

COMITET DE REDACȚIE

Redactor șef: Cătălina TUDOSE  
Redactor-șefi  
adjuncți: Dragoș MARINESCU  
Aurel NIREȘTEAN

COLECTIV REDACȚIONAL

Doina COZMAN  
Liana DEHELEAN  
Marieta GABOŞ GRECU  
Maria LADEA  
Dan PRELIPCEANU  
Cristinel ȘTEFĂNESCU

Secretar de redacție: Valentin MATEI

CONSILIU ȘTIINȚIFIC

Vasile CHIRIȚĂ (membru de onoare al Academiei de Științe Medicale, Iași)  
Michael DAVIDSON (Professor, Sackler School of Medicine Tel Aviv Univ., Mount Sinai School of Medicine, New York)  
Virgil ENĂTESCU (membru al Academiei de Științe Medicale, Satu Mare)  
Ioana MICLUTIA (UMF Cluj-Napoca)  
Şerban IONESCU (Universitatea Paris VIII, Universitatea Trois-Rivières, Quebec)  
Mircea LĂZĂRESCU (membru de onoare al Academiei de Științe Medicale, Timisoara)  
Juan E. MEZZICH (Professor of Psychiatry and Director, Division of Psychiatric Epidemiology and International Center for Mental Health, Mount Sinai School of Medicine, New York University)  
Teodor T. POSTOLACHE, MD (Director, Mood and Anxiety Program, Department of Psychiatry, University of Maryland School of Medicine, Baltimore)  
Eliot SOREL (George Washington University, Washington DC)  
Maria GRIGOROIU-ŞERBĂNESCU (cercetător principal gr.I)

# REVISTA ROMÂNĂ de PSIHIATRIE

ROMANIAN JOURNAL OF PSYCHIATRY



ASOCIAȚIA ROMÂNĂ  
DE PSIHIATRIE ȘI PSIHOTERAPIE

[www.romjpsychiat.ro](http://www.romjpsychiat.ro)

**Vol XXII**

**Nr. 1**

**March 2020**

**QUARTERLY**

**CNCSIS B+**

**p-ISSN: 1454-7848**

**e-ISSN: 2068-7176**

# CUPRINS

## ARTICOLE ORIGINALE

- Depresia la femei tinere: particularități clinice și interferențe sociale** 21  
*Elena A. Mănescu, Monica A. Coman, Simina M. Constantin, Aurel P. Nireștean*

## ARTICOLE DE SINTEZĂ

- Review: polimorfismele genei transportorului dopaminei în tulburarea depresivă majoră** 25  
*Emilia C Popescu, Doina Cozman*
- Augmentarea Psihoterapiei cu 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) în Tulburarea de Stres Posttraumatic** 29  
*Tiberiu C. Ionescu, Ionuț-Stelian Popa, Alin Chiriac, Cătălina Tudose*

## CAZ CLINIC

- Studiu de caz în tulburarea obsesiv-compulsivă a unui pacient cu retard mental ușor** 35  
*Anamaria Căpățînă, Alexandra Dolfi*
- Atrofie cerebrală la un pacient Tânăr cu tulburare afectivă bipolară** 38  
*Ciobănașu Denisa-Nicoleta, Dolfi Alexandra*

## INSTRUCȚIUNI PENTRU AUTORI 40

---

Revista Română de Psihiatrie este indexată de Consiliul Național al Cercetării Științifice din Învățământul Superior la categoria **B+**. Apare trimestrial.

Colegiul Medicilor din România acordă abonaților la această publicație **5 credite EMC/an.**  
Articolele științifice publicate în revistă sunt creditate cu **80 credite EMC/articol.**

Revista Română de Psihiatrie este editată de *Asociația Română de Psihiatrie și Psihoterapie*  
și *Asociația Medicală Română*

---

# DEPRESSION IN YOUNG WOMEN: CLINICAL FEATURES AND SOCIAL INTERFERENCE

**Elena A. Mănescu<sup>1</sup>, Monica A. Coman<sup>2</sup>, Simina M. Constantin<sup>3</sup>,  
Aurel P. Nireștean<sup>4</sup>**

## Abstract

Young age represents a potential vulnerability for depression in women both because of hormonal storms of intense reproductive life and a socio-cultural context dominated by involvement in many areas of life. Clinical presentation can have its particularities that interfere with individual and social factors. Our study aimed to evaluate the correlations between clinical features of depression in young women and psycho-social factors. 30 women aged 19-35 admitted in Psychiatry Clinic no 2 Targu-Mures during October 2019-February 2020 were assessed using a questionnaire comprised of personal details questions and questions from the inventory for self-related level one cross-cutting symptom measure of DSM-5. Study results indicate an age-dependent increasing in frequency of

somatic and anxiety symptoms together with sleep disturbance. Suicidal ideation was reported more frequently in patients under 25 years in the studied group. Another finding of the study suggests that not marital status but the presence or absence of children appears to be correlated with suicidal risk. Patients suffering from depression and without children had more frequent suicidal ideation compared to those who had children. Presence of children in the family was also a protective factor for alcohol abuse. Most patients presented relational cognitive-affective patterns corresponding to mixt maladaptive personality traits.

**Keywords:** depression, young women, suicide, alcohol abuse

## Background

A higher incidence of depression in woman is a constant finding in psychiatric epidemiology. Women are twice as likely as men to develop a depressive episode throughout life (1). This gap starts in puberty and increases with age over the entire fertile period in women (2). Young age represents a milieu of potential vulnerability, both due to intense biological labor and the diversity of life roles. The various stages of reproductive life, predispose to depression through the hormonal storm and major changes that occur. Circumstances with high potential of generating stress and traumatic experiences such as sexual abuse and domestic violence occur most frequently in young age (2). An intense involvement of the modern woman in many aspects of life and an increasing number of responsibilities such as: career, household care, raising children, caring for the elderly, frequently without support and recognition, can lead to early forays into the neurotic spectrum. This more prominent social adversity in women is an important risk factor for depression, independent of the genetic predisposition (3).

Clinical presentation of depression comes in many forms, including somatic and cognitive symptoms. Masked depression, a not uncommonly form, represents a challenge because of the atypical clinical manifestations

and an accurate diagnosis implies the exclusion of a multitude of possible etiologies, which is often difficult. Socio-cultural background, personality traits, somatic vulnerability, age, are all variables that determine the diversity of clinical presentation of depression and the compensatory methods. Through this study, we aimed to assess the correlations between the particular clinical presentations of depression in young women and psycho-social aspects involved.

## Methods

The data used were obtained prospectively, by distributing a questionnaire to patients admitted to the Psychiatric Clinic II Targu-Mures between October 2019 and February 2020. Patients aged 19 to 35 years with a diagnosis of depression were included in the study. We excluded patients with a second psychiatric diagnosis and those who only partially completed the questionnaire. The study included 30 patients, 5 aged 19-25, 8 aged 26-30, and 17 aged 31-35. The questionnaire comprised questions relating to age, background, studies, family status and associated diseases as well as the inventory for self-related level one cross-cutting symptom measure of DSM-5. The level one assessment of DSM-5 is a summary but comprehensive assessment of

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, University of Medicine and Pharmacy Science and Technology Targu-Mures; Gheorghe Marinescu 38, Targu-Mures, Psychiatric Clinic no 2, 540142. Email: andreea.manescu5@gmail.com

<sup>2</sup>Department of Psychiatry, University of Medicine and Pharmacy Science and Technology Targu-Mures; Gheorghe Marinescu 38, Targu-Mures, Psychiatric Clinic no 2, 540142.

<sup>3</sup>Department of Psychiatry, University of Medicine and Pharmacy Science and Technology Targu-Mures; Gheorghe Marinescu 38, Targu-Mures, Psychiatric Clinic no 2, 540142.

<sup>4</sup>Department of Psychiatry, University of Medicine and Pharmacy Science and Technology Targu-Mures; Gheorghe Marinescu 38, Targu-Mures, Psychiatric Clinic no 2, 540142. Email: aurelniresean@yahoo.com

Correspondence concerning this article should be addressed to Andreea Manescu, Department of Psychiatry, University of Medicine and Pharmacy Targu Mures, Gheorghe Marinescu 38, Targu-Mures, MS 540142. Email andreea.manescu5@gmail.com ; Tel: 0773928082.

psychopathological symptoms comprising 23 symptoms and 13 domains. For the current study we were interested only in: anxiety, insomnia, somatization, memory disorders, alcohol, drugs and medication abuse and mixed personality traits. Responses are rated on a 5 points Likert scale depending on the severity of the symptom.

Descriptive statistics were performed for the socio-demographical characteristics of the participants. The Mann-Whitney test was applied for non-parametric analysis. For the 2X2 and 2X3 contingency tables, the Fischer-exact test and Chi<sup>2</sup> tests were applied. The Anova test was used to compare means. The statistical analysis was performed using STATA, version 14.2. Two-sided p-values less than or equal to 0.05 were considered statistically significant, and 95% confidence intervals (95% CIs) around proportions are provided.

## Results

Table 1 shows the sociodemographic characteristics of the patients

<u>Age categories n (%)</u>	
19-25	6 (20,0%)
26-30	8 (26,7%)
31-35	16 (53,3%)
<u>Origin n (%)</u>	
Rural	18 (60%)
Urban	12 (40%)
<u>Marital status n (%)</u>	
Not married	20 (66,7%)
Married	10 (33,3%)
<u>Education n (%)</u>	
High school	10 (33,3%)
University	20 (66,7%)
<u>Children n (%)</u>	
No children	20 (66,7%)
With children	10 (33,3%)
<u>Associated diseases n (%)</u>	
No associated diseases	26 (86,7%)
with associated diseases (epilepsy )	4 (13,3%)

Table 1: Socio-demographic Characteristics

Table 2 provide the particularities of clinical presentation assessed by the level one cross-sectional inventory of DSM-5.

<u>Somatization elements n (%)</u>	
No	12 (40%)
Yes	18 (60%)
<u>Anxiety (%)</u>	
No	6 (20%)
Yes	24 (80%)
<u>Insomnia n (%)</u>	
No	2 (6,7%)
Yes	28 (23,3%)
<u>Memory disorder n (%)</u>	
No	14 (46,7%)
Yes	16 (53,3%)
<u>Suicidal ideation n (%)</u>	
No	22 (73,3%)
Yes	8 (26,7%)
<u>Accentuated personality traits n (%)</u>	
No	8 (26,7%)
Yes	22 (73,3%)
<u>Alcohol use n (%)</u>	
No	24 (80,0%)
Yes	6 (20,0%)
<u>Tobacco use n (%)</u>	
No	18 (60%)
Yes	12 (40%)
<u>Prescription drugs abuse n (%)</u>	

Table 2: Peculiarities of clinical symptomatology according to the level 1 transverse symptom measurement questionnaire

### Clinical particularities by age groups

The youngest patients in the 19-25 age category had more frequently suicidal ideation compared to those

aged 26-30 and 31-35 respectively ( $p=0.01$ ,  $F=6.95$ ). Symptoms of insomnia increased in occurrence with age ( $p=0.01$ ,  $F=7.18$ ). Anxiety symptomatology associated with some forms of depression was also more commonly reported in the 26-30 and 31-35 age categories ( $p=0.02$ ,  $F=6.09$ ). Patients aged 26-30 and 31-35, showed more frequent somatic symptoms associated with the depressive episode compared to younger ones, aged 19-25, who showed no somatic symptoms ( $p<0.01$ ,  $F=10.24$ ).

#### *Clinical particularities and social context*

Patients with a higher academic level experienced insomnia more frequently compared to those with lower academic levels ( $p=0.03$ ,  $F=4.67$ ); alcohol consumption as externalization method ( $p=0.04$ ,  $F=4.02$ ) was found in those with higher education, while those with lower education abused drugs ( $p=0.01$ ,  $F=12.44$ ). Patients with higher education associated more frequently relational and cognitive-affective patterns corresponding to maladaptive personality traits ( $p=0.02$ ,  $F=11.11$ ). Childless patients more frequently associated ethanol abuse compared to those with children ( $p=0.04$ ,  $F=4.02$ ), with the latter also recording suicidal ideation less frequently ( $p=0.01$ ,  $F=6.22$ ).

#### **Discussion**

Study results indicate an age-dependent increasing in frequency of somatic and anxiety symptoms together with sleep disturbance. Certain prone personalities, accumulate over time areas of low resistance of the body, translated by a discomfort already accepted by the patient as insignificant; when a depressive episode overlaps, these areas activate and become the main focus and concern, often masking the typical symptoms. Thus, in a personality with a low threshold of anxiety, somatic symptoms causing secondary anxiety may be the main form of presentation. These types of presentation occurs as frequently as the typical ones.

Suicidal ideation was reported more frequently in patients under 25 years in the studied group. This finding could be explained by an impulsivity characteristic of the very young age, which subsequently improves. Impulsivity has been commonly reported in studies as a risk factor for self-harm and suicide (4, 5) but the results are somewhat inconsistent. Hawton et al. (6) reports impulsivity as a risk factor for suicide, independent of other variables, only among young women, not men. Another study, reports an association between suicide and impulsivity, which does not remain statistically significant after other factors such as neuroticism, extraversion, external locus of control and self-esteem (7) have been considered. Although the results are inconsistent, impulsivity may be important in identifying groups at risk. Globally, the highest rates of self-harm have been reported in young women (8), behaviour associated with an increased risk of suicide in the future (9,10), especially when associated with substance abuse (11, 12). No correlation on suicidal ideation and alcohol abuse was found in the studied group.

Interestingly, the results of the study suggest that not marital status but the presence or absence of children appears to be correlated with suicidal risk. Patients suffering from depression and without children had more frequent suicidal ideation compared to those who had children. A study found the highest suicide rate in married and childless women, explaining why the difference

frequently reported to marital status is due to the effect of parenthood rather than marriage per se (23). In the studied group, the presence of children was also a protective factor for alcohol abuse.

Most patients presented relational and cognitive-affective patterns corresponding to mixt maladaptive personality traits, especially those with higher education. A prospective longitudinal study, conducted in Sweden over a period of 50 years, demonstrated that certain premorbid personality traits (sensitive, withdrawn, self-devaluating) reflecting a style of ruminative adaptation are predictive factors of the subsequent development of a depressive episode (14).

There is evidence that pathological changes in personality have a general negative impact on the evolution of depression, especially the dimension of neuroticism. Neuroticism also increases the risk of developing and recurrence of depressive episodes (15). One aspect for future research in this regard concerns how these 'core dimensions' can represent vulnerabilities and what mechanisms are involved in their evolution towards the development of a disorder.

In conclusion, the results of the study suggest that somatic and anxiety symptoms associate more frequently to the depressive clinical picture in young women in transition to adulthood along with the diversification of socio-professional roles. These symptoms often can mask the characteristic symptomatology, a correct diagnosis thus requires increased attention. The presence of children can be a protective factor for suicide as well as alcohol abuse.

#### **Abbreviations**

DSM: The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

#### **References**

- 1.Sadock BJ, Sadock VA. Manual de buzunar de psihiatrie clinică. trad.:Lucian C. Alexandrescu-Ed. a 3-a, rev. Editura Medicală Bucureşti 2009, 175-177.
- 2.Rohde A. Importance of hormonal and psychosocial factors of depression in women. MMW Fortschr Med. 2007;149(24):25-8.
- 3.Dutta R, Ball HA, Siribaddana SH, et al. Genetic and other risk factors for suicidal ideation and the relationship with depression. Psychological Medicine, Cambridge University Press 2017, 1. doi:10.1017/S0033291717000940
- 4.Madge N, Hawton K, McMahon EM, et al. Psychological characteristics, stressful life events and deliberate self-harm: findings from the Child & Adolescent Self-harm in Europe (CASE) Study. Eur Child Adolesc Psychiatry 2011; 20:499–508. doi:10.1007/s00787-011-0210-4
- 5.Kashden J, Fremouw WJ, Callahan TS, et al Impulsivity in suicidal and nonsuicidal adolescents. J Abnorm Child Psychol 1993;21:339–53.doi:10.1007/BF00917538
- 6.Hawton K, Rodham K, Evans E, et al. Deliberate self harm in adolescents: self report survey in schools in England. BMJ 2002; 325:1207-11. doi:10.1136/bmj.325.7374.1207
- 7.Beautrais AL, Joyce PR, Mulder RT. Personality traits and cognitive styles as risk factors for serious suicide attempts among young people. Suicide Life Threat Behav 1999; 29:37–47.
- 8.Bickley H, Steeg S, Turnbull P, et al. Self-harm in Manchester: January 2010 to December 2011.The Manchester Self-Harm Project, University of Manchester, 2013.
- 9.Hawton K, Bergen H, Cooper J, et al. Suicide following self-harm: findings from the Multicentre Study of Self-Harm in England, 2000–2012. JAffect Disord 2015; 175: 147–51.
- 10.Hawton K, Bergen H, Kapur N, et al. Repetition of self-harm and suicide following self-harm in children and adolescents: findings from the multicentre study of self-harm in England. J Child Psychol Psychiatry 2012; 53: 1212–19.
- 11.Bergen H, Hawton K, Webb R, et al. Alcohol-related mortality

- following self-harm: a multicentre cohort study. JRS Open 2014; 5: 1–11.
12. Huang Y, Liu H, Tsai F, et al. Correlation of impulsivity with self-harm and suicidal attempt: a community study of adolescents in Taiwan. BMJ Open 2017;7:e017949. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017949
13. Hoyer G, Lund E. Suicide Among Women Related to Number of Children in Marriage. Arch Gen Psychiatry. 1993;50(2):134–137. doi:10.1001/archpsyc.1993.01820140060006
14. Mattisson C, Bogren M, Horstmann V et al. Risk factors for depressive disorders in the Lundby cohort—a 50 year prospective clinical follow-up. JAffect Disord 2009;113:203–215
15. Rosenbluth M, Kennedy SH, Bagby RM. Depression and personality- Conceptual and clinical challenges, 1st ed. American Psychiatric Publishing, 2005 54-59.

\*\*\*

# REVIEW OF DOPAMINE TRANSPORTER GENE POLYMORPHISMS IN MAJOR DEPRESSIVE DISORDER

**Emilia C. Popescu<sup>1</sup>, Doina Cozman<sup>2</sup>**

## Abstract

### 1. Introduction

Given the latest epidemiological data on depression and suicide, as well as the existence of some hypotheses that dopamine system dysfunction is involved in depression, it was necessary to review and summarize the latest studies in the literature.

### 2. Materials and methods

Using the PubMed database, 8 clinical studies on dopamine transporter gene and depression published before April 2018 were selected.

### 3. Results

In the selected studies, 3465 subjects were included, of

which 2527 were patients diagnosed with major depressive disorder and 938 healthy subjects were included in the control groups. Half of the studies included also studied the polymorphisms of other genes (eg DRD2, SLC6A2, COMT, ABC1, CREB1 and others).

### 4. Discussions

The results of these studies are not sufficient to support the involvement of dopamine transporter gene polymorphisms in depression. Several multicenter studies involving several patient samples are needed to draw a clear conclusion.

