea animalelor și Legea bunăstării din România și toate procedurile au fost în conformitate cu Consiliul Comunităților Europene.

- Testul de înot forțat;
- Testul labirintului deschis ;
- Testul de stropire ;
- o Testul labirintului tricameral ;
- o Testul labirintului cu brațe radiale (radial arm-maze test);
- o Labirintul plus ridicat.

Capitolul II.3. Rezultate

II.3.1. Relevanța oxitocinei în depresie

II.3.1.1. Date socio-demografice

Pentru realizarea obiectivelor din cadrul studiului 1, am selectat un număr de 15 pacienți diagnosticați cu depresie majoră. Din acești 15 pacienți luați în studiu, 9 pacienți au fost bărbați, iar 6 au fost femei, cu un procent de 60% reprezentați de bărbați comparativ cu 40% reprezentați de femei.

II.3.1.4. Corelația între oxitocină și intensitatea depresiei

Nivelul de oxitocină periferică a fost evaluat la toți pacienții din cadrul studiului prezent. Prima ipoteză a studiului este că oxitocina ar putea fi corelată cu intensitatea depresiei măsurată cu ajutorul scalei HAMD. Pacienții din cadrul lotului de studiu au prezentat o medie a concentrației de oxitocină de $285,39 \pm 63,18$ pg/ml.

Asocierea între nivelul de oxitocină și scorurile scalei HAMD de depresie

În tabelul de mai jos (tabelul 14) sunt redată în rezumat aspectele principale ale loturilor de studiu analizate în ceea ce privește scorurile la scala HAMD și valorile concentrației de oxitocină pentru lotul studiat.

Tabel II.14. Date statistice în relația oxitocină-scoruri HAMD

Variable	N	N*	Mean	SE Mean		StDev	Minimum	Q1	Median	Q3	Maximum
oxitocină	15	0	285,4	13,1		61,7	182,0	235,0	308,4	322,0	378,0
HAMD	15	11	30,091	0,547		1,814	28,000	28,000	30,000	32,000	33,000

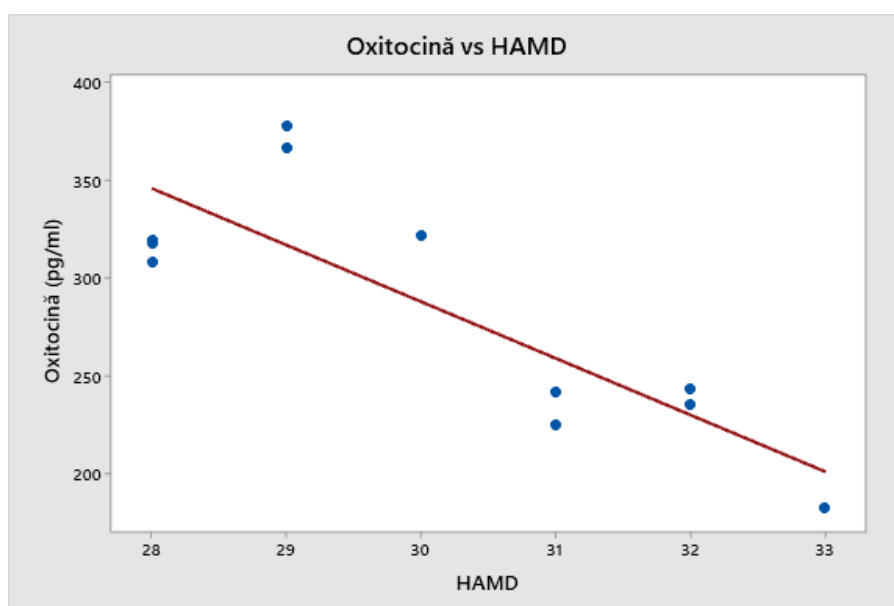


Figura II.21. Corelații Pearson între concentrația de oxitocină și scorurile HAMD

Corelații Pearson –perechi

Proba 1	Proba 2	Correlation	95% CI for p	P-Value
HAMD	Oxitocină	-0,832	(-0,955; -0,464)	0,001

Am corelat nivelurile de oxitocină măsurate din sângele periferic cu scorurile obținute de pacienții din studiu la scala de depresie Hamilton. Rezultatele obținute arată clar o corelație invers proporțională între intensitatea depresiei și concentrația de oxitocină ($r=-0,95; p=0,001$) (figura 9). Corelația observată între cei 2 parametri, oxitocină pe de o parte și scorul de depresie HAMD, pe de altă parte la pacienții cu depresie majoră este semnificativă din punct de vedere statistic ($p<0,05$).