**Keywords:** depression, dopamine, review, polymorphism

### 1. Introduction

Major depressive disorder (MDD) is a common psychiatric disorder that can affect the mood, behavior and thoughts of the patient. According to World Health Organization, there are more than 300 million people affected by depression around the world. (1) The prevalence of depression increased by 18.4% in 10 years (between 2005 and 2015). (1) Approximately 800 000 people die by suicide every year.(1) In Europe, 3 out of 4 patients diagnosed with depression are not treated adequately.(2) In Romania 5% of the population is affected by depression and the suicide rate is 11.7 per 100 000 population.(3,4)

Depression can be classified by the severity of symptoms into mild depression, moderate depression and major depressive disorder.(5) The length of an episode can vary among patients. According to the duration of symptoms it can be divided into acute depression (minimum 2 weeks and no longer than 2 years) and chronic depression (longer than 2 years).(5)

The etiology of MDD is a complex interaction of genetic, psychological and physiological factors, each of them contributing in a small share to the disease.(6)

The first clinical trial study on the relationship between genetic polymorphisms and depression was conducted in 1978. (7) Since then many other studies have been conducted but were unable to identify the genes that predispose to major depressive disorder due to inconsistency of the results.

The dopaminergic system relates to many psychological functions, such as emotions and motivation, as well as reward-seeking behavior.(8) This pathway consists of the hippocampus (HP), cerebral cortex (frontal and prefrontal cortex or PFC), as well as some subcortical structures: nucleus accumbens, hypothalamus and amygdala . (9)

Recent studies concluded that a dysfunction of the dopaminergic pathway may be involved in the pathogenesis of psychiatric disorders. Grace suggested that reduced activation of the subcortical circuits due to their hyperactivity can induce anhedonia and depression.(10)

- The dopamine transporter (DAT) regulates the concentration of dopamine in the synaptic slit and is especially found in the basal ganglia.(11) Its role is to reuptake the dopamine spread into presynaptic terminals, terminating dopaminergic activity. The DAT1 gene, known as SLC6A3, is situated on chromosome 5p15.3. The most studied polymorphism of DAT1 is 40-bp VNTR (variable number tandem repeat). There are two alleles that have 9 and 10 repeats. The A9 allele expression is related to higher levels of dopamine and is frequently found among patients addicted to psychoactive substances.(12,13) According to studies, A9 allele (DAT-S) is linked to lower transporter protein expression, which causes higher dopamine concentration in the synapse cleft.(14) Homozygote expression of the A10 allele (also known as DAT-L) is associated with higher dopamine transporter concentration. DAT reuptakes dopamine (DA) leading to reduced dopamine availability in the synaptic slit.(15)

### 2. Materials and method

We searched PubMed for clinical-trials studies on dopamine transporter gene and MDD published before April 2018. The search strategy of the studies consisted on the keywords: dopamine transporter gene, dopamine transporter polymorphism, DAT1, in combination with depression or major depression. The clinical-trials filter was used during the search. After the analysis of the studies found, only 8 studies were included in this review. Studies were selected if: (1) patients were diagnosed with

<sup>1</sup>PhD student, Clinical Psychology Department, "Iuliu Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy, Cluj Napoca. (Correspondence: Popescu Emilia-Cristina, Psychiatry Clinic, Victor Babeș Street no. 43, Cluj-Napoca, România, E-mail cristina.popescu04@gmail.com, Phone 0756362944)

<sup>2</sup>Professor doctor, Clinical Psychology Department, "Iuliu Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy, Cluj Napoca

MDD according to standard diagnostic criteria (DSM-IV and/or ICD-10), (2) study investigated the effect of dopamine transporter polymorphisms. The exclusion criteria were: (1) the case group included bipolar patients, or (2) the genotypes distribution of the control group was not in Hardy-Weinberg equilibrium.

### 3.Results

A total of 3465 subjects were included in the studies, 2527 of them diagnosed with major depressive disorder and 938 healthy subjects were included in the control groups. The smallest mean age (11 years) was found in the study conducted by D'Souza on members of the Auckland Birthweight Collaborative cohort. The final mean age of the patients included in this review is 31.14 years.

<b>Authors</b>	<b>Number of cases</b>	<b>Number of controls</b>	<b>Number of polymorphisms studied</b>	<b>Other genes studied</b>	<b>Mean age</b>
<b>Bieliński et. al</b>	<b>364</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>Yes</b>	<b>52</b>
<b>Haeffel et. al</b>	<b>176</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>No</b>	<b>16.2</b>
<b>Huang et. al</b>	<b>582</b>	<b>435</b>	<b>17</b>	<b>No</b>	<b>38.69</b>
<b>D'Souza et. al</b>	<b>546</b>	<b>0</b>	<b>7</b>	<b>Yes</b>	<b>11</b>
<b>Sullivan et. al</b>	<b>86</b>	<b>181</b>	<b>5</b>	<b>No</b>	<b>32</b>
<b>Dong et. al</b>	<b>272</b>	<b>264</b>	<b>48</b>	<b>Yes</b>	<b>38</b>
<b>Zahavi et. al</b>	<b>38</b>	<b>58</b>	<b>2</b>	<b>Yes</b>	<b>22.34</b>
<b>Huang, Lu et. al</b>	<b>463</b>	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>No</b>	<b>38.94</b>

Table 1. Studies included in the review

Half of the studies included studied other gene polymorphism (e.g. DRD2, SLC6A2, COMT, ABC1, CREB1 and others).

Bieliński's et. al study aimed to investigate the relationship between DAT1 and COMT polymorphisms and the intensity of depressive symptoms in obese patients. In the study were included 364 Polish patients treated for obesity. For each patient researchers performed measurements of height (meters), weight (kilograms) and calculated the body mass index (BMI). Patients were diagnosed with obesity if  $BMI \geq 30$ . The severity of depression symptoms was measured with Beck Depression Inventory (BDI) and Hamilton Rating Scale (HDRS). DAT1 and COMT polymorphisms were determined using polymerase chain reaction (PCR). Male participants had more severe depressive symptoms and higher scores on both scales. A positive correlation between HDRS score and BMI was found. The study's results suggested there is an influence of DAT1 polymorphisms on the severity of depressive symptoms and obesity. Homozygotes for the A9 allele had higher scores on both scales, which means a more intense depression, in both males and females. The same allele was associated with higher BMI values, which suggests that patients have a higher risk of obesity. The researchers also performed analysis of COMT polymorphisms. The homozygotes of Met allele had higher score on depression scales. The study found an association between DAT1 polymorphisms and prevalence and intensity of depressive symptoms in obese subjects. These results indicate that pathological changes of the reward system (in which dopamine plays a crucial role) could increase the risk of developing depressive or eating disorder(16) but does not indicate a clear association between

depression and DAT1 polymorphisms.

The study of Haeffel and his team, tested three polymorphisms of DAT1 gene and their influence on the onset of first episode of depression. They used a gene-by-environment interaction design and included 176 male adolescents from a juvenile detention center situated in the north of Russia. The researchers targeted a high-risk group because the prevalence of depression is higher in delinquent male adolescents (11-33 %). (17) For the assessment of depressive symptoms they used Beck Depression Inventory. For the maternal rejection the short version EMBU ( Own Memories of Parental Rearing) was used. In this study, three polymorphisms of DAT1 gene were identified: rs2652511 (the promoter), rs40184 (intron 14) and rs6347 (exon 9). The aim of the study was to determine if genetic risk (rs6347, rs40184 and rs2652511) was associated with the environmental risk or the clinical diagnosis of depression. Subjects were diagnosed with depression if they met the DSM-IV criteria for depressive disorder. The rs6347 or rs2652511 polymorphism did not seem to interact with maternal rejection in order to predict depression. The rs40184 polymorphism interacted with maternal rejection. Maternal rejection significantly increased the risk of depression for patients with the TT genotype, as adolescents with a high score for maternal rejection and TT genotype were more likely to have an episode of depression. The same patients had higher levels of suicidal ideation (assessed with K-SADS-PL interview) and depressive symptoms. Beside having many strengths, this study also has its flaws. It's not known if this findings can be generalized to other samples, because in this study were included only incarcerated males adolescents. Another limit of the study was the application of a self-report

questionnaire for maternal rejection, not being able to know if participants with high scores were in fact rejected by mothers. It is not clear why the other two studied polymorphisms of DAT1 did not have similar results. This study supports the role of a dopamine gene in the onset of depressive disorder.(18)

Huang et. al's study explored 17 genetic polymorphisms of the DAT1 gene on a Han Chinese population from Taipei. The aim of the study was to assess the role of DAT1 allele variants in the major depressive disorder pathogenesis and their influence on personality traits. They recruited a number of 582 patients diagnosed with major depression according to DMS-IV criteria and 435 healthy volunteers for the control group. Tridimensional Personality Questionnaire was applied to 459 patients with depression in order to assess personality traits. The results of the study only showed a borderline association between two polymorphisms (rs11133767 and rs27072) and major depression, which was not confirmed neither by logistic regression or analyses of haplotype linkage. The researchers did a thorough evaluation of DAT1 polymorphisms (17 variants) in order to determine if there is any association with major depression or personality traits in patients with depression. The results showed that there is no influence of the DAT1 polymorphisms on specific personality traits in patients diagnosed with major depressive disorder. This study did not find any association between the diagnosis of major depression and the 17 polymorphisms of SLC6A3. This can be due to the fact that these 17 variants may not ensure a complete coverage of the dopamine transporter gene.(19)

D'Souza and her team used different DNA samples (buccal swab, blood sample) from 546 subjects of age eleven for DNA extraction. These participants were part of the longitudinal cohort of Auckland Birthweight Collaborative. The subjects were examined for seven DAT1 gene polymorphisms, as well as for other gene variants and depressive symptoms were measured using Centre for Epidemiological Studies Depression Scale for Children (CES-DC). The results showed that there is a significant effect rs1042098 polymorphism of the DAT1 gene (patients with TT variant had higher depression scores). DAT1 rs3863145 polymorphism was also approaching a significant value. This study suggests that DAT1 gene variants may interact with other early perinatal factors in order to influence depressive symptoms and its onset.(20)

Sullivan and his collaborators studied 5 DAT1 polymorphisms on 86 subjects with major depressive disorder and 181 alcoholic individuals. All patients included in the study completed the Temperament and Character Inventory (TCI) developed by Cloninger. The results did not suggest that there are any links between DAT1 gene variants and the behavioral trait. This study is not sufficient to conclude that there is no link between DAT and novelty seeking. This can be explained by different allele frequencies in the alcoholic patients compared to previously reported ones.(21)

Dong and his team studied the influence of DAT1 and six other genes on 272 patients with major depression and 264 control individuals. They identified 48 polymorphisms of SLC6A3, some of them not being described before in other studies. The study revealed eight single-nucleotide polymorphisms (SNPs) located in four genes: ABCB1,

NTRK2, CREB1 and SLC6A3 that are associated with susceptibility to major depression. SNPs of DAT1 (rs8179029 rs2550936) were associated with higher risk for depression or lower scores of HAM-D21. The results suggest that these polymorphisms may have implications in MDD pathophysiology, but it should be replicated on other samples.(22)

Zahavi et. al studied serotonin and dopamine gene variation in major depression. They recruited 96 young adults Toronto Area (n = 51; of which 22 were depressed) and Ontario (n= 45; 16 of them depressed). The depressed patients met the DSM-IV criteria for major depression. Severity of depression symptoms was assessed using Beck Depression Inventory-II (BDI-II) and Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD). The researchers investigated the influence of DAT1VNTR, SLC6A4 , DRD4 VNTR and COMT Val158Met variants on depression. The results provided evidence that serotonin and dopamine genes polymorphisms are associated with differences in the theory of mind decoding in patients with MDD but does not suggest they have implications in the depression symptoms or onset.(23)

Another study of Huang and his team assessed five polymorphisms of SLC6A3 gene (3'-VNTR, rs2550948, rs2975226, rs6347 and rs27072).The aim was to determine if this gene influences the personality traits of patients diagnosed with MDD. 463 Han Chinese patients were included in the study. The researchers examined: personality traits, harm avoidance (HA) and novelty seeking (NS) with the Tridimensional Personality Questionnaire. The study found no association between the SLC6A3 gene and NS or HA in the depressed patient group but suggests that DAT1 promoter polymorphisms may influence some personality traits in the subgroup with early-onset depression.(24)

#### 4.Discussion

Three out of eight studies showed that DAT1 polymorphism are implicated in the pathophysiology of depression. This effect can be explained by the dysfunction of the dopaminergic pathway. Grace suggested that if the activation of the subcortical circuits decreases due to their hyperactivity it can induce anhedonia, depression or eating disorder.(10)

Another study showed that there is no influence of the DAT1 polymorphisms either on personality traits of depressed patients or on symptoms of depression.(19) The second study of the research team suggested that DAT1 promoter polymorphisms may influence some personality traits in the subgroup with early-onset depression.(24) This can be because the studies were conducted only on Han Chinese population. More cohort studies should be done in order to confirm the effects of personality traits and the link to SLC6A3 polymorphisms on the onset of MDD.

Sullivan's study had some limits : it used alcoholic patients as control group and the sample was small for a genetic study.(21)

Zahavi's study also recruited a small number of patients. It's required a larger number of subjects in order to draw a conclusion.(23)

Although there are some studies that suggests the implications of DAT1 gene polymorphism in major depressive disorder, those results are not enough to

conclude that these gene variants increases the risk of developing depression. More studies are needed to draw a clear conclusion. These studies should be multicentric, multinational and conducted on bigger samples of patients with heterogeneous characteristics.

## References

1. Depression who [Internet]. [cited 2018 Apr 30]. Available from: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/depression>
2. Data and resources who. 2018 Apr 30 [cited 2018 Apr 30]; Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/mental-health/data-and-resources#>
3. Depression in Romania (2017) [Internet]. World Health Organization; 2018 [cited 2018 Apr 30]. Available from: <http://www.euro.who.int/en/countries/romania/data-and-statistics/infographic-depression-in-romania-2017>
4. suicid ro [Internet]. WHO. World Health Organization; [cited 2018 Apr 30]. Available from: <http://apps.who.int/gho/data/view.main.MHSUICIDEv?lang=en>
5. (UK) NCC for MH. THE CLASSIFICATION OF DEPRESSION AND DEPRESSION RATING SCALES/QUESTIONNAIRES. 2010 [cited 2018 Apr 30]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK63740/>
6. Ebmeier KP, Donaghey C, Steele JD. Recent developments and current controversies in depression. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2006 Jan 14 [cited 2018 Apr 30];367(9505):15367. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16413879>
7. Beckman G, Beckman L, Cedergren B, Perris C, Strandman E. Serum protein and red cell enzyme polymorphisms in affective disorders. *Hum Hered* [Internet]. 1978 [cited 2018 Apr 30];28(1):417. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/152929>
8. Baik J-H. Dopamine Signaling in reward-related behaviors. *Front Neural Circuits* [Internet]. 2013 [cited 2018 Apr 30];7:152. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24130517>
9. Nestler EJ. Role of the Brains Reward Circuitry in Depression: Transcriptional Mechanisms. *Int Rev Neurobiol* [Internet]. 2015 [cited 2018 Apr 30];124:15170. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0074774215000495>
10. Grace AA. Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2016 Aug 3 [cited 2018 Apr 30];17(8):52432. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27256556>
11. Hall H, Halldin C, Guilloteau D, Chalon S, Emond P, Besnard J, et al. Visualization of the dopamine transporter in the human brain postmortem with the new selective ligand [125I]PE2I. *Neuroimage* [Internet]. 1999 Jan [cited 2018 Apr 30];9(1):10816. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9918732>
12. Jorm AF, Henderson AS, Jacomb PA, Christensen H, Korten AE, Rodgers B, et al. Association of smoking and personality with a polymorphism of the dopamine transporter gene: results from a community survey. *Am J Med Genet* [Internet]. 2000 Jun 12 [cited 2018 May 1];96(3):3314. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10898910>
13. Sander T, Harms H, Podschus J, Finckh U, Nickel B, Rolfs A, et al. Allelic association of a dopamine transporter gene polymorphism in alcohol dependence with withdrawal seizures or delirium. *Biol Psychiatry* [Internet]. 1997 Feb 1 [cited 2018 May 1];41(3):299304. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9024952>
14. Vandenberghe DJ, Persico AM, Hawkins AL, Griffin CA, Li X, Jabs EW, et al. Human dopamine transporter gene (DAT1) maps to chromosome 5p15.3 and displays a VNTR. *Genomics* [Internet]. 1992 Dec [cited 2018 May 1];14(4):11046. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1478653>
15. Brookes KJ, Neale BM, Sugden K, Khan N, Asherson P, DSouza UM. Relationship between VNTR polymorphisms of the human dopamine transporter gene and expression in post-mortem midbrain tissue. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* [Internet]. 2007 Dec 5 [cited 2018 May 1];144B(8):10708. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ajmg.b.30572>
16. Bieliński M, Jaracz M, Lesiewska N, Tomaszewska M, Sikora M, Junik R, et al. Association between *<em>COMT</em>* Val158Met and *<em>DAT1</em>* polymorphisms and depressive symptoms in the obese population. *Neuropsychiatr Dis Treat* [Internet]. 2017;Volume 13:22219. Available from: <https://www.dovepress.com/association-between-comt-val158met-and-dat1-polymorphisms-and-depressive-peer-reviewed-article-NDT>
17. Vermeiren R. Psychopathology and delinquency in adolescents: a descriptive and developmental perspective. *Clin Psychol Rev* [Internet]. 2003 Mar [cited 2018 May 1];23(2):277318. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12573673>
18. Haefel GJ, Getchell M, Koposov RA, Yrigollen CM, Deyoung CG, Klintenberg B, et al. Association Between Polymorphisms in the Dopamine Transporter Gene and Depression. *Psychiatry Res.* 2009;172(1):757.
19. Huang C-C, Lu R-B, Shih M-C, Yen C-H, Huang S-Y. Association study of the dopamine transporter gene with personality traits and major depressive disorder in the Han Chinese population. *Pharmacogenet Genomics* [Internet]. 2011;21(2):947. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=01213011-201102000-00005>
20. DSouza S, Thompson JMD, Slykerman R, Marlow G, Wall C, Murphy R, et al. Environmental and genetic determinants of childhood depression: The roles of DAT1 and the antenatal environment. *J Affect Disord* [Internet]. 2016;197:1518. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2016.03.023>
21. Sullivan PF, Fifield WJ, Kennedy MA, Mulder RT, Sellman JD, Joyce PR. Novelty Seeking and a Dopamine Transporter Gene Polymorphism. *Biol Psychiatry*. 1997;42(10):10702.
22. Dong C, Wong ML, Licinio J. Sequence variations of ABCB1, SLC6A2, SLC6A3, SLC6A4, CREB1, CRHR1 and NTRK2: Association with major depression and antidepressant response in Mexican-Americans. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2009;14(12):110518. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2009.92>
23. Zahavi AY, Sabbagh MA, Washburn D, Mazurka R, Bagby RM, Strauss J, et al. Serotonin and dopamine gene variation and theory of mind decoding accuracy in major depression: A preliminary investigation. *PLoS One*. 2016;11(3):117.
24. Huang C-C, Lu R-B, Shih M-C, Yen C-H, Huang S-Y. The dopamine transporter gene possibly affects personality traits in patients with early-onset major depressive disorder. *Acta Neuropsychiatr* [Internet]. 2013;25(04):22734. Available from: [https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1601521512000055/type/journal\\_article](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1601521512000055/type/journal_article)

\*\*\*

# 3,4-METHYLENEDIOXYMETHAMPHETAMINE (MDMA) -ASSISTED PSYCHOTHERAPY FOR TREATMENT OF POSTTRAUMATIC STRESS DISORDER: LITERATURE REVIEW

**Tiberiu C. Ionescu<sup>1,2</sup>, Ionuț-Stelian Popa<sup>1</sup>, Alin Chiriac<sup>1</sup>, Cătălina Tudose<sup>1,2</sup>**

## Abstract

**Objectives** Post-traumatic stress disorder (PTSD) is a severe psychiatric disorder, with disabling potential and chronic evolution, that occurs at some people due to exposure to a specific traumatic event or threats of death, serious injury or sexual violence. Currently, psychotherapy is accepted as one of the most effective methods of treating PTSD. Incomplete clinical response as well as frequent relapses indicate the need to seek alternative therapies, of which the combination of psychotherapy with 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) is noted for its possible useful effects.

**Methods:** This paper is a literature review that has reviewed several scientific articles looking at the adjuvant effect of MDMA associated with psychotherapy in the treatment of post-traumatic stress disorder. The included studies were selected following systematic searches conducted on the PubMed online database. A total of 33 scientific articles were included.

**Results:** In general, the selected studies can be divided into two main areas in terms of objectives: studies looking at whether MDMA adjuvant psychotherapy is useful in post-traumatic stress syndrome and studies looking at the mechanisms by which MDMA can be associated with psychotherapy in the treatment of this condition.

**Conclusions:** Our results on the potential therapeutic effect of MDMA, especially in combination with psychotherapy, raise several controversies, limitations and opportunities. The existence of a small number of studies in an advanced stage, together with the significant addictive potential of the substance and the current controversies related to its use for therapeutic purposes currently limit of this therapeutic option. However, given that studies are in full swing, the benefits of increasing psychotherapy with MDMA could be a valid and frequently used treatment option in the future.

**Keywords:** 3,4-methylenedioxymethamphetamine, MDMA, PTSD, psychotrauma

## Introduction

Post-traumatic stress disorder (PTSD) is a severe psychiatric disorder, with disabling potential and chronic evolution, that occurs at some people due to exposure to a specific traumatic event or as a reaction to a near-death experience/after their life has been threatened, severe injury or sexual violence to themselves or others. PTSD is characterized by intrusive, recurrent, negative thoughts, nightmares or flashbacks of the traumatic event, intense mental discomfort, persistent avoidance of stimuli that are associated with that event, cognitive and affective disorders, self-destructive behaviour, hypervigilance, hypnotic disorders, all these leading to a social and professional dysfunction or in others important functioning areas, the time criteria being minimum 1 month. Effective management for PTSD includes pharmacological and non-pharmacological treatment. However, a substantial proportion of these patients have symptoms that are resistant to the current methods of treatment. Drug therapy has been shown to be particularly effective on symptoms of hyperexcitability and reactivity

such as irritability, poor impulse control, hyperthymic (depression, anxiety), but with limited results in terms of persistent avoidance of associated stimuli. In terms of hypnotic disorders, polypharmacy is often used due to the resistance to a single pharmacological class.

Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), such as sertraline or paroxetine, are effective in reducing PTSD symptoms. If there is a positive response, they should be continued for at least six months to prevent relapse or recurrence. Venlafaxine, a serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI), has also been shown to be effective in two randomized trials. On the other hand, randomized clinical trials provide some evidence of the effectiveness of second-generation antipsychotics in the treatment of PTSD alone or in combination with antidepressants, but with a careful management of side effects. Benzodiazepines, although not evaluated in randomized trials, are commonly used to treat anxiety and hypnotic disorders. Benzodiazepines may interact with the therapeutic effects of psychotherapies such as exposure therapy. All patients

<sup>1</sup>Alexandru Obregia Clinical Hospital of Psychiatry, Bucharest

<sup>2</sup>Neuroscience Department, Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest

Corresponding Author: Tiberiu Constantin Ionescu

Address: Romania, Bucharest, Sos. Bercaeni, no. 10

Email address: tiberiu.ionescu@drd.umfcd.ro

Phone number: +40751042075

receiving benzodiazepines in the treatment of PTSD should be monitored for the risk of abuse.

Currently, psychotherapy is accepted as one of the most effective methods of treating PTSD. The incomplete clinical responses or the high frequency of relapses revealed the need for seeking alternative treatments, one of which is adding 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) to psychotherapy. 3,4-methylenedioxymethamphetamine is a psychoactive, synthetic substance that is used in most cases for recreational purposes, but recent studies (Friederike Holze 1) begun to evaluate its therapeutic potential, especially in combination with psychotherapy. In low doses, it produces relaxation, empathy, a feeling of good mood that can go up to euphoria, but with increasing doses, the possible appearance of unwanted side effects given by its psychostimulant and hallucinogenic role increases. It should be noted that high doses have neurotoxic potential and can lead to cognitive deficits, which are not described in any of the current studies that have evaluated the therapeutic value of the substance in small doses, controlled, as an adjunct in the treatment of PTSD resistant to classical drug therapy. In recent decades, quite a few studies have been conducted on the beneficial association of MDMA in increasing PTSD treatment, but only a few have been completed. Many studies have been stopped for political, ethical, or religious reasons. The positive results of the use of

MDMA in therapeutic doses doubled by a strong therapeutic alliance are due to the effects of the substance in increasing the level of oxytocin, prolactin and serotonergic monoamine, as well as the activation potential of certain regions of the amygdala. During psychotherapy sessions associated with MDMA, patients manage to cope with traumatic events, at a low emotional level, being able to manage their emotions. All these are the basis for further studies in order to demonstrate this hypothesis over time, highlight the limitations and adverse reactions.

### Materials and methods

This paper is a literature review that has reviewed several scientific articles looking at the adjuvant effect of MDMA associated with psychotherapy in the treatment of post-traumatic stress disorder. The included studies were selected following systematic searches conducted on the PubMed online database, the words searched being: 3,4-methylenedioxymethamphetamine, MDMA, posttraumatic stress disorder, PTSD, or trauma. All included articles were written in English. A number of 39 results were identified, in the present study being included 33 articles, 6 of which don't have a conclusive topic. The articles were published between 2011 and 2020, being clinical trials, randomized clinical trials, systematized / unsystematized reviews, meta-analyzes and they are presented in table 1 in a chronological order.

Authors	Title of the article
Michael C Mithoefer et al. 2011	The safety and efficacy of (+/-) 3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study(15)
Peter Oehen et al. 2012	A randomized, controlled pilot study of MDMA ( $\pm$ 3,4-methylenedioxymethamphetamine)-assisted psychotherapy for treatment of resistant, chronic Posttraumatic Stress Disorder (PTSD)(16)
Michael C Mithoefer et al. 2012	Durability of improvement in posttraumatic stress disorder symptoms and absence of harmful effects or drug dependency after 3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy: a prospective longterm follow-up study(17)
Rianne A de Kleine et al. 2013	Pharmacological enhancement of exposure-based treatment in PTSD: a qualitative review(18)
Jerrold S Meyer, 2013	3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA): current perspectives(19)
Georg F Weber et al. 2019	Effects of stress and MDMA on hippocampal gene expression(20)
R L Carhart-Harris et al. 2014	The effect of acutely administered MDMA on subjective and BOLD fMRI responses to favourite and worst autobiographical memories(21)
Robin L Carhart-Harris et al. 2015	The Effects of Acutely Administered 3,4-Methylenedioxymethamphetamine on Spontaneous Brain Function in Healthy Volunteers Measured with Arterial Spin Labeling and Blood Oxygen Level-Dependent Resting State Functional Connectivity(22)
M B Young et al. 2015	3,4-Methylenedioxymethamphetamine facilitates fear extinction learning(23)
Jakob A Shimshoni et al. 2017	Neurochemical binding profiles of novel indole and benzofuran MDMA analogs(24)
B B Yazar-Klosinski, 2017	Potential Psychiatric Uses for MDMA(25)
Mark T Wagner et al. 2017	Therapeutic effect of increased openness: Investigating mechanism of action in MDMA-assisted psychotherapy

Ben Sessa, 2017	Why Psychiatry Needs 3,4-Methylenedioxymethamphetamine: A Child Psychiatrist's Perspective (11)
Anya K Bershad et al. 2017	MDMA does not alter responses to the Trier Social Stress Test in humans(26)
Matthew B Young et al. 2017	Inhibition of serotonin transporters disrupts the enhancement of fear memory extinction by 3,4 methylenedioxymethamphetamine (MDMA)(27)
Swerwood A et al. 2018	Novel psychotherapeutics - a cautiously optimistic focus on Hallucinogens(28)
Daniel W Curry et al. 2018	Separating the agony from ecstasy: R(-)-3,4-methylenedioxymethamphetamine has prosocial and therapeutic-like effects without signs of neurotoxicity in mice (29)
Allison A. Feduccia et al. 2018	MDMA-assisted psychotherapy for PTSD: Are memory reconsolidation and fear extinction underlying mechanisms? (30)
Peter Petschner et al. 2018	Gene expression analysis indicates reduced memory and cognitive functions in the hippocampus and increase in synaptic reorganization in the frontal cortex 3 weeks after MDMA administration in Dark Agouti rats (31)
David E Olson, 2018	Psychoplastogens: A Promising Class of Plasticity-Promoting Neurotherapeutics (32)
Marcela Ot'alora G et al. 2018	3,4-Methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: A randomized phase 2 controlled trial(33)
Andrew Gaddis et al. 2018	Regular MDMA use is associated with decreased risk of drug injection among street-involved youth who use illicit drugs (34)
Monika M Stojek et al. 2018	Neuroscience Informed Prolonged Exposure Practice: Increasing Efficiency and Efficacy Through Mechanisms (35)
Sascha B Thal et al. 2018	Current Perspective on MDMA-Assisted Psychotherapy for Posttraumatic Stress Disorder(36)
Holly S Hake et al. 2018	3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) impairs the extinction and reconsolidation of fear memory in rats(37)
Ben Sessa et al. 2019	A Review of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-Assisted Psychotherapy (38)
Michael C. Mithoefer et al. 2019	MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: study design and rationale for phase 3 trials based on pooled analysis of six phase 2 randomized controlled trials(39)
David Nutt, 2019	Psychedelic drugs-a new era in psychiatry? (40)
Allison A Feduccia et al. 2019	Breakthrough for Trauma Treatment: Safety and Efficacy of MDMA-Assisted Psychotherapy Compared to Paroxetine and Sertraline (41)
Louise Morgan et al. 2020	MDMA-assisted psychotherapy for people diagnosed with treatment-resistant PTSD: what it is and what it isn't (42)
Ingmar Gorman et al. 2020	Posttraumatic Growth After MDMA-Assisted Psychotherapy for Posttraumatic Stress Disorder (43)
Erwin Krediet et al. 2020	Reviewing the Potential of Psychedelics for the Treatment of PTSD(44)
Lisa Jerome et al. 2020	Long-term follow-up outcomes of MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: a longitudinal pooled analysis of six phase 2 trials(45)

**Table 1: Articles included in the review, in chronological order**

## Results

In general, the selected studies can be divided into two main areas in terms of objectives: studies looking at whether MDMA adjuvant psychotherapy is useful in post-traumatic stress syndrome and studies looking at the mechanisms by which MDMA can be associated with

psychotherapy in the treatment of this condition.

In an attempt to separate the therapeutic effect from the recreational one, studies have been conducted that concluded that the R-MDMA isomer increases social interaction without causing psycho-motor agitation, facilitating the eradication of fear and nod producing

neurotoxicity and hyperthermia (29). According to the literature, it has been observed that chronic exposure to unpredictable stress leads to genetic changes, changes that include increased expression of certain genes and decreased expression of other genes. MDMA administration in laboratory mouse studies after exposure to stressors significantly altered this adaptive gene profile in response to stress. Exposure to chronic stress normally leads to changes in the genes that regulate circadian rhythms, a process responsible in part for insomnia associated with chronic stress. Following the administration of MDMA in laboratory animal studies, it has been observed that these genes do not change after periods of stress. These studies also mention the effect of MDMA which alters the expression of 1225 genes in the hippocampus, the mechanism by which the drug inhibits or stimulates gene expression being related to the process of protein folding, calmodulin-dependent protein kinase activity and neuropeptide signalling pathway. The response of mice to MDMA under stress was different from the response of those not previously exposed to stressors, indicating that MDMA modifies the genetic response in the brain tissue of stressed subjects, not those without exposure (20).

A double-blind study of 25 physically and mentally healthy people suggest a new theory of the action of 3,4-methylenedioxymethamphetamine, the decrease in blood flow to the amygdala and hippocampus correlating with the intensity of its effects. MDMA also decreases the flow in the visual cortex, somatosensory cortex, upper frontal gyrus, brainstem, thalamus, hippocampus and amygdala. The 5-HT1B receptor is fully expressed in the subcalcarine domain of the visual cortex, where the decrease in blood flow corresponding to the visual cortex has been observed. It can be deduced from these findings that MDMA-stimulated endogenous serotonin stimulated this receptor in this region, causing decreased blood flow. In support of the hypothesis that the main effects of MDMA in the visual cortex occur by stimulating serotonin, there is a 5-fold increase in 5-HT than dopamine, dopaminergic and noradrenergic receptors are not intensely expressed in the visual cortex. Decreased blood flow in the medial temporal lobe is one of the most important findings, as the magnitude of the decrease correlates with the overall subjective effects of MDMA. At this level is a higher density of serotonergic receptors than dopaminergic and noradrenergic too (22).

Current treatments in post-traumatic stress syndrome have limited efficacy. One of the most used form of psychotherapy in post-traumatic stress syndrome is exposure therapy. This proved useful, the patient being faced with indications of the traumatic event until his reaction to this event improves. In order to increase the patient's involvement in the sessions, there are several potential substances, including MDMA, which through its effect of increasing serotonin and oxytocin can increase the patient's involvement in the sessions with the therapist (35).

However, psychotherapy does not provide rapid improvement, but it takes a few years to see effects in these patients. Many people who suffer from post-traumatic stress syndrome cannot complete psychotherapy sessions because reliving traumatic memories causes them mental discomfort of unbearable intensity. Psychological traumas

often also affect the ability to trust other people, this impacting the relationship between the patient and the psychotherapist. According to Foa and Kozak's theory, fear reduction is achieved only when it incorporates into traumatic memory and information that is incompatible with fear. The introduction of this new information is difficult with post-traumatic stress syndrome. MDMA stimulates the release of serotonin, dopamine, norepinephrine, increases oxytocin levels, and imaging studies indicate low amygdala activity after administration. The effect obtained is to decrease anxiety, hypervigilance and increase relaxation. The combination of psychotherapy with MDMA has the premises to present a significant efficiency in the treatment of post-traumatic stress syndrome as MDMA diminishes the fear response and decreases the defensive behaviour without blocking the access to traumatic memories. It can also facilitate a close therapeutic relationship between the patient and the psychotherapist. Patients avoid dissociation, being able to face traumatic memories without being overwhelmed by anxiety (42).

The administration of MDMA allows patients to feel fear and shame at a low intensity and at the same time to have feelings of confidence and security, particularly important aspects in post-traumatic stress syndrome. On the other hand, patients will be more empathetic and open to constructive perspectives regarding their situation, sometimes being able to find a positive component in the traumatic experience (44).

Participants in studies evaluating the effectiveness of 3,4-methylenedioxymethamphetamine reported an improvement in hypnotic disorders, coping strategies, instinctual control and stress management, and the presence of insight. Objective measurements indicate a lower degree of impairment of social rejection and a diminished response of the amygdala to faces expressing nervousness or fear (25).

There is evidence in the literature about the usefulness of augmented psychotherapy with MDMA in pediatric psychiatry too. By increasing serotonin, it decreases depression, anxiety, increases self-confidence and allows a reinterpretation of events in children with emotional trauma. Also, children who are treated this way are more involved in psychotherapy session and are not overwhelmed when the traumatic memory is approached, even expressing an increased level of empathy for the one who caused the trauma, most likely due to the increase of oxytocin. This effect of increasing empathy has led to the characterization of MDMA as „empathogenic” (11).

In the studies analysed in this review, a significant decrease in the Clinician – Administered PTSD Scale score according to DSM IV (CAPS-IV) was observed in most of those who received psychotherapy in combination with MDMA compared to those who were treated only with psychotherapy. These changes were maintained both during treatment, 2 months and one year after its completion (33,39).

Regarding the comparison between the efficacy of classical pharmacological therapy in post-traumatic stress syndrome (antidepressant treatment – SSRI) and the newly proposed (psychotherapy + MDMA), to observe therapeutic effects, it is necessary to titrate SSRI at least 2 weeks, and a study on sertraline and another on paroxetine did not identify significant improvements at 12 weeks.

The therapeutic effects of MDMA-associated psychotherapy were found to be present in 67,8% of participants for at least one year after treatment, while in the case of sertraline and paroxetine it is specified in the package leaflet that the efficacy has not been tested long-term (41). Compared to other psychoactive substances, such as psilocybin or LSD, MDMA has more stable, predictable and easier to control effects. For these reasons, such psychoactive substances have a lower potential to treat PTSD than MDMA (44).

In the treatment of post-traumatic stress syndrome, psychotherapy sessions without MDMA are equally important, as they have the role of preparing the patient for MDMA administration (sessions before MDMA administration) and of integrating new information after MDMA administration (post-administration sessions MDMA). On their own, the psychotherapy sessions associated with it are less likely to have a therapeutic effect. After the administration of MDMA, the suicidal ideation can appear, here being observed the importance of a preparation by psychotherapy before the sessions increased with 3,4 – methylenedioxymethamphetamine and of the psychological support after these sessions (38). Adverse reactions to MDMA were of moderate to mild intensity and were divided into psychiatric, gastrointestinal, and general adverse reactions. The most common side effects in the psychiatric field were irritability, depression and anxiety. Most of them disappeared in the first 7 days after MDMA administration. No changes in neurocognitive function were detected (39).

Patients who experienced insomnia after taking MDMA received Zolpidem, but most refused treatment, saying that they were not distressed by not being able to fall asleep, but that it allowed them to reflect on the psychic processes. Those with anxiety caused by MDMA received treatment with Lorazepam (16).

Given the significant addictive potential, in the case of MDMA consumption outside a controlled setting, it can lead to increased tolerance and secondary to dependence, mood disorders (depression, anxiety, impulsivity), neurocognitive deficits (memory disorders), neurotoxicity, decreased serotonin reuptake, decreased triptofan-hydroxylase activity in areas such as the neocortex, hippocampus and striatum), cardiovascular, immune, liver and kidney disorders (18,19). Currently, studies on the therapeutic use of illegal substances are highly controversial due to the potential negative consequences of their overuse. MDMA has been classified under the 1971 United Nations Convention on Psychotropic Substances as a drug dangerous to health and without therapeutic effects. Following this convention, conducting clinical trials with MDMA is a difficult process and most are not approved. Any clinical study with MDMA requires that researchers, production sites and distributors obtain licenses for this activity, which is expensive and time consuming. The personnel involved in such studies will be regularly checked by the Police, as well as the laboratories in which they take place (42).

## Conclusions

Our results on the potential therapeutic effect of MDMA, especially in combination with psychotherapy, raise several controversies, limitations and opportunities.