II.3.1.5. Corelația între oxitocină și intensitatea anxietății (a 2-a ipoteză a studiului)

Pentru a testa această ipoteză am corelat nivelurile de oxitocină măsurate din sângele periferic de la pacienții cu depresie majoră cu scorurile obținute de pacienții din studiu la scala de anxietate Hamilton. Rezultatele obținute prin analiza dintre scorurile scalei HAMA și concentrațiile de oxitocină cu ajutorul corelațiilor de tip Pearson a relevat corelații invers proporționale dintre acești 2 parametri cu o putere slabă de corelație și fără semnificație statistică ($N=15, r=-0,39, p=0,6$).

II.3.2. Relația oxitocină-cortizol în depresia însoțită de colon iritabil (studiul al 2-lea)

II.3.2.2. Analiza nivelului de oxitocină

Având în vedere cunoștințele actuale despre oxitocină și dinamica influențelor sociale și de gen, am considerat utilă evaluarea concentrației serice de oxitocină în funcție de anumiți indici socio-demografici pentru a observa posibilele diferențe care ar putea exista între

Nivelul de oxitocină în raport cu diverși parametri demografici

Tabel II.20. Nivelul de oxitocină (pg/ml) pe grupa de vârstă

Vârsta (ani)	N	Oxitocină (pg/ml)	DS
20-29	1	247,4	
30-39	2	228,75	30,15
40-49	5	261,32	33,3
50-59	6	231,58	17,80
peste 60	1	199,5	

II.3.2.2. Analiza nivelului de oxitocină în depresia asociată colonului iritabil

Am testat ipoteza 1 a studiului: oxitocina ar putea fi implicată în relația dintre depresie și colon iritabil.

Am comparat cele 2 loturi de pacienți cu colon iritabil și fără colon iritabil în ceea ce privește nivelul plasmatic de oxitocină măsurat în pg/ml pentru a vedea dacă există o diferență semnificativă statistic între pacienții cu colon iritabil și pacienții fără colon iritabil din punct de vedere al nivelului periferic de oxitocină.

Statistică descriptivă

Proba	N	Media	DS	SE Media	95% CI for μ
Colon iritabil	15	240,03	33,77	9,02	(220,90; 259,89)
Fără colon iritabil	15	285,4	63,2	19,1	(242,9; 327,8)

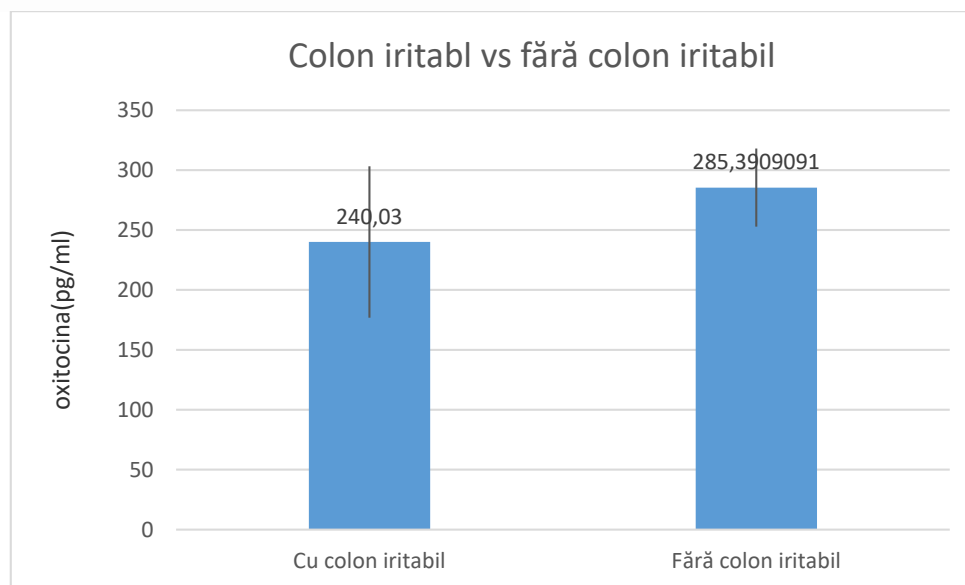


Figura II.33. Compararea nivelului de oxitocină la pacienți cu colon iritabil vs pacienți fără colon iritabil ($p=0,024$, $<0,05$)

Am comparat concentrația oxitocinei pentru cele două loturi de pacienți din studiu. Lotul cu pacienți cu depresie și colon iritabil a prezentat un nivel de oxitocină plasmatic mai mic ($M=240,03 \pm 63,18$) decât pacienții care nu suferă de colon iritabil ($M=285,39 \pm 32,56$), iar rezultatele au fost semnificative din punct de vedere statistic ($p=0,024$, $<0,05$) (figura 33).

- *Corelații Pearson între nivelul periferic de oxitocină și scorurile obținute la scala HAMD*

În continuare am analizat dacă există vreo asociere între intensitatea depresiei, evaluat în acest caz prin scorurile obținute la scala Hamilton pentru depresie și concentrația de oxitocină (pg/ml). Pentru a investiga statistic acest aspect am utilizat corelațiile Pearson și am analizat factorii r și p .

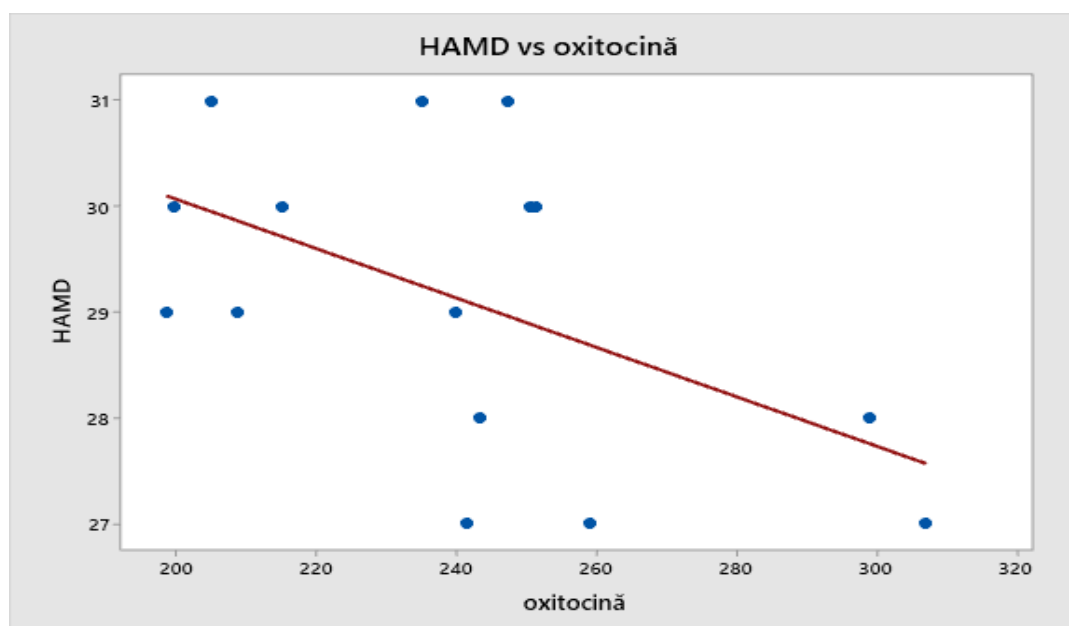


Figura II.34. Corelații Pearson între scorurile scalei HAMD și nivelul de oxitocină

Corelații Pearson perechi

Proba 1	Proba 2	Corelație	95% CI pentru ρ	P-Value
oxitocină	HAMD	-0,521	(-0,815; -0,011)	0,047

Nivelul de oxitocină măsurat pentru pacienții cu depresie majoră și colon iritabil se pare că, în cazul studiului nostru, este invers corelat cu valorile scalei HAMD. Astfel, valorile cele mai mari ale scorului HAMD se asociază cu valori mici ale concentrației de oxitocină, în timp ce subiecții care au avut un scor mai redus la această scală au prezentat concentrații mai mari ale oxitocinei ($r=-0,52$, $p\leq 0,05$) (figura 34).

Practic, în timp ce pacienții cu o intensitate mai mare a depresiei au prezentat valori mai mici pentru oxitocina plasmatică, pacienții cu o intensitate ceva mai scăzută a depresiei au prezentat un nivel plasmatic mai mare de oxitocină. Pentru aceste corelații, analizate statistic cu ajutorul corelațiilor Pearson, am observat semnificație statistică.