Imaging of low amygdala activity after administration of the substance is clinically relevant by decreasing anxiety, fear and hypervigilance. Well-being and increased feelings of relaxation, introspection and empathy are attributed to stimulating the secretion of serotonin, dopamine and norepinephrine and increasing oxytocin levels, all of which ensure increased patient compliance at psychotherapy sessions. Unlike classical drug therapy, the therapeutic effects of the association between MDMA and psychotherapy have been persistent for at least one year after the end of treatment in 67.8% of patients (41).

The existence of a small number of studies in an advanced stage, together with the significant addictive potential of the substance and the current controversies related to its use for therapeutic purposes currently limit of this therapeutic option. However, given that studies are in full swing, the benefits of increasing psychotherapy with MDMA could be a valid and frequently used treatment option in the future.

## References

- American Psychiatric Association. DSM-5 Diagnostic Classification. In: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 2013.
- Ravindran LN, Stein MB. Pharmacotherapy of post-traumatic stress disorder. Current Topics in Behavioral Neurosciences. 2010.
- Mohamed S, Rosenheck RA. Pharmacotherapy of PTSD in the U.S. Department of Veterans Affairs: Diagnostic-and symptom-guided drug selection. Journal of Clinical Psychiatry. 2008;
- Stein DJ, Ipser JC, Seedat S, Sager C, Amos T. Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder (PTSD). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006;
- Davidson J, Rothbaum BO, Tucker P, Asnis G, Benattia I, Musgnung JJ. Venlafaxine extended release in posttraumatic stress disorder: A sertraline- and placebo-controlled study. Journal of Clinical Psychopharmacology. 2006;
- Davidson J, Baldwin D, Stein DJ, Kuper E, Benattia I, Ahmed S, et al. Treatment of posttraumatic stress disorder with venlafaxine extended release: A 6-month randomized controlled trial. Archives of General Psychiatry. 2006;
- Padala PR, Madison J, Monnahan M, Marcil W, Price P, Ramaswamy S, et al. Risperidone monotherapy for post-traumatic stress disorder related to sexual assault and domestic abuse in women. International Clinical Psychopharmacology. 2006;
- Villarreal G, Hamner MB, Cañive JM, Robert S, Calais LA, Durklaski V, et al. Efficacy of quetiapine monotherapy in posttraumatic stress disorder: A randomized, placebo-controlled trial. American Journal of Psychiatry. 2016;
- Carey P, Suliman S, Ganesan K, Seedat S, Stein DJ. Olanzapine monotherapy in posttraumatic stress disorder: Efficacy in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Human Psychopharmacology. 2012;
- Rothbaum BO, Price M, Jovanovic T, Norrholm SD, Gerardi M, Dunlop B, et al. A randomized, double-blind evaluation of D-cycloserine or alprazolam combined with virtual reality exposure therapy for posttraumatic stress disorder in Iraq and Afghanistan war veterans. American Journal of Psychiatry. 2014;
- Sessa B. Why Psychiatry Needs 3,4-Methylenedioxymethamphetamine: A Child Psychiatrist's Perspective. Neurotherapeutics. 2017.
- Sessa B. Therapeutic applications of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA). In: Advances in psychedelic medicine: State-of-the-art therapeutic applications BT - Advances in psychedelic medicine: State-of-the-art therapeutic applications. 2019.
- Charuvastra A, Cloitre M. Social bonds and posttraumatic stress disorder. Annual Review of Psychology. 2008;
- el Khoury-Malhame M, Reynaud E, Soriano A, Michael K, Salgado-Pineda P, Zendjidjian X, et al. Amygdala activity correlates with attentional bias in PTSD. Neuropsychologia. 2011;
- Mithoefer MC, Wagner MT, Mithoefer AT, Jerome L, Doblin R. The safety and efficacy of ±3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: The first randomized controlled pilot study. Journal of Psychopharmacology. 2011;
- Oehen P, Traber R, Widmer V, Schnyder U. A randomized, controlled pilot study of MDMA (±3,4- Methylenedioxymethamphetamine)-

- assisted psychotherapy for treatment of resistant, chronic Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD). *Journal of Psychopharmacology*. 2013;
17. Mithoefer MC, Wagner MT, Mithoefer AT, Jerome L, Martin SF, Yazar-Klosinski B, et al. Durability of improvement in post-traumatic stress disorder symptoms and absence of harmful effects or drug dependency after 3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy: A prospective long-term follow-up study. *Journal of Psychopharmacology*. 2013;
18. de Kleine RA, Rothbaum BO, van Minnen A. Pharmacological enhancement of exposure-based treatment in PTSD: A qualitative review. *European Journal of Psychotraumatology*. 2013;
19. Meyer J. 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA): current perspectives. *Substance Abuse and Rehabilitation*. 2013;
20. Weber GF, Johnson BN, Yamamoto BK, Gudelsky GA. Effects of stress and MDMA on hippocampal gene expression. *BioMed Research International*. 2014;
21. R.L. C-H, M.B. W, D. E, M. K, B. F, I. DM, et al. The effect of acutely administered MDMA on subjective and BOLD-fMRI responses to favourite and worst autobiographical memories. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2014;
22. Carhart-Harris RL, Murphy K, Leech R, Erritzoe D, Wall MB, Ferguson B, et al. The effects of acutely administered 3,4-methylenedioxymethamphetamine on spontaneous brain function in healthy volunteers measured with arterial spin labeling and blood oxygen level-dependent resting state functional connectivity. *Biological Psychiatry*. 2015;
23. Young MB, Andero R, Ressler KJ, Howell LL. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine facilitates fear extinction learning. *Translational Psychiatry*. 2015;
24. Shimshoni JA, Winkler I, Golan E, Nutt D. Neurochemical binding profiles of novel indole and benzofuran MDMA analogues. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2017;
25. Yazar-Klosinski BB, Mithoefer MC. Potential Psychiatric Uses for MDMA. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2017;
26. Bershad AK, Miller MA, de Wit H. MDMA does not alter responses to the Trier Social Stress Test in humans. *Psychopharmacology*. 2017;
27. Young MB, Norrholm SD, Khoury LM, Jovanovic T, Rauch SAM, Reiff CM, et al. Inhibition of serotonin transporters disrupts the enhancement of fear memory extinction by 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA). *Psychopharmacology*. 2017;
28. Sherwood AM, Prisinzano TE. Novel psychotherapeutics—a cautiously optimistic focus on Hallucinogens. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2018;
29. Curry DW, Young MB, Tran AN, Daoud GE, Howell LL. Separating the agony from ecstasy: R(-)-3,4-methylenedioxymethamphetamine has prosocial and therapeutic-like effects without signs of neurotoxicity in mice. *Neuropharmacology*. 2018;
30. Feduccia AA, Mithoefer MC. MDMA-assisted psychotherapy for PTSD: Are memory reconsolidation and fear extinction underlying mechanisms? *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2018.
31. Petschner P, Tamasi V, Adori C, Kirilly E, Ando RD, Tothfalusi L, et al. Gene expression analysis indicates reduced memory and cognitive functions in the hippocampus and increase in synaptic reorganization in the frontal cortex 3 weeks after MDMA administration in Dark Agouti rats. *BMC Genomics*. 2018;
32. Olson DE. Psychoplastogens: A Promising Class of Plasticity-Promoting Neurotherapeutics. *Journal of Experimental Neuroscience*. 2018;
33. Ot'alora G M, Grigsby J, Poulter B, van Derveer JW, Giron SG, Jerome L, et al. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: A randomized phase 2 controlled trial. *Journal of Psychopharmacology*. 2018;
34. Gaddis A, Lake S, Tupper K, Nosova E, Blommaert K, Wood E, et al. Regular MDMA use is associated with decreased risk of drug injection among street-involved youth who use illicit drugs. *Drug and Alcohol Dependence*. 2018;
35. Stojek MM, McSweeney LB, Rauch SAM. Neuroscience informed prolonged exposure practice: Increasing efficiency and efficacy through mechanisms. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2018;
36. Thal SB, Lommen MJ. Current Perspective on MDMA-Assisted Psychotherapy for Posttraumatic Stress Disorder. *Journal of Contemporary Psychotherapy*. 2018;
37. Hake HS, Davis JKP, Wood RR, Tanner MK, Loetz EC, Sanchez A, et al. 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) impairs the extinction and reconsolidation of fear memory in rats. *Physiology and Behavior*. 2019;
38. Sessa B, Higbed L, Nutt D. A review of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy. *Frontiers in Psychiatry*. 2019.
39. Mithoefer MC, Feduccia AA, Jerome L, Mithoefer A, Wagner M, Walsh Z, et al. MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: study design and rationale for phase 3 trials based on pooled analysis of six phase 2 randomized controlled trials. *Psychopharmacology*. 2019;
40. D. N. Psychedelic drugs—a new era in psychiatry? *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2019;
41. Feduccia AA, Jerome L, Yazar-Klosinski B, Emerson A, Mithoefer MC, Doblin R. Breakthrough for trauma treatment: Safety and efficacy of MDMA-assisted psychotherapy compared to paroxetine and sertraline. *Frontiers in Psychiatry*. 2019.
42. Morgan L. MDMA-assisted psychotherapy for people diagnosed with treatment-resistant PTSD: What it is and what it isn't. *Annals of General Psychiatry*. 2020.
43. Gorman I, Belser AB, Jerome L, Hennigan C, Shechet B, Hamilton S, et al. Posttraumatic Growth After MDMA-Assisted Psychotherapy for Posttraumatic Stress Disorder. *Journal of Traumatic Stress*. 2020;
44. Krediet E, Bostoen T, Breeksema J, van Schagen A, Passie T, Vermetten E. Reviewing the Potential of Psychedelics for the Treatment of PTSD. *The international journal of neuropsychopharmacology*. 2020;
45. Jerome L, Feduccia AA, Wang JB, Hamilton S, Yazar-Klosinski B, Emerson A, et al. Long-term follow-up outcomes of MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: a longitudinal pooled analysis of six phase 2 trials. *Psychopharmacology*. 2020;

\*\*\*

# CASE REPORT ON OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER IN A PATIENT WITH MILD MENTAL RETARDATION

Anamaria Căpățină<sup>1</sup>, Alexandra Dolfi<sup>2</sup>

## Abstract:

By presenting this case report we wish to understand if there is a correlation between obsessive-compulsive disorder, mild mental retardation and crano-cerebral traumatism.

Obsessive-compulsive disorder is part of the anxiety spectrum disorders and is characterised by having repetitive and intrusive thoughts that distress the patient or by having repetitive behaviors (compulsions) or both. Usually the compulsive behaviors are meant to calm the

anxiety that accompanies the intrusive thought.(2)

The patient presented in this case report obtained a below medium score at the Raven test ( $IQ=65$ ). In this type of case, regarding the diagnosis of mild mental retardation, we adopted the medical treatment because from the lack of the patient difficulty to communicate psychoterapy would not be a viable option.

**Key words:** obsessive-compulsive disorder, mental retardation, crano-cerebral traumatism

## Introduction

We are presenting a less common case found in clinical practice, which is obsessive – compulsive disorder confused with acute psychotic disorder, in a patient with limited intellect/ mild mental retardation that suffered a crano-cerebral traumatism in childhood. According to psychiatric literature the link between mild mental retardation and OCD has been documented. A study from Israel, on a small cohort of teenagers with mild/moderate mental retardation, has highlighted the occurrence of OC manifestations at 10% of them (1).

Another study tries to link crano-cerebral traumatism to OCD by explaining from a neuroimaging point of view the alterations that intervene after a moderate/severe CCT, in which case there are frontal-subcortical circuits affected, whereas after a mild CCT patients can develop OCD or non-OCD anxiety achieved from a posttraumatic stress disorder(3).

Regarding the confusion between OCD and acute psychotic disorder, this can be cleared up by a total lack of insight from the patient, so that he doesn't doubt any of the intrusive thoughts, more so, he doesn't doubt the compulsion that occurs to calm that thought, which in the end is seen as or mistaken with a delirious ideation. (4)

## Case presentation

Patient of 38 years old, known with psychiatric history ( just one admission the previous month), is presenting at the on call room at our hospital Prof. Dr. Alexandru Obregia with his mother, for the following psychiatric symptoms: psycho-motor agitation, very high level of anxiety with marked inner tension and compulsive behaviors (drinking more than 10 L of water/ day and eating more than 7 whole breads/ day, this behaviors took place in the presence of stressors, such as family disputes; washing and wiping hands for a specific number of times; dromomania – he repeated the same roads for a specific number of times ).

These behaviors were time consuming, taking place for more than 1/3 of the day. The symptoms have occurred on March of 2020, at the same time with the beginning of the COVID -19 pandemic and in time they got worse, and so the patient developed hypochondriac ideation (he thought that if he doesn't drink or eat enough then his muscles will get locked and his whole nervous system will collapse, in consequence he made sure that all the food and water stocks are full and at his disposal at any moment), depressive disposition, decreased efficiency and mixed insomnia.

*Personal pathological antecedents:* The patient has a history of crano-cerebral traumatism. He was punctured with a sharp object in the left eye which led to losing his sight in that eye, permanently.

*Heredo-colateral antecedents:* The patient's father died 6 years ago, at the age 53 years old, after being diagnosed with cirrhosis in the context of chronic alcoholism.

*Living and working evaluation:* He has 8 grades and never had a job. He lives at his grandmother's cottage in the country side, where he helps her around the house. His mother lives in the city and he visits her from time to time. He is the middle child in the family, between 2 older brothers and a little sister. Before the pandemic, the patient claims that he used to spend his time playing football with the 7-8<sup>th</sup> grade kids from his village, to go running, biking, doing push-ups and squats. After the pandemic started and restrictions were imposed, such as staying indoors, he claims to have felt increased anxiety, p-m restlessness and the need to control his health with certain behaviors and practices.

*Harmful behaviors:* He denies being a smoker or having used any kind of illegal drugs. He claims that in the past he used to drink alcohol by himself (beer, approx. 5 L/day), in a stressful situation (the death of his father).

*Psychiatric history:*

<sup>1</sup>Resident doctor in psychiatry, SII, Clinical psychiatry hospital Alexandru Obregia, anamaria.capatina93@gmail.com

<sup>2</sup>Specialist doctor in psychiatry, SII, Clinical psychiatry hospital Alexandru Obregia, dolfialexandra@gmail.com

-Previous diagnosis: Acute and transitory psychotic disorder;

-Treatment received in the previous admission: antipsychotic medication (Fluanxol inj. 1 fi/month; Quetiapine cp. 400 mg, 1tb/day); sedative-hypnotic BZD (Anxiar cp. 1 mg, 1tb/day).

-Current diagnosis: Obsessive compulsive disorder;

-Treatment received in the current admission: SSRI antidepressant (Sertraline cp. 50 mg, increased from– 50 mg to 200 mg), anxiolytic/sedative-hypnotic BZD (Diazepam cp. 10 mg, 3cp/day + 1 cp.if needed), mood stabilizer ( Depakine cp. 500 mg, 3cp/day), atypical antipsychotic (Quetiapine cp. 400 mg, 2cp/evening).

From hetero-anamnesis (his mother), we found out that the patient has had multiple tantrums at home, ritualistic behavior, increased appetite for food and water, high levels of anxiety regarding not being able to complete the compulsion.

Mental state examination: The patient has proper hygiene, is correctly oriented, cooperates with the medical staff, is partially compliant to the investigations (he admits that he is scared of doing something he never did before), is compliant to the proposed treatment, eye contact could not be made (the patient is always standing on a side of the examiner so that he could look across the room and never at the person beside him), his speech is concentrated on his symptoms being associated with interfamilial tensions. When examined, he denies any perceptual alterations or suicidal ideation. The patient's disposition is predominantly anxious and depressive with compulsive elements but without intrusive thoughts according to him. At a more careful anamnesis, the main intrusive thought is: "Something bad is going to happen to me if I don't make sure I drink and eat properly.". From this thought, the patient's anxiety level increases at a point that he engages a compulsive behavior which is meant to diminish this anxiety. This will become the obsessionand will lead to obsessive-compulsive disorder, through s vicious circle. Psychological exam reveals mild mental retardation on the Raven test (IQ=65).

The CT exam could not be performed in the lack of the patient's approval, but it could have given us information regarding the possibility that the actual pathology could be linked with the previous crano-cerebral traumatism.

At the discharge moment, the patient was calm, the amount of eating and drinking has significantly diminished, his disposition and sleeping problems had also improved.

### Discussions

The diagnosis of OCD was put because the DSM-V criteria were met:

-obsessions, defined as intrusive thoughts that usually generate high levels of anxiety and that the person is trying to annihilate with another thought or action.

-compulsions, defined as repetitive behaviors or mental acts that the person is perceiving as a rule or ritual that is made to annihilate the intrusive thought or the anxiety that accompanies that thought.

-the obsessions or compulsion are time consuming and take more than 1 h/day.

-they interfere with personal life.

These symptoms cannot be assigned to substance or other medications abuse and there is no other pathology that can

explain better the patient's symptoms.

According to DSM-V, there are 3 types of OCD:

-with insight

-with partial insight

-without insight or delirious ideation (5)

The disease's debut took place just after the COVID -19 pandemic started, and because of mass-media exposure to news like "Protect yourself; Drink at least 2L/day"- the patient was triggered and developed obsessive-compulsive thinking regarding his health.

The first diagnosis, which was acute psychotic disorder, could not be sustained because according to history and hetero-anamnesis, the patient did not present actual psychotic features and did not respond to the antipsychotic given (Fluanxol). It is, however, possible that the first anamnesis was not accurate due to the lack of the patient's ability to verbalize what he actually wanted (IQ under the normal limit and low school performances), so that the compulsive behaviors were mistaken with psychotic features.

Also, the environment at home supports his compulsive disorders. The patient's mother claims that he needs to eat and drink as much as he does, without considering it a problem; instead she solicited admission of her son because of p-m agitation. This symptom has proven to be the outcome of the anxiety created by the internalized thoughts regarding his health and body image.

Although in literature are mentioned some studies linking the pathologies discussed above, there is too little data than can sustain those links between OCD and mild mental retardation and OCD and crano-cerebral traumatism.

### Conclusions

In conclusion, there is not enough data to demonstrate an evident correlation between OCD and mental retardation. Also, the confusion between OCD and acute psychotic disease can be explained by the lack of insight of the patient with OCD and/or mental retardation.

The particularity of this case is that the family does not have any insight on the patient's condition and therefore they indulge his compulsive behaviors regarding the increased amount of eating and drinking.

Because the patient has an IQ below average psychotherapy is not recommended. The options that we adopted are assuring the right treatment and making sure we educate the family about the patient's conditions.