II.3.2.5. Relația oxitocină-cortizol în depresia cu colon iritabil

Testarea ipotezei 3 de studiu: oxitocina influențează nivelul de cortizol în depresia însoțită de colon iritabil

- *Corelații între oxitocină și cortizol*

În vederea testării acestei ipoteze, am analizat prima dată corelațiile directe care ar putea exista între oxitocină și cortizol la pacienții cu depresie și colon iritabil din lotul nostru de studiu. Pentru analiza corelațiilor dintre acești 2 parametri am utilizat corelațiile Pearson, așa cum se poate observa și în figura 42.

Comparații Pearson perechi

Sample 1	Sample 2	Correlation	95% CI for ρ	P-Value
cortizol_2	oxitocină_3	0,668	(0,114; 0,905)	0,025

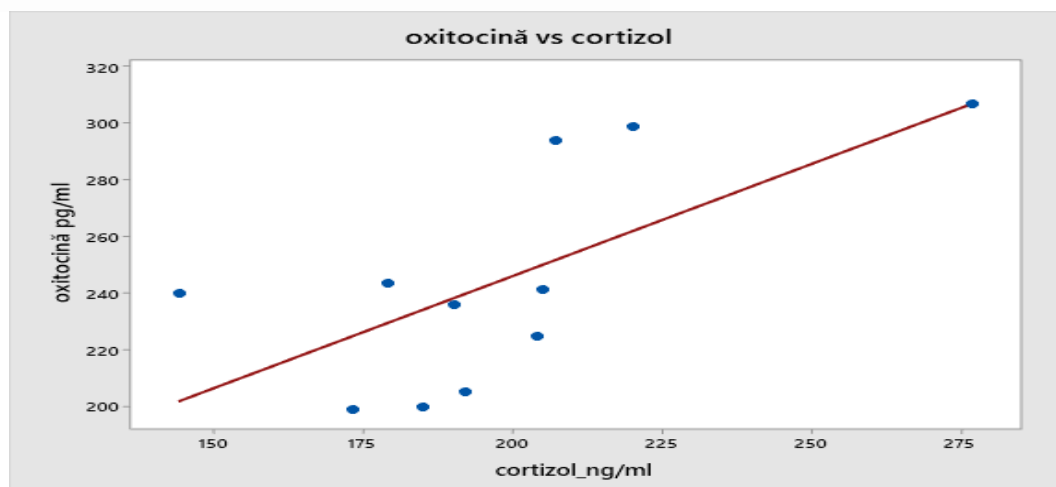


Figura II.42. Corelații Pearson între concentrațiile de oxitocină (pg/ml) și cortizol (ng/ml) ($r=0,66$; $p=0,02$) la pacienți cu depresie și colon iritabil

II.3. Rezultate studiu pe modele animale (studiul al III-lea)

Experimentul pe modele animale de depresie a fost realizat pentru a testa potențialul terapeutic al oxitocinei având în vedere implicațiile etice asociate dacă am fi ales varianta de administrare a oxitocinei pe subiecți umani, dar în același timp datorită posibilităților de control al factorilor de mediu care după cum știm, pot influența major secreția de oxitocină și poate interfera cu rezultatele finale ale studiu, generând potențiale erori de interpretare. Lotul de animale de studiu au fost întotdeauna comparat cu lotul control și rezultatele analizate pentru a vedea semnificația statistică.

În cadrul acestui studiu s-au utilizat modele animale de depresie, realizate cu ajutorul testului de înot forțat, care așa cum am mai precizat și în capitolul de Materiale și metode are la baza teoria neajurării învățate. Am ales pentru acest studiu, testul de înot forțat ca metodă de realizare a acestor modele animale, datorită ușurinței de realizare dar și a alegerii unor metode cât mai puțin nocive pentru animale.

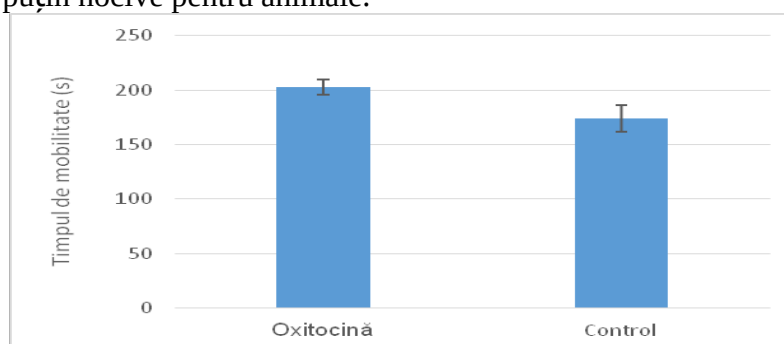


Figura II.48. Efectele administrării oxitocinei asupra timpului de mobilitate (secunde) ($p=0,08$)

III.3.2. Testul Splash

Am realizat acest test pentru a observa cum se modifică timpul de îngrijire la modelele animale de depresie atunci când sunt murdăriți pe blană, după administrarea de oxitocină. În cadrul modelelor animale de depresie, comportamentul de curățare a blănii reprezintă un

indicator relevant pentru depresie. Rezultatele au fost comparate cu un lot control care a primit doar soluție salină.