### References

1. Benjamin James Sadock, M.D., Virginia Alcott Sadock, M.D., Pedro Ruiz, M.D.Kaplan & Saddoc's, Synopsis of psychiatry, Behavioral sciences/clinical psychiatry, eleventh edition.
2. Gothelf D, Goraly O, Avni S, et al. Psychiatric morbidity with focus on obsessive-compulsive disorder in an Israeli cohort of adolescents with mild to moderate mental retardation. J Neural Transm. 2008;
3. Berthier ML, Kulisevsky J, Gironell A, et al. Obsessive-compulsive disorder and traumatic brain injury: Behavioral, cognitive, and neuroimaging findings. Neuropsychiatry, Neuropsychol Behav Neurol. 2001;
- 4.Eisen JL, Rasmussen SA. Obsessive compulsive disorder with psychotic features. J Clin Psychiatry. 1993;
- 5.Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition(DSM-5)
- 5.Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)

\*\*\*

# BRAIN ATROPHY ON A YOUNG MALE WITH BIPOLAR DISEASE

**CIOBĂNAŞU DENISA-NICOLETA<sup>1</sup>, DOLFIALEXANDRA<sup>2</sup>**

## **Abstract:**

Bipolar disorder, sometimes referred to as manic-depressive disorder is characterized by dramatic shifts in mood, energy, and activity levels that affects a person's ability to carry out day-to-day tasks.

More than two-thirds of people with bipolar disorder have at least one close relative with the illness or with unipolar major depression, indicating that the disease has a heritable component. (1)

There have been numerous studies that have revealed the presence of cerebral atrophy especially in the prefrontal

cortex in elderly patients with bipolar affective disorder, associated with loss of grey matter(2), but we will present the case of a 28 year-old male, known with bipolar disease, admitted for a mixed episode, with the predominance of depressive episodes, exacerbated in a work-related stress, on which we discovered a cerebral atrophy on CT examination.

By introducing the neuroleptics and mood stabilizer, we were able to notice improvement on symptoms, as well as a regain on his social and professional functioning.

**Key words:** bipolar disease, cerebral atrophy, young male

## **BACKGROUND**

A maniac episode is characterized by a distinct period of abnormally and persistently elevated, expansive or irritable mood and abnormally and persistently increased goal-directed activity or energy, decreased need for sleep, more talkative than usual with the pressure of speaking, flight of ideas, grandiosity, distractibility, excessive involvement in activities that have a high potential for painful consequences, lasting at least 1 week and present most of the day, nearly every day, which is sufficiently severe to cause marked impairment in social or occupational functioning or to necessitate hospitalization. A hypomanic episode is less severe than a maniac by grade, type and duration of mood, cognitive and behavioral symptoms, with the persistence of minimum 4 days, without that marked disability that requires hospitalisation. A mixed state is the coexistence of maniac or hypomanic episodes with depressive episodes. (3) We report a case of a 28 year-old male, known with bipolar disease, with previous admissions in hospital, first reported in October 2018, second in August 2020 and the final one in December 2020.

## **HISTORY**

The patient had the first admission in Alexandru Obregia hospital during October 2018, being agitated, with disinhibition on thoughts and speech, increased talkativeness, decreased need for sleep, dysphoria, irritability and irascibility, with the final diagnosis of bipolar disease, maniac episode. From mother's affirmations, she was able to observe a first elevated mood in the winter of 2016, for which he took Depakine on doctor recommendations, but he decided to stop it on his own 6 months later. After the CT was made during hospitalization, there were no evident alterations. On the second hospitalization (August 2020), the patient came for another manic episode, but this time with a more intense state marked by a hetero-aggressive behavior, impulsivity,

marked irascibility, inflated self-esteem, distractibility with affected judgement and lack of insight. On the latest hospitalization (December 2020), the patient came with a mild depression, anxiety, panic attacks exacerbated in working environment, insomnia, diminished concentration with a partial insight.

The patient, was never married, has no children, but he has a stable job, which he couldn't attend in the last months, due to the stress related to it. He is a smoker, denies the use of alcohol, but agrees that he has a weakness for CBD oil. The patient doesn't have a relevant family psychiatric history. He denies having any allergies and denies having other medical history.

## **PHYSICAL EXAMINATION**

Weight gain based on the previous treatment with neuroleptics and timostabilizers.

Marked akathisia, which diminished in intensity and then vanished based on the treatment he received with anticholinergics (Romparkin 2 mg/day).

## **PSYCHIATRIC EXAMINATION**

On the last examination, made on December 2020, the patient had a good appearance, being well groomed, with good hygiene, with good orientation, with low mimics and movements, with spontaneous speech, being well kept in the normal flow. He was cooperative, being well behaved towards the medical staff, as well as towards the other patients. He had an increased motor activity marked by akathisia. There weren't significant abnormalities on thought process, his answers were appropriate, most of the times being on point, but on some times being circumstantial. On the moment of examination, the patient denied the existence of perceptual disturbances, as well as any delusions. It was pointed out that they were present at some point of his life, establishing that they were persecutory delusions and commentary hallucinations. The hallucinations were

<sup>1</sup>Resident doctor in psychiatry, SII, Clinical psychiatry hospital Alexandru Obregia, cbn.denisa@gmail.com

<sup>2</sup>Specialist doctor in psychiatry, SII, Clinical psychiatry hospital Alexandru Obregia, dolfialexandra@gmail.com

marked by familiar voices (both men and women), exacerbated in work place. The persecutory delusions led to the constant fear of walking down the street or being alone in some random place, without getting a panic attack, because he always thought that the others had a problem with him or the others wanted to hurt him.

He was unable to concentrate the same way as before. He had a mixed insomnia with an increased appetite. The patient was able to test reality, but he had some moments where he became insecure about the reality.

#### PARACLINICAL EXAMINATION

Mild hypertriglyceridaemia with no other abnormalities.

On the second CT (2020), it was discovered an atrophy not common with age, atrophy that was not present during the first CT made in October 2018.

#### COURSE AND TREATMENT

On the first day, the patient received a mood stabilizer (Valproic acid salts- Depakine Chrono 1500 mg/day), neuroleptics (Quetiapine cp 200 mg/day and Aripiprazole cp 10 mg /day), as well as benzodiazepines (Lorazepam cp 2 mg/day), but Quetiapine was phased out sooner than expected, because it caused an unexpected activation of the patient. Then it was established that the best option for him would be Cariprazine, so it was crossed introduced withAripiprazole being removed slowly. On the end, it was established a final treatment with Depakine 1500 mg and Cariprazine 1,5mg, final results being the improvement of perceptual disturbances and the disappearance of delusions.

Over the following months, it was established an increase of Cariprazine at 3 mg per day, as the patient has stated at times the presence of perceptual disturbances such as auditory hallucinations, with a minimum duration over the course of a day.

The evolution of patient was satisfactory, because the patient was able to regain the professional and social functionality, being able to have a stable job, working as an assistant.

#### PARTICULARITY

Cerebral atrophy at such a young age.

From specialized studies, the presence of cerebral atrophy is found after a long period of progression of the disease. Nor could it be identified the presence of bipolar affective disorder or unipolar depression in closed relatives, although according to some studies, the prevalence in first-degree relatives of patients with bipolar affective disorder is ten times higher compared to the general population, with a percentage of about 10% for dizygotic

twins and 50% for monozygotic twins. (4)

#### DISCUSSION

A study by researchers at the San Francisco VA Medical Center indicates that people with bipolar disorder may suffer progressive brain damage. The study found significantly lower concentrations of NAA in the right hippocampus of males with bipolar disorder when compared to the control group. NAA is the second most abundant amino acid next to glutamate, present in brain tissue and plays an important role in the synthesis of neuronal proteins and is a precursor of myelin. Low NAA is an indication that the integrity of neurons and/or axons has been compromised in some way, either by damage, loss or dysfunction. (5)

Neuroinflammation and excitotoxicity may contribute to progressive atrophy and disease worsening in BD. High levels of C-reactive protein and of pro-inflammatory cytokines have been identified in plasma from BD patients, suggesting a generalized inflammatory process. (6)

Several studies have suggested that valproate therapy may cause reversible brain atrophy and cognitive impairment, but after years and years of mood stabilizers,(7) not being the case here, due to the limited time that he received Depakine.

#### CONCLUSION

ACT on young patients with bipolar disease is a rare thing to do, especially if the patient is on his first maniac episodes. To the best of our knowledge, we couldn't identify a lot of studies regarding cerebral atrophy at such young age, so it would beneficial in the future for the patients with this disease to receive more imaging testing.

#### References:

1. National Institute of Mental Health
2. Coffey CE, Wilkinson WE, Parashos IA, et al. Quantitative cerebral anatomy of the aging human brain: a cross-sectional study using magnetic resonance imaging. *Neurology*. 1992;42:527–536.
3. American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (fifth edition)*, United States, 2013.
4. Barnett JH, Smoller JW. The genetics of bipolar disorder. *Neuroscience*. 2009;164:331–343.
5. Raymond DEICKEN, Robert FEIWELL, Brain SOHER, Mary PEGUES, Susan ANZALONE, "Bipolar disorder may cause progressive brain damage", *American Journal of Psychiatry*, vol.170, no.5 , 2013.
6. YONG-KU Kim, HYUN-GANG Jung, AYE-MU Myint, HYUN Kim, SUN-HWA Park, "Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder", *Journal of affective disorders*, vol.104, issue 1-3, 2007, pages 91-95
7. Yamanouchi H, Ota T, Imataka G, Nakagawa E, Eguchi M. Reversible altered consciousness with brain atrophy caused by valproic acid. *Pediatr Neurol* 2003;28:382–384

\*\*\*

# CUPRINS

---

---

## ARTICOLE ORIGINALE

- Depresia la femei tinere: particularități clinice și interferențe sociale** 21  
*Elena A. Mănescu, Monica A. Coman, Simina M. Constantin, Aurel P. Nireștean*

## ARTICOLE DE SINTEZĂ

- Review: polimorfismele genei transportorului dopaminei în tulburarea depresivă majoră** 25  
*Emilia C Popescu, Doina Cozman*
- Augmentarea Psihoterapiei cu 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) în Tulburarea de Stres Posttraumatic** 29  
*Tiberiu C. Ionescu, Ionuț-Stelian Popa, Alin Chiriac, Cătălina Tudose*

## CAZ CLINIC

- Studiu de caz în tulburarea obsesiv-compulsivă a unui pacient cu retard mental ușor** 35  
*Anamaria Căpățînă, Alexandra Dolfi*
- Atrofie cerebrală la un pacient Tânăr cu tulburare afectivă bipolară** 38  
*Ciobănașu Denisa-Nicoleta, Dolfi Alexandra*

## INSTRUCȚIUNI PENTRU AUTORI 40



# DEPRESIA LA FEMEI TINERE: PARTICULARITĂȚI CLINICE ȘI INTERFERENȚE SOCIALE

**Elena A. Mănescu<sup>1</sup>, Monica A. Coman<sup>2</sup>, Simina M. Constantin<sup>3</sup>, Aurel P. Nireștean<sup>4</sup>**

## Rezumat

Vârsta Tânără poate reprezenta un teren de vulnerabilitate crescută pentru depresie la femei, datorită travaliului hormonal caracteristic unei intense vieți reproductive, dublate de un context socio-cultural dominat de implicarea în diverse roluri ale vieții. Tabloul clinic îmbracă diverse forme, particularitățile acestuia putând interfeța cu factori individuali și sociali. Prin acest studiu am dorit să urmărim corelațiile dintre particularitățile tabloului clinic depresiv la femeile tinere și anumiți factori psihosociali. Studiul a inclus 30 de femei cu vârstă cuprinsă între 19 și 35 de ani, internate în secția Psihiatrie II Târgu-Mureș în perioada Octombrie 2019–Februarie 2020. Evaluarea s-a făcut utilizând un chestionar care a cuprins întrebări vizând date personale și întrebări ale inventarului de auto-evaluare a simptomului transversal al DSM-5, nivel unu. Rezultatele studiului indică o frecvență

crescută a simptomelor anxioase, somatice și a tulburărilor de somn, odată cu înaintarea în vîrstă. Ideea suicidară a fost mai des întâlnită la pacientele sub 25 de ani din lotul studiat. O altă constatare a studiului de față sugerează că nu statutul marital ci prezența sau absența copiilor pare a fi corelată cu riscul suicidă. Pacientele suferind de depresie și fără copii au prezentat mai frecvent ideea suicidară comparativ cu cele care aveau copii. Prezența copiilor în familie a fost de asemenea un factor protectiv în ce privește abuzul de alcool. Majoritatea pacientelor suferind de depresie, au prezentat scheme de relaționare cognitiv-afective corespunzătoare unor trăsături de personalitate accentuate maladaptativ.

**Cuvinte cheie:** depresie, femei tinere, suicid, abuz de alcool

## Introducere

Preponderența depresiei la femei este una dintre cele mai confirmate constatări în epidemiologia psihiatrică. Femeile sunt de două ori mai predispuse ca bărbații să dezvolte un episod depresiv de-a lungul vieții (1). Acest decalaj între sexul feminin și masculin apare la pubertate și crește cu vârsta, pe toată durata perioadei fertile la femei (2).

Vârsta Tânără reprezintă un teren de potențială vulnerabilitate la femei, atât datorită travaliului biologic intens cât și a diversității rolurilor vieții. Diferitele stadii ale vieții reproductive, predispusă la depresie prin furtuna hormonală și schimbările majore care au loc.

Tot la vârsta Tânără, femeile se întâlnesc mai frecvent cu situații generatoare de stres și experiențe traumaticе precum abuz sexual și violență domestică (3). Experiențele traumaticе, mai ales cele precoce, pot avea un efect de durată asupra psihicului. Hiperimplicarea în rolurile vieții a persoanelor de sex feminin în societatea modernă, prin asumarea unor responsabilități precum: îngrijirea gospodăriei, creșterea copiilor, îngrijirea persoanelor vârstnice, provocările legate de realizarea profesională, fără a beneficia de susținere și recunoaștere, pot conduce la incursiuni timpurii în spectrul nevrotic. Această adversitatea socială mai proeminentă la femei,

reprezintă un factor de risc important în prevalența crescută a depresiei la vârsta Tânără, independent de predispoziția genetică (3).

Tabloul clinic depresiv poate avea diverse prezentări, de la modificări dispoziționale caracteristice, la simptome cognitive și somatice. Depresia mascată, nu mai puțin frecventă, reprezintă o provocare prin atipismul manifestărilor clinice iar un diagnostic precis presupune excluderea unei multitudini de etiologii posibile, lucru adesea dificil. Fondul socio-cultural, trăsăturile de personalitate, vulnerabilitatea somatică, vârsta, sunt variabile care determină diversitatea modului de prezentare a depresiei și metodele de compensare. Prin studiul de față, ne-am propus să evaluăm corelațiile dintre particularitățile formelor de prezentare ale depresiei la femei tinere și diferite aspecte psihosociale.

## Metode

Datele folosite au fost obținute prospectiv, prin distribuirea unui chestionar pacientelor internate în Clinica Psihiatrie II Târgu-Mureș în perioada Octombrie 2019 – Februarie 2020. Au fost incluse în studiu pacientele cu vârstă cuprinsă între 19 și 35 de ani, cu diagnosticul de depresie. Din lotul final au fost excluse pacientele cu alte diagnostice psihiatricе asociate și cele care au completat parțial chestionarul. Studiul a inclus 30 de paciente, 5 cu

<sup>1</sup>Elena A. Mănescu, Departmentul de Psihiatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie Știință și Tehnologie Târgu-Mureș; Gheorghe Marinescu 38, Târgu-Mureș, Clinica Psihiatrie II, 540142. Email: andreea.manescu5@gmail.com

<sup>2</sup>Monica A. Coman, Departmentul de Psihiatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie Știință și Tehnologie Târgu-Mureș; Gheorghe Marinescu 38, Târgu-Mureș, Clinica Psihiatrie II, 540142.

<sup>3</sup>Simina M. Constantin, Departmentul de Psihiatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie Știință și Tehnologie Târgu-Mureș; Gheorghe Marinescu 38, Târgu-Mureș, Clinica Psihiatrie II, 540142.

<sup>4</sup>Aurel P. Nireștean, Profesor, Departmentul de Psihiatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie Știință și Tehnologie Târgu-Mureș; Gheorghe Marinescu 38, Târgu-Mureș, Clinica Psihiatrie II, 540142. Email: aurelniresian@yahoo.com

vârsta cuprinsă între 19-25 de ani, 8 cu vârstă cuprinsă între 26-30 de ani și 17 cu vârstă cuprinsă între 31-35 de ani. Cuestionarul distribuit a cuprins întrebări referitoare la vîrstă, mediul de proveniență, studii, statut familial și boli asociate precum și inventarul de auto-evaluare a simptomului transversal nivel 1 al DSM-5. Evaluarea de nivel 1 a DSM-5 este o evaluare sumară, dar cuprinzătoare, a simptomelor psihopatologice și cuprinde 23 de simptome care surprind 13 domenii, în studiul actual interesându-ne domeniile: anxietate, insomnie, somatizare, tulburări de memorie, abuz de alcool, droguri sau medicamente și trăsături mixte accentuate de personalitate. Răspunsurile sunt cotate pe o scală Likert de 5 puncte în funcție de severitatea simptomului.

S-a efectuat statistică descriptivă pentru caracteristicile socio-demografice ale participanților. S-a aplicat testul Mann-Whitney pentru analizele non-parametrice. Pentru tabelele de contingenta de 2X2, respectiv 2X3, s-au aplicat testele Fischer-exact test și Chi2. Testul Anova a fost folosit pentru compararea mediilor.

Pentru analiza statistică am folosit programul STATA software, versiunea 14.2. Rezultatele au fost considerate semnificative statistic în cazul valorii  $p$  mai mică decât 0,05.

## Rezultate

Tabelul 1 prezintă caracteristicile socio-demografice ale pacientelor.

<u>Categorii de vîrstă (%)</u>	
19-25	6 (20,0%)
26-30	8 (26,7%)
31-35	16 (53,3%)
<u>Mediu de proveniență (%)</u>	
Rural	18 (60%)
Urban	12 (40%)
<u>Status marital (%)</u>	
Necăsătorită	20 (66,7%)
Căsătorită	10 (33,3%)
<u>Studii n (%)</u>	
Liceu	10 (33,3%)
Studii superioare	20 (66,7%)
<u>Copii (%)</u>	
Fără copii	20 (66,7%)
Cu copii	10 (33,3%)
<u>Boli asociate (%)</u>	
Fără boli asociate	26 (86,7%)
Cu boli asociate (epilepsie)	4 (13,3%)

Tabelul 1. Caracteristicile socio-demografice

Tabelul 2 prezintă particularitățile clinice ale depresiei, evaluate cu ajutorul inventarului transversal de nivel 1 al DSM-5.

<u>Elemente de somatizare n (%)</u>	
Nu	12 (40%)
Da	18 (60%)
<u>Anxietate n (%)</u>	
Nu	6 (20%)
Da	24 (80%)
<u>Insomnie n (%)</u>	
Nu	2 (6,7%)
Da	28 (23,3%)
<u>Tulburări de memorie n (%)</u>	
Nu	14 (46,7%)
Da	16 (53,3%)
<u>Ideatie suicidară n (%)</u>	
Nu	22 (73,3%)
Da	8 (26,7%)
<u>Trăsături accentuate de personalitate n (%)</u>	
Nu	8 (26,7%)
Da	22 (73,3%)
<u>Consum de alcool n (%)</u>	
Nu	24 (80,0%)
Da	6 (20,0%)
<u>Consum de tutun n (%)</u>	
Nu	18 (60%)
Da	12 (40%)
<u>Abuz de medicamente n (%)</u>	
Nu	26 (86,7%)
Da	4 (13,3%)

Tabel 2. Particularitățile simptomatologiei clinice conform cuestionarului de măsurare a simptomului transversal de nivel 1, DSM-5.