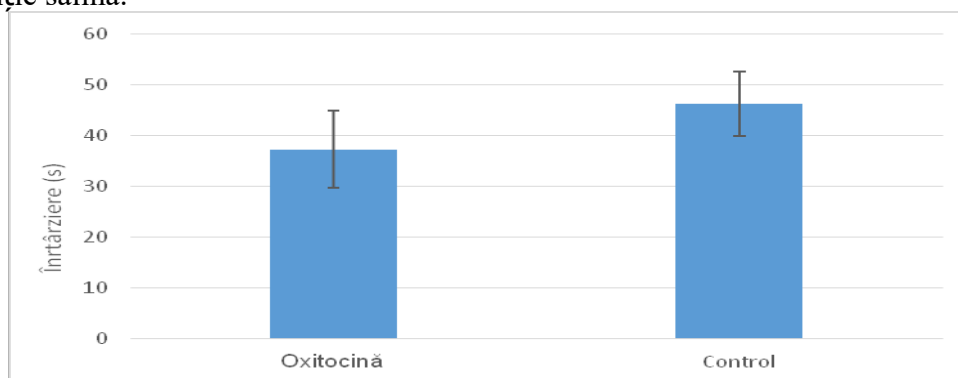


Figura II.50. Efectele administrării oxitocinei intraperitoneale asupra întârzierii comportamentului de îngrijire. Valorile sunt exprimate ca medie ± D.S.

În cadrul acesta experimental am observat că animalele tratate cu oxitocină au demonstrat un timp de întârziere mai redus până la primul comportament de îngrijire ($37,3 \pm 7,6$ s), comparativ cu grupul de control care a prezentat un timp de $46,3 \pm 6,4$ s, așa cum se poate vedea în figura 50, în aceleași condiții experimentale.

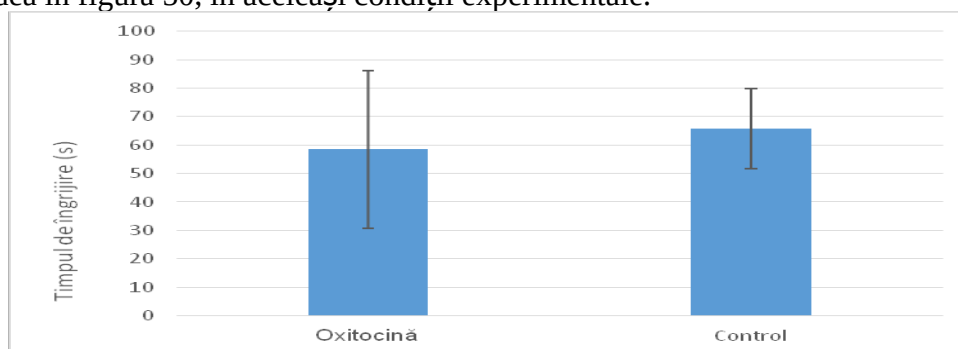


Figura II.50. Efectele administrării oxitocinei intraperitoneale asupra comportamentului de îngrijire.

III.3.3. Test de sociabilitate cu trei camere

În cadrul acestui test, am analizat mai mulți indicatori utili pentru observarea comportamentului de socializare. Astfel, am analizat timpul petrecut în camera locuită (în timpul primei faze de testare), preferințele pentru animalul străin (durata de contact cu animalul familiar versus animal străin) și comportamente de anxietate atunci când sunt expuse la stimuli sociali (îngrijire și imobilitate).

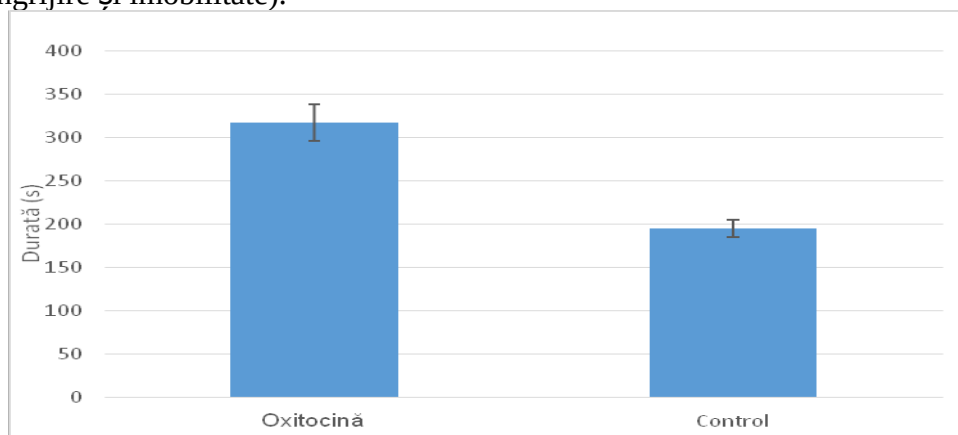


Figura II.51. Efectele administrării oxitocinei asupra duratei petrecute în camera locuită.

Capitolul II.5. Concluzii

În urma analizelor statistice pentru cele 3 studii realizate în cadrul proiectului prezentat putem desprinde următoarele concluzii:

- Nivelul de oxitocină se pare că ar crește cu intensitatea simptomatologiei depresive. Astfel, pacienții cu o depresie mai accentuată au prezentat un nivel mai scăzut de oxitocină, față de pacienții care au manifestat o intensitate mai scăzută a simptomatologiei depresive, măsurată prin scala de depresie Hamilton.
- Concentrația de oxitocină nu se modifică odată cu creșterea în intensitate a simptomatologiei anxioase în depresia majoră.
- Vârsta sau sexul nu au prezentat influențe semnificativ statistice asupra nivelului de oxitocină în depresia majoră.
- Rezultatele analizei ideății suicidare și a nivelului de oxitocină au relevat faptul că pacienții cu ideăție suicidară au prezentat un nivel de oxitocină mai redus comparativ cu pacienții depresivi fără ideăție suicidară, ceea ce indică o posibilă revelanță a oxitocinei ca și marker de identificare a subiecților aflați la risc suicidar.
- Se pare că în cazul depresiei însoțite de colon iritabil există un nivel al concentrației de oxitocină mai redus comparativ cu pacienții cu depresie fără colon iritabil, ceea ce ar sugera că oxitocina ar putea media efecte somatoforme de tip digestiv în depresie.
- În depresia însoțită de colon iritabil nivelul de cortizol crește proporțional cu nivelul de oxitocină, ceea ce ar putea indica o relație între aceste două sisteme în cazul coexistenței celor două patologii.

În urma realizării experimentelor specifice asupra modelelor animale de depresie putem trage următoarele concluzii:

- Pentru testul de înot forțat, administrarea de oxitocină a determinat efect antidepresiv demonstrat printr-o creștere semnificativă a timpului de mobilitate comparativ cu lotul martor, dar și printr-o scădere a timpului de plutire în comparație cu lotul martor. Timpul de mobilitate este un indicator al faptului că animalul nu renunță, caută soluții pentru a scăpa din situația stresantă, iar creșterea timpului de mobilitate în asociere cu administrarea de oxitocină indică un efect antidepresiv al oxitocinei.
- Tratatamentul cu oxitocină a animalelor cu depresie a determinat o scădere a timpului de latență pentru inițierea îngrijirii sau a comportamentului de curățare. Un timp scăzut de latență în inițierea îngrijirii este un indicator pentru potențialul efect antidepresiv al oxitocinei.
- În cadrul testului de sociabilitate cu trei camere am observat că animalele tratate cu oxitocină au petrecut mai mult timp în camera locuită și au înregistrat o durată de contact mai mare cu animalele necunoscute decât cu cele familiare. Comportamentul prosocial indus de oxitocină este un indicator de activitate antidepresivă.
- Administrarea de oxitocină nu a avut efecte asupra indicatorilor de anxietate evaluați prin comportamentul de îngrijire și timpul de imobilitate la animalele tratate cu oxitocină.