### Particularități clinice la diferite categorii de vîrstă

Pacientele cele mai tinere, cu vârstă cuprinsă în categoria 19-25 de ani au manifestat mai frecvent ideatie suicidară comparativ cu cele cu vârstă cuprinsă între 26-30 de ani, respectiv 31-35 de ani ( $p=0,01$ ,  $F=6,95$ ). S-a observat o frecvență crescută de apariție a insomniei în tabloul clinic, odată cu vârstă ( $p=0,01$ ,  $F=7,18$ ). De

asemenea, simptomatologia anxioasă asociată în unele forme de depresie a fost mai frecvent raportată la categoriile de vârstă 26-30, respectiv 31-35 de ani ( $p=0.02$ ,  $F=6.09$ ). Pacientele cu vârstă cuprinsă în intervalul 26-30 de ani, respectiv 31-35 de ani, au manifestat mai frecvent elemente de somatizare asociate episodului depresiv comparativ cu cele mai tinere, cu vârstă cuprinsă în categoria 19-25 de ani, care nu au manifestat deloc elemente de somatizare ( $p<0.01$ ,  $F=10.24$ ).

#### *Particularități clinice în context social*

Pacientele cu un nivel academic superior, au prezentat mai frecvent insomnie, comparativ cu cele cu nivel academic inferior ( $p=0.03$ ,  $F=4.67$ ) iar ca și metodă de externalizare, consumul de alcool ( $p=0.04$ ,  $F=4.02$ ) a fost întâlnit la cele cu studii superioare, pe când cele cu studii inferioare au abuzat de medicamente ( $p=0.01$ ,  $F=12.44$ ). Pacientele cu studii superioare au asociat de asemenea mai frecvent scheme de relationare cognitiv-affective corespunzătoare unor trăsături de personalitate accentuate maladaptativ, în special cele cu studii superioare. Un studiu longitudinal prospectiv de proporții, condus în Suedia pe o perioadă de 50 de ani, a demonstrat că anumite trăsăturile de personalitate premorbide (sensitiv, retras, autodevalorizant) reflectând un stil de adaptare ruminativ, reprezentă factori predictivi ai dezvoltării ulterioare a unui episod depresiv (14).

Există dovezi că modificările în sens patologic ale personalității au un impact negativ general asupra evoluției depresiei, în special dimensiunea nevroticismului. Nevroticismul crește, de asemenea, riscul de apariție și recurență a episoadelor depresive (15). Un aspect pentru cercetarea viitoare în acest sens, vizează modul în care aceste „dimensiuni-nucleu” pot reprezenta vulnerabilități și ce mecanisme sunt implicate în evoluția acestora spre dezvoltarea unei tulburări.

Ideația suicidară a fost mai des întâlnită la pacientele sub 25 de ani din lotul studiat. Această constatare ar putea fi explicată printr-o impulsivitate caracteristică vîrstei foarte tinere, care se ameliorează ulterior. Impulsivitatea a fost raportată frecvent în studiu ca fiind un factor de risc pentru auto-vătămare și suicid (4, 5) însă rezultatele sunt oarecum inconstante. Hawton et al. (6) raportează impulsivitatea ca factor de risc pentru suicid, independent de alte variabile, doar în rândul femeilor tinere, nu și la bărbați. Alt studiu, raportează o asociere între suicid și impulsivitate, care nu rămâne semnificativă statistic după ce au fost luati în considerare alți factori precum nevroticismul, extravensiunea, locus de control extern și stima de sine (7). Deși rezultatele sunt inconstante, impulsivitatea ar putea fi importantă în identificarea unor grupe la risc. La nivel global, cele mai ridicate rate de auto-vătămare au fost raportate la femeile tinere (8), comportament asociat cu un risc crescut de suicid în viitor (9,10), în special atunci când există asociate elemente toxicofilice cum ar fi abuzul de alcool (11, 12). În cadrul lotului studiat nu s-a găsit nici o corelație privind ideația suicidară și abuzul de alcool.

În mod interesant, rezultatele studiului sugerează că nu statutul marital ci prezența sau absența copiilor pare a fi corelată cu riscul suicid. Pacientele suferind de

depresie și fără copii au prezentat mai frecvent ideeație suicidară comparativ cu cele care aveau copii. Un studiu raportează cea mai mare rată de suicid la femeile căsătorite și fără copii, aceasta explicând de ce diferența frecvent raportată la statutul marital se datorează mai degrabă efectului parentalității și nu mariajului per se (13). La lotul studiat, prezența copiilor a fost de asemenea un factor protectiv în ce privește abuzul de alcool.

Majoritatea pacientelor suferind de depresie, au prezentat scheme de relationare cognitiv-affective corespunzătoare unor trăsături de personalitate accentuate maladaptativ, în special cele cu studii superioare. Un studiu longitudinal prospectiv de proporții, condus în Suedia pe o perioadă de 50 de ani, a demonstrat că anumite trăsăturile de personalitate premorbide (sensitiv, retras, autodevalorizant) reflectând un stil de adaptare ruminativ, reprezentă factori predictivi ai dezvoltării ulterioare a unui episod depresiv (14).

Există dovezi că modificările în sens patologic ale personalității au un impact negativ general asupra evoluției depresiei, în special dimensiunea nevroticismului. Nevroticismul crește, de asemenea, riscul de apariție și recurență a episoadelor depresive (15). Un aspect pentru cercetarea viitoare în acest sens, vizează modul în care aceste „dimensiuni-nucleu” pot reprezenta vulnerabilități și ce mecanisme sunt implicate în evoluția acestora spre dezvoltarea unei tulburări.

Concluzionând, rezultatele studiului sugerează asocierea simptomelor somatice și a anxietății tabloului clinic depresiv la femeile tinere, odată cu tranzitia spre maturitate și diversificarea rolurilor socio-profesionale. Nu rareori, aceste simptome pot masca simptomatologia caracteristică, diagnosticarea corectă necesitând astfel atenție sporită. Prezența copiilor poate fi un factor protectiv în ce privește suicidul dar și abuzul de alcool.

#### **Abrevieri**

DSM: Manual de diagnostic și clasificare statistică a tulburărilor mintale

#### **Bibliografie**

- 1.Sadock BJ, Sadock VA. Manual de buzunar de psihiatrie clinică. trad.:Lucian C. Alexandrescu-Ed. a 3-a, rev. Editura Medicală București 2009, 175-177.
- 2.Rohde A. Importance of hormonal and psychosocial factors of depression in women. MMW Fortschr Med. 2007;149(24):25-8.
- 3.Dutta1 R, Ball1 HA, Siribaddana SH, et al. Genetic and other risk factors for suicidal ideation and the relationship with depression. Psychological Medicine, Cambridge University Press 2017, 1. doi:10.1017/S0033291717000940
- 4.Madge N, Hawton K, McMahon EM, et al. Psychological characteristics, stressful life events and deliberate self-harm: findings from the Child & Adolescent Self-harm in Europe (CASE) Study. Eur Child Adolesc Psychiatry 2011; 20:499–508. doi:10.1007/s00787-011-0210-4
- 5.Kashden J, Fremouw WJ , Callahan TS , et al Impulsivity in suicidal and nonsuicidal adolescents. J Abnorm Child Psychol 1993;21:339–53.doi:10.1007/BF00917538
- 6.Hawton K, Rodham K, Evans E, et al. Deliberate self harm in adolescents: self report survey in schools in England. BMJ 2002; 325:1207-11. doi:10.1136/bmj.325.7374.1207
- 7.Beautrais AL, Joyce PR, Mulder RT. Personality traits and cognitive styles as risk factors for serious suicide attempts among young people. Suicide Life Threat Behav 1999; 29:37–47.
- 8.Bickley H, Steeg S, Turnbull P, et al. Self-harm in Manchester: January 2010 to December 2011.The Manchester Self-Harm Project, University of Manchester, 2013.
- 9.Hawton K, Bergen H, Cooper J, et al. Suicide following self-harm: findings from the Multicentre Study of Self-Harm in England, 2000–2012. JAffect Disord 2015; 175: 147–51.
- 10.Hawton K, Bergen H, Kapur N, et al. Repetition of self-harm and

suicide following self-harm in children and adolescents: findings from the multicentre study of self-harm in England. *J Child Psychol Psychiatry* 2012; 53: 1212–19.  
11.Bergen H, Hawton K, Webb R, et al. Alcohol-related mortality following self-harm: a multicentre cohort study. *JRSM Open* 2014; 5: 1–11.  
12.Huang Y, Liu H, Tsai F, et al. Correlation of impulsivity with self-harm and suicidal attempt: a community study of adolescents in Taiwan. *BMJ Open* 2017;7:e017949. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017949  
13.Hoyer G, Lund E. Suicide Among Women Related to Number of

Children in Marriage. *Arch Gen Psychiatry*. 1993;50(2):134–137. doi:10.1001/archpsyc.1993.01820140060006  
14.Mattisson C, Bogren M, Horstmann V et al. Risk factors for depressive disorders in the Lundby cohort—a 50 year prospective clinical follow-up. *J Affect Disord* 2009;113:203–215  
15.Rosenbluth M, Kennedy SH, Bagby RM. Depression and personality- Conceptual and clinical challenges, 1st ed. American Psychiatric Publishing, 2005 54-59.

\*\*\*

# REVIEW: POLIMORFISMELE GENEI TRANSPORTORULUI DOPAMINEI ÎN TULBURAREA DEPRESIVĂ MAJORĂ

**Emilia C Popescu<sup>1</sup>, Doina Cozman<sup>2</sup>**

## **Rezumat:**

### **1. Introducere**

Având în vedere ultimele date epidemiologice despre depresie și suicid, precum și existența unor supozitii conform cărora disfuncția sistemului dopaminergic este implicată în depresie, era necesară o revizuire a ultimelor studii din literatura de specialitate și realizarea unei sintezei a acestora.

### **2. Materiale și metode**

Utilizând baza de date PubMed s-au selectat 8 studii clinice despre gena transportorului dopaminei și depresie publicate înainte de aprilie 2018.

### **3. Rezultate**

În studiile selectate au fost inclusi 3465 de subiecți, dintre care 2527 erau pacienți diagnosticați cu tulburare depresivă majoră și 938 subiecți sănătoși au fost inclusi în grupurile de control. Jumătate din studiile incluse au studiat și polimorfismele altor gene (de exemplu DRD2, SLC6A2, COMT, ABC1, CREB1 și altele).

### **4. Discuții**

Rezultatele acestor studii nu sunt suficiente pentru a susține implicarea polimorfismelor genei transportorului dopaminei în apariția depresiei. Sunt necesare mai multe studii multicentrice care să cuprindă eșantioane mai mari de pacienți pentru a trage o concluzie clară.

**Cuvinte cheie:** depresie, dopamină, review, polimorfisme

### **1. Introducere**

Tulburarea depresivă majoră (MDD) este o tulburare psihiatrică frecventă care poate afecta dispoziția, comportamentul și gândurile pacientului. Potrivit Organizației Mondiale a Sănătății, există peste 300 de milioane de persoane afectate de depresie în întreaga lume.(1) Prevalența depresiei a crescut cu 18,4% în 10 ani (între 2005 și 2015). Aproximativ 800000 de personae mor prin suicid în fiecare an.(1) În Europa, 3 din 4 pacienți diagnosticați cu depresie nu sunt tratați corespunzător.(2) În România, 5% din populație este afectată de depresie, iar rata suicidului este de 11,7 la 100 000 de locuitori.(3,4)

Depresia poate fi clasificată după severitatea simptomelor în depresie ușoară, depresie moderată și tulburare depresivă majoră.(5) Lungimea unui episod poate varia în rândul pacienților. În funcție de durata simptomelor, se poate împărți în depresie acută (minim 2 săptămâni și nu mai mult de 2 ani) și depresie cronică (mai mult de 2 ani).(5) Etiologia MDD este o interacțiune complexă a factorilor genetici, psihologici și fiziologici, fiecare dintre ei contribuind într-o anumită măsură la apariția bolii.(6)

Primul studiu clinic privind relația dintre polimorfismele genetice și depresie a fost efectuat în 1978.(7) De atunci, multe alte studii au fost efectuate dar nu au reușit să identifice genele care predispusă la tulburarea depresivă majoră din cauza inconsecvenței rezultatelor.

Sistemul dopaminergic este implicat în realizarea multor funcții psihologice, cum ar fi emoțiile și motivația, precum și comportamentul de căutare al recompensei.(8) Această cale neurală este formată din hippocampus (HP), cortex cerebral (cortex frontal și prefrontal sau PFC) precum și unele structuri subcorticale: nucleus accumbens,

hipotalamus și amigdală.(9) Studiile recente au concluzionat că o disfuncție a căii dopaminergice poate fi implicată în patogeneza tulburărilor psihiatrice. Grace a sugerat că activarea redusă a circuitelor subcorticale datorită hiperactivității lor poate induce anhedonia și depresia.(10) Transportorul dopaminei (DAT) regleză concentrația dopaminei în fanta sinaptică și se găsește în special în ganglionii bazali.(11) Rolul său este de a recaptcha dopamina în terminațiile presinaptice, stopând activitatea dopaminergică. Gena DAT1, cunoscută sub numele de SLC6A3, este situată pe cromozomul 5p15.3. Polimorfismul cel mai studiat al DAT1 este 40-bp VNTR (Repetiții în Tandem a Numerelor Variabile). Există două alele care au 9 și respectiv 10 repetiții. Expresia alelei A9 este legată de nivele mai ridicate de dopamină, fiind frecvent întâlnită în rândul pacienților dependenți de substanțele psihoactive.(12,13) Conform studiilor, alela A9 (DAT-S) este legată de expresia redusă a proteinei transportorului, care se traduce printr-o concentrație mai mare de dopamină la nivelul fantei sinaptice.(14) Expresia homozigotă a alelei A10 (cunoscută și ca DAT-L) este asociată cu o concentrație mai mare de transportator de dopamină. DAT recaptează dopamina (DA) conducând la disponibilitatea scăzută a dopaminei în fanta sinaptică (15).

### **2. Materiale și metode**

Am căutat în PubMed studiile clinice despre gena transportatorului de dopamină și MDD publicate înainte de aprilie 2018. Strategia de căutare a studiilor a constat în cuvintele cheie: gena transportatorului de dopamină, polimorfismul transportatorului de dopamină, DAT1, în asociere cu depresia sau depresia majoră. Filtrul de studii

<sup>1</sup>Doctorand la Catedra de Psihologie Medicală, Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațegianu", Cluj-Napoca, România

<sup>2</sup>Profesor universitar la Catedra de Psihologie Medicală, Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațegianu", Cluj-Napoca, România

clinice a fost utilizat în timpul căutării. După analiza studiilor găsite, doar 8 studii au fost incluse în acest review.

Studiile au fost selectate dacă: (1) pacienții au fost diagnosticati cu MDD conform criteriilor standard de diagnostic (DSM-IV și / sau ICD-10), (2) studiu a investigat efectul polimorfismelor transportorului dopaminei. Criteriile de excludere au fost: (1) grupul de cazuri a inclus pacienții bipolari sau (2) distribuția genotipurilor grupului martor nu a fost în echilibru

Hardy-Weinberg.

### 3. Rezultate

Un total de 3465 subiecți au fost inclusi în studii, dintre care 2527 dintre aceștia au fost diagnosticati cu tulburare depresivă majoră și 938 subiecți sănătoși au fost inclusi în grupurile de control. Cea mai mică vârstă medie (11 ani) a fost găsită în studiul efectuat de D'Souza asupra membrilor cohortei de colaborare la nivel de greutate la Auckland. Vârsta medie finală a pacienților inclusă în această sinteză este 31,14 ani.

Autori	Număr de cazuri	Număr de controale	Număr al polimorfismelor studiate	Alte gene studiate	Vârstă medie
Bielinski et. al	364	0	3	DA	52
Haeffel et. al	176	0	3	NU	16,2
Huang et. al	582	435	17	NU	38,69
D'Souza et. al	546	0	7	DA	11
Sullivan et. al	86	181	5	NU	32
Dong et. al	272	264	48	YES	38
Zahavi et. al	38	58	2	YES	22,34
Huang, Lu et. al	463	0	5	NO	38,94

Tabel 1. Studiile incluse în review

Jumătate din studiile incluse au studiat polimorfismele altor gene (de exemplu DRD2, SLC6A2, COMT, ABC1, CREB1 și altele).

Studiul lui Bielinski și al colaboratorilor a urmărit să investigheze relația dintre polimorfismele genelor DAT1 și COMT și intensitatea simptomelor depresive la pacienții obezi. În studiu au fost inclusi 364 pacienți polonezi tratați pentru obezitate. Pentru fiecare pacient, cercetătorii au efectuat măsurători de înălțime (metri), greutate (kilograme) și au calculat indicele de masă corporală (IMC). Pacienții au fost diagnosticati cu obezitate dacă IMC  $\geq$  30. Severitatea simptomelor depresiei a fost măsurată cu Beck Depression Inventory (BDI) și Hamilton Rating Scale (HDRS). Polimorfismele DAT1 și COMT au fost determinate utilizând reacția în lanț a polimerazei (PCR). Participanții de sex masculin au avut simptome depresive mai severe și scoruri mai mari la ambele scale. S-a constatat o corelație pozitivă între scorul HDRS și IMC. Rezultatele studiului sugerează că există o influență a polimorfismelor DAT1 asupra severității simptomelor depresive și a obezității. Homozigoții pentru alela A9 au avut scoruri mai mari la ambele scale, ceea ce înseamnă o depresie mai intensă atât la bărbați, cât și la femei. Aceeași alelă a fost asociată cu valori ridicate ale IMC, ceea ce sugerează că pacienții au un risc mai ridicat de obezitate. Cercetătorii au efectuat de asemenea analiza polimorfismelor COMT. Homozigoții alelei Met au avut un scor mai mare la scalele de depresie. Studiul a relevat și asocierea dintre polimorfismele DAT1 și prevalența și intensitatea simptomelor depresive la subiecții cu obezitate. Aceste rezultate indică faptul că modificările patologice ale sistemului de recompensă (în care dopamina joacă un rol crucial) ar putea crește riscul apariției tulburărilor depresive sau alimentare (16), dar nu indică o asociere clară între depresie și polimorfismele DAT1.