III. Elemente de originalitate

În cadrul lucrării prezentate, studiile efectuate de către autor aduc o serie de elemente de originalitate, printre care:

1. Este prima lucrare de doctorat din țară realizată pe studiul relevanței oxitocinei în tulburările afective. Astfel, în cadrul acestui demers, au fost realizate studii de evaluare a concentrației oxitocinei endogene în depresia majoră, dar și studii de evaluare a efectelor antidepressive a oxitocinei administrate exogen la animalele de experiență. Până în prezent nu se cunoaște cu certitudine care ar fi rolul sistemului oxitocinic în depresie, dar tot mai multe cercetări par să susțină importanța acestei molecule în diverse procese psiho-biologice care sunt dereglate într-o multitudine de tulbări psihiatrice, printre care și depresia. De aceea, oxitocina este studiată în multe afecțiuni psihice, plecând de la autism, anxietate, depresie, bipolaritate dar și în tulburările din spectrul schizofreniei atât la oameni dar și la modele animale.
2. Analiza importanței oxitocinei în tulburarea afectivă de tip depresiv a fost realizată și prin evaluarea relației oxitocină-cortizol. Acest aspect este deosebit de important având în vedere că oxitocina are un rol modulator asupra cortizolului. Din câte știm, nu există până în prezent nici un studiu care să analizeze relația dintre oxitocină și cortizol în depresie. Noi considerăm că analiza oxitocinei ca și impact pe care îl poate avea în tulburările psihice trebuie analizată în relație cu alte molecule, pentru că din studiile efectuate până în prezent, sistemul oxitocinic pare să aibă rol modulator, fiind influențat în același timp și de alte sisteme de neurotransmisie.
3. Oxitocina a fost analizată și în cadrul depresiei însoțită de o tulburare funcțională digestivă extrem de des asociată depresiei în clinică, colonul iritabil. Acest aspect a fost necesar de analizat având în vedere faptul că oxitocina are o distribuție atât centrală cât și periferică, iar aceste două modele de distribuție se pare că ar putea fi interconectate. Pentru a analiza dacă oxitocina periferică este modificată în depresia însoțită de o tulburare funcțională digestivă, care prezintă o importantă componentă psihologică, am comparat nivelul de oxitocină măsurat periferic cu nivelul de oxitocină măsurat la pacienții cu depresie și fără colon iritabil.
4. Analiza efectelor antidepressive a fost analizată și pe modele animale de depresie, lucrarea de față fiind în același timp și o cercetare de tip translational. Un alt aspect de noutate din cadrul prezentei lucrări este studiul realizat pe modele animale de depresie în care am analizat efectele administrării oxitocinei asupra unor indici comportamentali relevanți în depresie. Necesitatea acestui studiu rezultă pe de o parte din dificultățile de control al factorilor de mediu în cazul studiilor pe subiecți umani, care așa cum știm din literatura de specialitate pot modifica semnificativ nivelul de oxitocină și determina erori de interpretare a rezultatelor și pe de altă parte, se datorează dificultăților de efectuare a studiilor ce implică administrarea de substanțe noi la subiecții umani.

III. Perspective pe care le deschide teza

Datele obținute în cadrul acestor studii prezentate sunt relevante în special pentru completarea cunoștințelor actuale despre depresia majoră și sistemul oxitocinic. În prezent, în Europa nu există aprobare pentru administrarea exogenă a oxitocinei în vreo tulburare psihică, așa cum este cazul în Statele Unite sau Australia, iar studiul nostru ar putea deschide linia de cercetare în această direcție.

Un alt aspect important observat în cadrul studiului nostru este acela că depresia însoțită de colon iritabil, care este o tulburare digestivă funcțională frecvent asociată cu depresia ar putea avea la bază modificări ale sistemului oxitocinic. Sunt încurajate noi cercetări asupra tulburărilor de tip somatoform, asociate sau nu depresiei care să includă relevanța oxitocinei. Astfel, noi am identificat modificări ale nivelului de oxitocină în depresia severă și asociată colonului iritabil, ceea ce ar putea reflecta importanța oxitocinei în procesele etiopatogenice care însoțesc depresia majoră, cu manifestări de aspect somatoform, cum este și cazul colonului iritabil.

De asemenea, având în vedere relația între cortizol și oxitocină, ar putea fi utilă identificarea acestor parametri și corectarea lor în cazul pacienților cu depresie dar și în eventuala asociere cu simptomatologia somatoformă de tip digestiv.

Aceste date obținute în cadrul cercetărilor noastre ar putea explica cel puțin în parte modul în care sunt interconectate procesele psihice cu reflecția somatică a acestora și pot reprezenta un punct de plecare pentru cercetările ulterioare cu privire la conexiunea dintre tulburările afective și cele digestive funcționale.

Cercetările viitoare ar putea analiza efectele oxitocinei și dinamica relației cortizol-oxitocină asupra simptomelor somatoforme digestive. De asemenea, studiile viitoare ar putea analiza efectele administrării oxitocinei asupra simptomatologiei depresive în funcție de tipul și intensitatea depresiei, precum și de prezența sau absența unor manifestări conexe de tip somatoform.

Dincolo de perspectivele terapeutice menționate mai sus, identificarea unui set de marker valid pentru riscul de depresie, prognosticul depresiei sau diagnosticul biologic al depresiei ar putea implica în viitor pe lângă alți indicatori biologici și oxitocina în relație cu cortizolul. De asemenea, identificarea subiecților care ar putea răspunde la tratamentul cu oxitocină s-ar putea realiza prin dozarea periferică a acesteia, dacă și alte studii realizate pe o populație mult mai mare de subiecți vor confirma aceste rezultate.

Ne așteptăm de la cercetările viitoare să analizeze relația între sistemul oxitocinic central și sistemul oxitocinic periferic în tulburările afective, acest aspect fiind deosebit de important în special pentru perspectivele terapeutice.

Chiar dacă deocamdată suntem departe de a putea face recomandări clinice în raport cu utilizarea oxitocinei ca și marker în depresie/depresia însoțită de colon iritabil, considerăm că am avansat cunoștințele cu privire la acest subiect și sperăm ca aceste studii să reprezinte un punct de plecare pentru studii viitoare.

VI. Referințe bibliografice selective

25. Gorbulev V, Buchner H, Akhundova A, and Fahrenholz F. Molecular cloning and functional characterization of V2 [8-lysine] vasopressin and oxytocin receptors from a pig kidney cell line. *Eur J Biochem* 1993; 215: 1–7.
26. Rozen F, Russo C, Banville D and Zingg Hh. Structure, characterization and expression of the rat oxytocin receptor gene. *Proc Nat Acad Sci USA* 1995; 92: 200–204.
27. Riley PR, Flint AP, Abayasekara DR and Stewart HJ. Structure and expression of an ovine endometrial oxytocin receptor cDNA. *J Mol Endocrinol* 1995; 15: 195–202.
28. Bathgate R, Rust W, Balvers M et al. Structure and expression of the bovine oxytocin receptor gene. *DNA Cell Biol* 1995; 14: 1037–1048.
29. Kubota Y, Kimura T, Hashimoto K et al. Structure and expression of the mouse oxytocin receptor gene. *Mol Cell Endocrinol* 1996; 124: 25–32.
30. Tribollet E, Dubois-Dauphin M, Dreifuss JJ et al. Oxytocin receptors in the central nervous system. Distribution, development, and species differences. *Ann N Y Acad Sci* 199; 2652:29-38.
31. Cardoso C, Ellenbogen MA, Serravalle L, Linnen AM. Stress-induced negative mood moderates the relation between oxytocin administration and trust: evidence for the tend-and-befriend response to stress? *Psychoneuroendocrinology* 2013; 38 (11): 2800-4.
43. Van de Kar LD, Javed A, Zhang Y, Serres F et al. 5-HT_{2A} receptors stimulate ACTH, corticosterone, oxytocin, renin, and prolactin release and activate hypothalamic CRF and oxytocin-expressing cells. *J Neurosci* 2001; 21 (10): 3572-9.
141. Knesevich JW, Biggs JT, Clayton PJ, Ziegler VE. Validity of the Hamilton Rating Scale for depression. *Br J Psychiatry* 1977; 131:49-52.
142. Lacy BE, Patel NK. Rome Criteria and a Diagnostic Approach to Irritable Bowel Syndrome. *J Clin Med* 2017; 26:6.
143. Maier W, Buller R, Philipp M, Heuser I. The Hamilton Anxiety Scale: reliability, validity and sensitivity to change in anxiety and depressive disorders. *J Affect Disord* 1988; 14 (1) :61–8.
144. <https://microbenotes.com/tag/advantages-of-competitive-elisa/> 2017; Sagar Aryal
145. Balmuș IM., Aspecte genetice, comportamentale și biochimice în studiul bolii Alzheimer pe pacienți umani și modele animale. Teza de doctorat, 2018, Iasi,
146. Rault, JL. Effects of positive and negative human contacts and intranasal oxytocin on cerebrospinal fluid oxytocin. *Psychoneuroendocrinology* 2016; 69: 60–66.
147. Quintana, DS, Alvares, GA, Hickie, IB. Do delivery routes of intranasally administered oxytocin account for observed effects on social cognition and behavior? A two-level model. *Neurosci Biobehav Rev* 2015; 49: 182–192.