În studiul lui Haeffel și al echipei sale au fost testate trei polimorfisme ale genei DAT1 și influența lor asupra debutului primului episod de depresie. Aceștia au folosit un design de interacționare genă-mediu înconjurator și au inclus 176 de adolescenți de sex masculin dintr-un centru de detenție juvenil situat în nordul Rusiei. Cercetătorii au vizat un grup cu risc ridicat, deoarece prevalența depresiei este mai mare în rândul adolescentilor delincvenți de sex masculin (11-33%).(17) Pentru evaluarea simptomelor depresive au utilizat scala Beck Depression Inventory. Pentru respingerea maternă a fost utilizată versiunea scurtă EMBU (Own Memories of Parental Rearing). În acest studiu s-au identificat trei polimorfisme ale genei DAT1: rs2652511 (promotorul), rs40184 (intronul 14) și rs6347 (exonul 9). Scopul studiului a fost să determine dacă riscul genetic (rs6347, rs40184 și rs2652511) este asociat cu riscul de mediu sau diagnosticul clinic al depresiei. Subiecții au fost diagnosticati cu depresie dacă îndeplinesc criteriile DSM-IV pentru tulburarea depresivă. Polimorfismul rs6347 sau rs2652511 nu părea să interacționeze cu respingerea maternă pentru a anticipa depresia. Polimorfismul rs40184 a interacționat cu respingerea maternă. Respingeră maternă a crescut semnificativ riscul de depresie la pacienții cu genotip TT, deoarece adolescentii cu scor mare pentru respingerea maternă și genotipul TT aveau un risc mai mare de apariție a unui episod depresiv. Aceeași pacienți au avut un nivel mai ridicat de ideeție suicidară (evaluat cu interviul K-SADS-PL) și simptome depresive. Pe lângă faptul că are multe puncte forte, acest studiu are, de asemenea, limitele sale. Nu se știe dacă aceste constatări pot fi generalizate la alte eșantioane, deoarece în acest studiu au fost inclusi doar adolescentii din centre de detenție. O altă limită a studiului a fost aplicarea unui chestionar de auto-evaluare pentru respingerea maternă, neputându-se săii dacă participanții cu scoruri mari au fost de fapt respinși de

mame. Nu este clar de ce celelalte două polimorfisme studiate ale DAT1 nu au avut rezultate similare. Acest studiu susține rolul unei gene a dopaminei în declanșarea tulburării depresive.(18).

Studiul lui Huang și al colaboratorilor a studiat 17 polimorfisme genetice ale genei DAT1 pe o populație chineză Han din Taipei. Scopul studiului a fost de a evalua rolul variantelor alelor DAT1 în patogeneza tulburării depresive majore și influența lor asupra trasaturilor de personalitate. Ei au recrutat un număr de 582 de pacienți diagnosticați cu depresie majoră în conformitate cu criteriile DMS-IV și 435 de voluntari sănătoși pentru grupul de control. A fost aplicat chestionarul de personalitate tridimensional (TPQ-Tridimensional Personality Questionnaire) la 459 pacienți cu depresie pentru a evalua trăsăturile de personalitate. Rezultatele studiului au arătat doar o asociere limitată între două polimorfisme (rs11133767 și rs27072) și depresia majoră, care nu a fost confirmată nici de regresia logistică, nici de analizele de haplotip. Cercetătorii au realizat o evaluare extensivă a polimorfismelor DAT1 (17 variante), pentru a determina dacă există o asociere cu depresia majoră sau trasaturile de personalitate la pacienții cu depresie. Rezultatele au arătat că nu există nici o influență a polimorfismelor DAT1 asupra unor trăsături specifice de personalitate la pacienții diagnosticați cu tulburare depresivă majoră. Studiul nu a găsit nici o legătură între diagnosticul de depresie majoră și cele 17 polimorfisme ale SLC6A3. Acest lucru se datorează faptului că aceste 17 variante nu pot asigura o acoperire completă a genei transportorului dopaminei.(19)

D'Souza și echipa ei au folosit probe diferite de ADN (tampon bucal, mostre de sânge) de la 546 de subiecți de 11 ani pentru extracția ADN. Acești participanți au făcut parte din cohorte de lungă durată a Auckland Birthweight Collaborative. Subiecții au fost examinați pentru șapte polimorfisme ale genelor DAT1, precum și pentru alte variante genetice, iar simptomele depresive au fost măsurate utilizând Scala de Depresie pentru Copiii și Centrul de Studii Epidemiologice (CES-DC). Rezultatele au arătat că există un efect semnificativ al polimorfismului rs1042098 al genei DAT1 (pacienții cu varianta TT au avut scoruri ale depresiei mai mari). Polimorfismul rs3863145 al DAT1 se apropia, de asemenea, de o valoare prag semnificativă. Acest studiu sugerează că variantele genei DAT1 pot interacționa cu alți factori perinatali timpurii pentru a influența simptomele depresiei și debutul acestora.(20)

Sullivan și colaboratorii săi au studiat 5 polimorfisme DAT1 la 86 de subiecți cu tulburare depresivă majoră și 181 de pacienți cu dependență la alcool. Toți pacienții inclusi în studiu au completat Inventarul Temperamentului și Caracterului (TCI) dezvoltat de Cloninger. Rezultatele nu sugerează că există vreo legătură între variantele genei DAT1 și trăsăturile comportamentale. Acest studiu nu este suficient pentru a concluziona că nu există nicio legătură între DAT și trăsătura de personalitate "căutarea nouului" (novelty-seeking). Acest lucru poate fi explicat prin frecvența diferită a alelor la pacienții alcoolici comparativ cu cele raportate anterior.(21)

Dong și echipa sa au studiat influența DAT1 și a altor șase gene la 272 de pacienți cu depresie majoră și 264 de indivizi din lotul martor. Au identificat 48 de

polimorfisme uninucleotidice (SNP) ale SLC6A3, unele dintre ele nefiind descrise anterior în alte studii. Cercetătorii au identificat opt polimorfisme uninucleotidice localizate în patru gene: ABCB1, NTRK2, CREB1 și SLC6A3 care sunt asociate cu susceptibilitatea la depresia majoră. Două polimorfisme uninucleotidice ale DAT1 (rs8179029 rs2550936) au fost asociate cu un risc mai mare pentru depresie sau scoruri mai mici ale HAM-D21. Rezultatele sugerează că aceste polimorfisme pot avea implicații în fiziopatologia MDD, dar ar trebui replicate pe alte eșantioane.(22)

Zahavi și colaboratorii au studiat variația genelor serotonină și a dopaminei în depresia majoră. Au recrutat 96 de tineri din zona Toronto (n = 51, din care 22 au avut diagnostic de depresie) și Ontario (n = 45, 16 dintre aceștia fiind cu diagnostic de depresie). Pacienții cu depresie au îndeplinit criteriile DSM-IV pentru depresie majoră. Severitatea simptomelor depresiei a fost evaluată utilizând scalele Beck Depression Inventory-II (BDI-II) și Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD). Cercetătorii au investigat influența variantelor DAT1 VNTR, SLC6A4, DRD4 VNTR și COMT Val158Met asupra depresie. Rezultatele au dovedit că polimorfismele genelor serotonină și dopaminei sunt asociate cu diferențele în teoria decodificării mintii (theory of mind) la pacienții cu MDD, dar nu sugerează că ar avea implicații și asupra simptomelor depresiei sau apariției acestora.(23)

Un alt studiu al lui Huang și al echipei sale a evaluat cinci polimorfisme ale genei SLC6A3 (3'-VNTR, rs2550948, rs2975226, rs6347 și rs27072). Scopul a fost de a determina dacă această genă influențează trăsăturile de personalitate ale pacienților diagnosticați cu MDD. În studiu au fost inclusi 463 pacienți chinezi din populația Han. Cercetătorii au examinat: trăsăturile de personalitate, evitarea prejudiciului (HA) și căutarea de nouăți (NS) cu chestionarul tridimensional de personalitate (TPQ). Studiul nu a găsit nici o asociere între gena SLC6A3 și NS sau HA în grupul de pacienți deprimați, dar sugerează că polimorfismele promotorului DAT1 pot influența anumite trăsături de personalitate din subgrupul cu depresie cu debut precoce (24).

#### 4.Discuții

Trei din opt studii au arătat că polimorfismele genei DAT1 sunt implicate în fiziopatologia depresiei. Acest efect poate fi explicat prin disfuncția căii dopaminergice. Grace a sugerat că dacă activarea circuitelor subcorticale scade din cauza hiperactivității lor, aceasta poate induce anhedonie, depresie sau tulburări de alimentație.(10)

Un alt studiu a arătat că nu există nici o influență a polimorfismelor DAT1 asupra trăsăturilor de personalitate ale pacienților deprimați, sau asupra simptomelor depresiei.(19) Al doilea studiu al echipei de cercetare a sugerat că polimorfismele promotorului DAT1 pot influența anumite trăsături de personalitate în subgrupul cu debut precoce al depresiei.(24) Acest lucru se datorează faptului că studiile au fost efectuate doar pe populația chineză Han. Ar trebui realizate mai multe studii de cohortă pentru a confirma efectele trăsăturilor de personalitate și a legăturii cu polimorfismele SLC6A3 în debutul tulburării depressive majore.

Studiul lui Sullivan a avut unele limite: a folosit pacienții cu dependență la alcool ca grup de control și eșantionul a

fost prea mic pentru un studiu genetic.(21) Studiul lui Zahavi a recrutat de asemenea un număr mic de pacienți. Este necesar un număr mai mare de subiecți pentru a putea trage o concluzie.(23)

Deși există unele studii care sugerează implicațiile polimorfismului genei DAT1 în tulburarea depresivă majoră, aceste rezultate nu sunt suficiente pentru a concluziona că aceste variante genetice cresc riscul de apariție a depresiei. Mai multe studii sunt necesare pentru a trage o concluzie clară. Aceste studii ar trebui să fie multicentrice, multinaționale și efectuate pe eșantioane mai mari de pacienți cu caracteristici heterogene.

## Bibliografie

- 1.Depression who [Internet]. [cited 2018 Apr 30]. Available from: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- 2.Data and resources who. 2018 Apr 30 [cited 2018 Apr 30]; Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/mental-health/data-and-resources#>
- 3.Depression in Romania (2017) [Internet]. World Health Organization; 2018 [cited 2018 Apr 30]. Available from: <http://www.euro.who.int/en/countries/romania/data-and-statistics/infographic-depression-in-romania-2017>
- 4.suicid.ro [Internet]. WHO. World Health Organization; [cited 2018 Apr 30]. Available from: <http://apps.who.int/gho/data/view.main.MHSUICIDEv?lang=en>
- 5.(UK) NCC for MH. THE CLASSIFICATION OF DEPRESSION AND DEPRESSION RATING SCALES/QUESTIONNAIRES. 2010 [cited 2018 Apr 30]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK63740/>
- 6.Ebmeier KP, Donaghey C, Steele JD. Recent developments and current controversies in depression. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2006 Jan 14 [cited 2018 Apr 30];367(9505):153–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16413879>
- 7.Beckman G, Beckman L, Cedergren B, Perris C, Strandman E. Serum protein and red cell enzyme polymorphisms in affective disorders. *Hum Hered* [Internet]. 1978 [cited 2018 Apr 30];28(1):41–7. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/152929>
- 8.Baik J-H. Dopamine Signaling in reward-related behaviors. *Front Neural Circuits* [Internet]. 2013 [cited 2018 Apr 30];7:152. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24130517>
- 9.Nestler EJ. Role of the Brain's Reward Circuitry in Depression: Transcriptional Mechanisms. *Int Rev Neurobiol* [Internet]. 2015 [cited 2018 Apr 30];124:151–70. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0074774215000495>
- 10.Grace AA. Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2016 Aug 3 [cited 2018 Apr 30];17(8):524–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27256556>
- 11.Hall H, Halldin C, Guilloteau D, Chalon S, Emond P, Besnard J, et al. Visualization of the dopamine transporter in the human brain postmortem with the new selective ligand [125I]PE2I. *Neuroimage* [Internet]. 1999 Jan [cited 2018 Apr 30];9(1):108–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9918732>
- 12.Jorm AF, Henderson AS, Jacomb PA, Christensen H, Korten AE, Rodgers B, et al. Association of smoking and personality with a polymorphism of the dopamine transporter gene: results from a community survey. *Am J Med Genet* [Internet]. 2000 Jun 12 [cited 2018 May 1];96(3):331–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10898910>
- 13.Sander T, Harms H, Podschus J, Finckh U, Nickel B, Rolfs A, et al. Allelic association of a dopamine transporter gene polymorphism in alcohol dependence with withdrawal seizures or delirium. *Biol Psychiatry* [Internet]. 1997 Feb 1 [cited 2018 May 1];41(3):299–304. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9024952>
- 14.Vandenbergh DJ, Persico AM, Hawkins AL, Griffin CA, Li X, Jabs EW, et al. Human dopamine transporter gene (DAT1) maps to chromosome 5p15.3 and displays a VNTR. *Genomics* [Internet]. 1992 Dec [cited 2018 May 1];14(4):1104–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1478653>
- 15.Brookes KJ, Neale BM, Sugden K, Khan N, Asherson P, D'Souza UM. Relationship between VNTR polymorphisms of the human dopamine transporter gene and expression in post-mortem midbrain tissue. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* [Internet]. 2007 Dec 5 [cited 2018 May 1];144B(8):1070–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ajmg.b.30572>
- 16.Bielński M, Jaracz M, Lesiewska N, Tomaszewska M, Sikora M, Junik R, et al. Association between COMT Val158Met and DAT1 polymorphisms and depressive symptoms in the obese population. *Neuropsychiatr Dis Treat* [Internet]. 2017;Volume 13:2221–9. Available from: <https://www.dovepress.com/association-between-comt-val158met-and-dat1-polymorphisms-and-depressive-peer-reviewed-article-NDT>
- 17.Vermeiren R. Psychopathology and delinquency in adolescents: a descriptive and developmental perspective. *Clin Psychol Rev* [Internet]. 2003 Mar [cited 2018 May 1];23(2):277–318. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12573673>
- 18.Haeffel GJ, Getchell M, Koposov RA, Yrigollen CM, Deyoung CG, Klintenberg B, et al. Association Between Polymorphisms in the Dopamine Transporter Gene and Depression. *Psychiatry Res.* 2009;172(1):75–7.
- 19.Huang C-C, Lu R-B, Shih M-C, Yen C-H, Huang S-Y. Association study of the dopamine transporter gene with personality traits and major depressive disorder in the Han Chinese population. *Pharmacogenet Genomics* [Internet]. 2011;21(2):94–7. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=01213011-201102000-00005>
- 20.D'Souza S, Thompson JMD, Slykerman R, Marlow G, Wall C, Murphy R, et al. Environmental and genetic determinants of childhood depression: The roles of DAT1 and the antenatal environment. *J Affect Disord* [Internet]. 2016;197:151–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2016.03.023>
- 21.Sullivan PF, Fifield WJ, Kennedy MA, Mulder RT, Sellman JD, Joyce PR. Novelty Seeking and a Dopamine Transporter Gene Polymorphism. *Biol Psychiatry*. 1997;42(4):1070–2.
- 22.Dong C, Wong ML, Licinio J. Sequence variations of ABCB1, SLC6A2, SLC6A3, SLC6A4, CREB1, CRHR1 and NTRK2: Association with major depression and antidepressant response in Mexican-Americans. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2009;14(12):1105–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2009.92>
- 23.Zahavi AY, Sabbagh MA, Washburn D, Mazurka R, Bagby RM, Strauss J, et al. Serotonin and dopamine gene variation and theory of mind decoding accuracy in major depression: A preliminary investigation. *PLoS One*. 2016;11(3):1–17.
- 24.Huang C-C, Lu R-B, Shih M-C, Yen C-H, Huang S-Y. The dopamine transporter gene possibly affects personality traits in patients with early-onset major depressive disorder. *Acta Neuropsychiatr* [Internet]. 2013;25(04):227–34. Available from: [https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1601521512000055/type/journal\\_article](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1601521512000055/type/journal_article)

\*\*\*

# AUGMENTAREA PSIHOTERAPIEI CU 3,4-METHYLENEDIOXYMETHAMPHETAMINE (MDMA) ÎN TULBURAREA DE STRES POSTTRAUMATIC - REVIEW DE LITERATURĂ

Tiberiu C. Ionescu<sup>1,2</sup>, Ionuț S. Popa<sup>1</sup>, Alin Chiriac<sup>1</sup>, Cătălina Tudose<sup>1,2</sup>

## Rezumat:

**Obiective:** Tulburarea de stres post-traumatic (PTSD) este o tulburare psihiatrică cu potențial evolutiv sever, ce apare la unele persoane din cauza expunerii la evenimente traumatice specifice sau amenințări cu moartea, răni grave sau violență sexuală. În prezent, psihoterapia este considerată una dintre cele mai eficiente modalități de a trata PTSD. Răspunsul clinic incomplet precum și recăderile frecvente indică necesitatea de a căuta terapii alternative, dintre care asocierea psihoterapiei cu 3,4-metilenedioximetamfetamina (MDMA) se remarcă prin potențialele efecte benefice.

**Metode:** Lucrarea de față reprezintă un review de literatură ce a revizuit mai multe articole științifice ce urmăresc efectul adjuvant al MDMA asociat psihoterapiei în tratamentul sindromului de stres posttraumatic. Studiile incluse au fost selectate în urma căutărilor sistematice desfășurate pe baza de date online PubMed. Au fost analizate un număr de 33 de articole.

**Rezultate:** În general, studiile selectate pot fi împărțite în două domenii principale din punct de vedere al obiectivelor: studii ce urmăresc dacă administrarea MDMA adjuvant psihoterapiei este utilă în sindromul de stres posttraumatic și studii ce analizează mecanismele prin care MDMA poate fi asociat psihoterapiei în tratamentul acestei afecțiuni.

**Concluzii:** Potențialul efect terapeutic al MDMA-ului, mai ales în asociere cu psihoterapia, ridică o serie de controverse, limitări, dar și oportunități. Existenta unui număr redus de studii aflate într-o fază avansată, alături de potențialul adictiv semnificativ al substanței și controversele actuale legate de utilizarea sa în scopuri terapeutice limitează momentan această opțiune terapeutică. Cu toate acestea, în viitor, beneficiile augmentării psihoterapiei cu MDMA ar putea reprezenta o opțiune de tratament validă.

**Cuvinte cheie:** 3,4-methylenedioxymethamphetamine, MDMA, PTSD, psihotraumă

## Introducere

Tulburarea de stres posttraumatic (PTSD) reprezintă o tulburare psihiatrică severă, cu potențial invalidant și evoluție cronică, care apare la anumite persoane secundar expunerii la un eveniment traumatic concret sau la amenințarea cu moartea, vătămare severă sau violență sexuală a lor sau a altora (1). PTSD se caracterizează prin gânduri intruze, recurente, cu conținut negativ, coșmaruri sau flashback-uri ale evenimentului traumatic, disconfort psihic intens, evitarea persistentă a stimulilor asociați respectivului eveniment, tulburări în sfera cognitivă și afectivă, comportament autodistructiv, hipervigiliență, tulburări hipnice, toate acestea ducând la o disfuncție socială, profesională sau alte domenii importante de funcționare, criteriul minim de timp fiind de o lună. Managementul eficiente pentru PTSD include tratamentul farmacologic și non-farmacologic. Cu toate acestea, o proporție substanțială a acestor pacienților prezintă simptomatologie rezistentă la tratamentul actual.

Terapia medicamentoasă și-a arătat eficiența cu precădere în ceea ce privește simptomele hiperexcitabilității și reactivității precum iritabilitatea, slabul control pulsional, hipertimice (depresie, anxietate), dar cu rezultate limitate în ceea ce privește

comportamentul de evitare persistentă a stimulilor asociați (2). În ceea ce privește tulburările hipnice adesea se ajunge la utilizarea polifarmaciei, fiind adesea rezistente la o singură clasă farmacologică (3).

Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (SSRI) precum sertralina sau paroxetina, sunt eficienți în reducerea simptomelor PTSD. Dacă există un răspuns pozitiv, acestea trebuie continuat timp de cel puțin săse luni pentru a preveni recidiva sau recurența (4). De asemenea venlafaxina, un inhibitor al recaptării serotoninei și norepinefrinei (SNRI) și-a dovedit eficiența în două trial-uri randomizate (5,6). Pe de altă parte, studii clinice randomizate oferă unele dovezi ale eficacității antipsihoticelor de generația a două în tratamentul PTSD ca monoterapie sau în asociere cu antidepresivele, cu atenție însă asupra efectelor secundare (7–9). Benzodiazepinele deși nu au fost evaluate în studii randomizate sunt frecvent utilizate pentru a trata anxietatea și tulburările hipnice. Benzodiazepinele pot afecta efectele terapeutice ale psihoterapiilor precum terapia prin expunere. Toți pacienții cărora li se administrează benzodiazepine în tratamentul PTSD ar trebui monitorizați pentru riscul de abuz (10).

La momentul actual, psihoterapia este acceptata

<sup>1</sup>Spital Clinic de Psihiatrie Profesor Doctor Alexandru Obregia, București

<sup>2</sup>Departament Neuroștiințe, Universitatea de Medicină și Farmacie Carol Davila, București

Autor de corespondență: Tiberiu Constantin Ionescu. Adresă: Romania, București, Sos. Berceni, nr. 10. Adresă e-mail: tiberiu.ionescu@drd.umfcd.ro. Telefon: +40751042075

ca una dintre cele mai eficiente metode de tratament ale PTSD. Răspunsurile clinice incomplete ori recăderile frecvente, au relevat necesitatea căutării unor alternative de tratament, una dintre acestea fiind reprezentată de augmentarea psihoterapiei cu 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA). 3,4-methylenedioxymethamphetamine este o substanță psihooactivă, sintetică, ce este utilizată în marea majoritate a cazurilor în scop recreațional, dar studii recente (Friederike Holze 1) au început să evaluateze potențialul terapeutic al acesteia, mai ales în asociere cu psihoterapia. În doze reduse, acesta produce relaxare, empatie, sentiment de bună dispoziție până la euforie, însă cu creșterea dozelor, crește și posibila apariție a nedoritelor efecte adverse date de rolul sau secundar psihostimulant și halucinogen (11). De menționat este faptul că dozele mari au potențial neurotoxic și pot duce la deficite cognitive, acestea nefiind descrise în niciunul dintre actualele studii ce au evaluat valoarea terapeutică a substanței în doze mici, controlate, ca metodă adjuvantă în tratamentul PTSD rezistent la terapia medicamentoasă clasică.

În ultimele decenii, s-au desfășurat o serie de studii privind beneficia asociere a MDMA-ului în augmentarea tratamentului PTSD, însă doar unele au fost duse la bun sfârșit. Multe studii au fost oprite din considerente politice, etice sau religioase(12)

Rezultatele pozitive ale utilizării MDMA-ului în

doze terapeutice dublat de oalianță terapeutică puternică se datorează efectelor substanței de a crește nivelul oxitocinei, prolactinei și monoaminei serotoninergice, cât și potențialului de activare a anumitor regiuni de la nivelul amigdalei (13). În timpul ședințelor de psihoterapie asociate cu MDMA, pacienții reușesc să confrunte evenimentele traumatizante, la un nivel afectiv redus, putând să-și gestioneze emoțiile. Toate acestea au reprezentat bazele continuării studiilor în vederea demonstrării acestei ipoteze în timp, evidențierii limitelor și a reacțiilor adverse (14).

#### Materiale și metode

Lucrarea de față reprezintă un review de literatură ce a revizuit mai multe articole științifice ce urmăresc efectul adjuvant al MDMA asociat psihoterapiei în tratamentul sindromului de stres posttraumatic. Studiile incluse au fost selectate în urma căutărilor sistematice desfășurate pe baza de date online PubMed, cuvintele căutate fiind: 3,4-methylenedioxymethamphetamine, MDMA, posttraumatic stress disorder, PTSD sau trauma. Toate articole incluse au fost redactate în limba engleză. Au fost identificate un număr de 39 de rezultate, în studiul de față fiind incluse 33 de articole, 6 articole neavând o temă concluzivă. Articole incluse au fost publicate între anii 2011 și 2020, fiind trial-uri clinice, studii clinice randomizate, review-uri sistematizate/nesistematizate, meta-analize, acestea fiind prezentate în tabelul 1 în ordine cronologică.

Autor	Titlu
Michael C Mithoefer et al. 2011	The safety and efficacy of {+/-}3,4-methylenedioxymethamphetamine -assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment -resistant posttraumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study (15)
Peter Oehen et al. 2012	A randomized, controlled pilot study of MDMA ( $\pm$ 3,4 -Methylenedioxymethamphetamine) - assisted psychotherapy for treatment of resistant, chronic Post -Traumatic Stress Disorder (PTSD) (16)
Michael C Mithoefer et al. 2012	Durability of improvement in post -traumatic stress disorder symptoms and absence of harmful effects or drug dependency after 3,4 -methylenedioxymethamphetamine -assisted psychotherapy: a prospective long -term follow -up study (17)
Rianne A de Kleine et al. 2013	Pharmacological enhancement of exposure -based treatment in PTSD: a qualitative review (18)
Jerrold S Meyer, 2013	3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA): current perspectives (19)
Georg F Weber et al. 2019	Effects of stress and MDMA on hippocampal gene expression (20)
R L Carhart -Harris et al. 2014	The effect of acutely administered MDMA on subjective and BOLD -fMRI responses to favourite and worst autobiographical memories (21)
Robin L Carhart - Harris et al. 2015	The Effects of Acutely Administered 3,4 -Methylenedioxymethamphetamine on Spontaneous Brain Function in Healthy Volunteers Measured with Arterial Spin Labeling and Blood Oxygen Level-Dependent Resting State Functional Connectivity (22)
M B YOUNG et al. 2015	3,4-Methylenedioxymethamphetamine facilitates fear extinction learning (23)
Jakob A Shimshoni et al. 2017	Neurochemical binding profiles of novel indole and benzofuran MDMA analogues (24)

B B Yazar -Klosinski, 2017	Potential Psychiatric Uses for MDMA (25)
Mark T Wagner et al. 2017	Therapeutic effect of increased openness: Investigating mechanism of action in MDMA -assisted psychotherapy
Ben Sessa, 2017	Why Psychiatry Needs 3,4 -Methylenedioxymethamphetamine: A Child Psychiatrist's Perspective (11)
Anya K Bershad et al. 2017	MDMA does not alter responses to the Trier Social Stress Test in humans (26)
Matthew B Young et al. 2017	Inhibition of serotonin transporters disrupts the enhancement of fear memory extinction by 3,4 - methylenedioxymethamphetamine (MDMA) (27)
Swerwood A et al. 2018	Novel psychotherapeutics - a cautiously optimistic focus on Hallucinogens (28)
Daniel W Curry et al. 2018	Separating the agony from ecstasy: R( -)-3,4-methylenedioxymethamphetamine has prosocial and therapeutic -like effects without signs of neurotoxicity in mice (29)
Allison A. Feduccia et al. 2018	MDMA-assisted psychotherapy for PTSD: Are memory reconsolidation and fear extinction underlying mechanisms? (30)
Peter Petschner et al. 2018	Gene expression analysis indicates reduced memory and cognitive functions in the hippocampus and increase in synaptic reorganization in the frontal cortex 3 weeks after MDMA administration in Dark Agouti rats (31)
David E Olson, 2018	Psychoplastogens: A Promising Class of Plasticity -Promoting Neurotherapeutics (32)
Marcela Ot'alora G et al. 2018	3,4-Methylenedioxymethamphetamine -assisted psychotherapy for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: A randomized phase 2 controlled trial (33)
Andrew Gaddis et al. 2018	Regular MDMA use is associated with decreased risk of drug injection among street -involved youth who use illicit drugs (34)
Monika M Stojek et al. 2018	Neuroscience Informed Prolonged Exposure Practice: Increasing Efficiency and Efficacy Through Mechanisms (35)
Sascha B Thal et al. 2018	Current Perspective on MDMA -Assisted Psychotherapy for Posttraumatic Stress Disorder (36)
Holly S Hake et al. 2018	3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) impairs the extinction and reconsolidation of fear memory in rats (37)
Ben Sessa et al. 2019	A Review of 3,4 -methylenedioxymethamphetamine (MDMA) -Assisted Psychotherapy (38)
Michael C. Mithoefer et al. 2019	MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: study design and rationale for phase 3 trials based on pooled analysis of six phase 2 randomized controlled trials (39)
David Nutt, 2019	Psychedelic drugs -a new era in psychiatry? (40)
Allison A Feduccia et al. 2019	Breakthrough for Trauma Treatment: Safety and Efficacy of MDMA -Assisted Psychotherapy Compared to Paroxetine and Sertraline (41)
Louise Morgan et al. 2020	MDMA-assisted psychotherapy for people diagnosed with treatment -resistant PTSD: what it is and what it isn't (42)
Ingmar Gorman et al. 2020	Posttraumatic Growth After MDMA -Assisted Psychotherapy for Posttraumatic Stress Disorder (43)
Erwin Krediet et al. 2020	Reviewing the Potential of Psychedelics for the Treatment of PTSD (44)
Lisa Jerome et al. 2020	Long -term follow -up outcomes of MDMA -assisted psychotherapy for treatment of PTSD: a longitudinal pooled analysis of six phase 2 trials (45)

Tabel 1: Articole incluse în review, în ordine cronologică

## Rezultate

În general, studiile selectate pot fi împărțite în două domenii principale din punct de vedere al obiectivelor: studii ce urmăresc dacă administrarea MDMA adjuvant psihoterapiei este utilă în sindromul de stres posttraumatic și studii ce analizează mecanismele prin care MDMA poate fi asociat psihoterapiei în tratamentul acestei afecțiuni.

În încercarea de a separa efectul terapeutic de cel recreațional, s-au realizat studii ce au concluzionat faptul că izomerul R-MDMA crește interacțiunea socială fără a cauza agitație psiho-motorie, facilitând eradicarea friciei și neproducând neurotoxicitate și hipertermie (29). Conform literaturii de specialitate s-a observat faptul că expunerea cronică la un stres ce nu poate fi previzută duce la modificări genetice, modificări ce cuprind creșterea expresiei anumitor gene și scăderea expresiei altor gene. Administrarea MDMA în studiile pe șoareci de laborator după expunerea la agenți stresori a modificat semnificativ acest profil adaptativ al genelor ca răspuns la stres. Expunerea la stres cronic duce în mod normal la modificări ale genelor ce regleză ritmul circadian, proces responsabil în parte de insomniile asociate stresului cronic. După administrarea MDMA în cadrul studiilor pe animalele de laborator s-a observat faptul că aceste gene nu se mai modifică în urma perioadelor de stres. Tot în cadrul acestor studii se menționează efectul MDMA care alterează expresia a 1225 de gene în hipocamp, mecanismele prin care drogul inhibă sau stimulează exprimarea genelor fiind legate de procesul de pliere a proteinelor, activitatea protein kinazei dependente de calmodulină și de calea de semnalizare a neuropeptidelor. Răspunsul șoareciilor la administrarea de MDMA în condiții de stres a fost diferit față de răspunsul celor neexpuși la factori psihostresori anterior, indicând faptul că MDMA modifică răspunsul genetic la nivelul țesutului cerebral al subiecților stresați, nu și în al celor fără expunere (20).

Un studiu dublu orb realizat pe 25 de persoane sănătoase din punct de vedere fizic și psihic sugerează o nouă teorie a acțiunii 3,4-methylenedioxymethamphetamine, scăderea fluxului sangvin la nivelul amigdalei și al hipocampului corelându-se cu intensitatea efectelor acestuia. MDMA scade fluxul și la nivelul cortexului vizual subcalcarin, cortexului somatosenzorial, girusului frontal superior, trunchiului cerebral, talamusului, hipocampului și amigdalei. În domeniul subcalcarin al cortexului vizual este exprimat din plin receptorul 5-HT1B, situs unde s-a observat scăderea fluxului sangvin corespunzătoare cortexului vizual. Se poate deduce din aceste descoperiri faptul că serotonina endogenă stimulată de MDMA a stimulat acest receptor, în această regiune, cauzând scăderea fluxului sangvin. În susținerea ipotezei că principalele efecte ale MDMA la nivelul cortexului vizual au loc prin stimularea serotoninei, se observă o creștere de 5 ori mai mare a 5-HT decât a dopaminei, receptorii dopaminergici și noradrenergici nefiind intens exprimați la nivelul cortexului vizual.

Scăderea fluxului sangvin în lobul temporal medial este una dintre cele mai importante descoperiri, întrucât magnitudinea scăderii se coreleză cu efectele subiective globale ale MDMA-ului. Își la acest nivel există o

densitate mai mare de receptori serotoninergici decât dopaminergici și noradrenergici (22).

Tratamentele actuale în sindromul de stres posttraumatic au o eficacitate limitată. Una dintre cele mai des folosite forme de psihoterapie în sindromul de stres posttraumatic este terapia de expunere. Aceasta s-a dovedit utilă, pacientul fiind confruntat cu indici ai evenimentului traumatic până când reacția sa față de acest eveniment se ameliorează. Pentru a crește implicarea pacientului în cadrul ședințelor există mai multe substanțe potențiale, printre care și MDMA, care prin efectul său de creștere a serotonină și oxitocinei poate crește implicarea pacientului în ședințele cu terapeutul (35).

Psihoterapia nu asigură însă ameliorări rapide, ci este nevoie de un interval de câțiva ani pentru a se vedea efecte la acești pacienți. Multă dintre cei ce suferă de sindrom de stres posttraumatic nu pot duce la bun sfârșit ședințele de psihoterapie întrucât retrăirea amintirilor traumatic le produce un disconfort psihic de o intensitate insuportabilă. Traumele psihice afectează adesea și capacitatea de a avea încredere în alte persoane, acest aspect impactând relația dintre pacient și psihoterapeut. Conform teoriei lui Foa și Kozak, reducerea friciei se realizează doar atunci când se încorporează în amintirea traumatică și informații ce sunt incompatibile cu frica. Introducerea acestor noi informații se realizează cu dificultate în sindromul de stres posttraumatic. MDMA stimulează eliberarea de serotonină, dopamină, noradrenalină, crește nivelurile de oxitocină, iar studiile imagistice indică activitate scăzută la nivelul amigdalei după administrare. Efectul obținut este de scădere a anxietății, a hipervigilienței și de creștere a relaxării. Asocierea psihoterapiei cu MDMA are premisele de a prezenta o eficiență semnificativă în tratarea sindromului de stres posttraumatic întrucât MDMA diminuă răspunsul de frică și scade comportamentul defensiv fără să blocheze accesul la amintirile traumaticе. Poate de asemenea să faciliteze o relație terapeutică strânsă între pacient și psihoterapeut. Pacienții evită disocierea, putând confrunta amintirile traumaticе fără să fie copleșiți de anxietate (42). Administrarea de MDMA permite pacienților să simtă frica și rușinea la o intensitate scăzută și în același timp să aibă sentimente de încredere și siguranță, aspecte foarte importante în sindromul de stres posttraumatic. Pe de altă parte pacienții vor fi mai empatici și mai deschiși asupra perspectivelor constructive în ceea ce privește situația lor, putând cădeodată găsi o componentă pozitivă în experiența traumatică (44).

Participanții la studiile de evaluare a eficienței administrării de 3,4-methylenedioxymethamphetamine au relatat o ameliorare a tulburărilor hipnice, a strategiilor de coping, a controlul pulsional și de gestionare a factorilor stresori, precum și prezența insight-ului. Măsurătorile obiective indică un grad mai redus de afectare la respingerea socială și un răspuns diminuat al amigdalei la fețele ce exprimă nervozitate sau frică (25).

În literatură există dovezi cu privire la utilitatea psihoterapiei augmentată cu MDMA și în psihatria pediatrică. Prin creșterea serotonină, acesta scade depresia, anxietatea, crește încrederea în sine și permite o reinterpretare a evenimentelor în cazul copiilor cu traume emotionale. De asemenea, copiii ce sunt tratați în acest

mod sunt mai implicați în ședința de psihoterapie și nu sunt copleșiți în momentul în care se abordează amintirea traumatică, exprimând chiar un nivel crescut de empatie față de cel ce a cauzat trauma, cel mai probabil datorită creșterii oxytocinei. Acest efect de creștere a empatiei a dus la caracterizarea MDMA ca fiind „empatogen”(11).

În studiile analizate în cadrul acestui review s-a observat scăderea semnificativă a scorului Clinician-Administered PTSD Scale conform DSM IV (CAPS-IV) la majoritatea celor ce au beneficiat de psihoterapie în asociere cu MDMA față de cei ce au fost tratați doar cu psihoterapie. Aceste modificări s-au menținut atât pe parcursul tratamentului, la 2 luni cât și la un an după terminarea lui (33,39).

În ceea ce privește comparația între eficiența terapiei farmacologice clasice în sindromul de stres posttraumatic (tratament antidepresiv – SSRI) și cea nou propusă (psihoterapie+MDMA), pentru a se observa efecte terapeutice, este nevoie de titrarea SSRI minim 2 săptămâni, iar un studiu pe sertralina și un altul pe paroxetina nu au identificat îmbunătățiri semnificative la 12 săptămâni. Efectele terapeutice ale psihoterapiei asociate cu MDMA s-au dovedit a fi prezente la 67,8% dintre participanți timp de minim un an de la terminarea tratamentului, în timp ce în cazul sertralinei și paroxetinei este specificat pe prospect faptul că nu a fost testată eficiența pe termen lung (41). În comparație cu alte substanțe psihooactive, cum ar fi psilocibina sau LSD, MDMA are efecte mai stabile, mai predictibile și mai ușor de controlat. Din aceste motive, astfel de substanțe psihooactive au un potențial mai redus de tratare a PTSD față de MDMA (44).

În tratamentul sindromului de stres posttraumatic, o egală importanță o au și sesiunile de psihoterapie fără MDMA, acestea având rolul de a pregăti pacientul pentru administrarea MDMA (ședințele înainte de administrarea MDMA) și de a integra noile informații după administrarea de MDMA (ședințe post administrare MDMA). Pe cont propriu, ședințele de psihoterapie asociate acestuia au șanse mai mici de a avea un efect terapeutic. După administrarea MDMA poate apărea ideea suicidală, aici observându-se importanța unei pregătiri prin psihoterapie înaintea ședințelor augmentate cu 3,4-methylenedioxymethamphetamine și a suportului psihologic după aceste ședințe (38).

Reacțiile adverse la administrarea MDMA au fost de intensitate moderat-ușoară și s-au împărțit în reacții adverse psihiatric, gastrointestinale și generale. Cele mai frecvente reacții adverse din sfera psihiatrică au fost iritabilitatea, stare depresivă și anxietate. Majoritatea acestora au dispărut în primele 7 zile de la administrarea MDMA. Nu s-au decelat modificări ale funcției neurocognitive (39).

Pacienții ce au prezentat insomnie după administrarea de MDMA au primit Zolpidem, majoritatea refuzând însă tratamentul, afirmând faptul că nu le creează un distres faptul că nu reușesc să adoarmă, ci acest lucru le permite să reflecteze asupra proceselor intrapsihice. Cei ce au prezentat anxietate din cauza MDMA au beneficiat de tratament cu Lorazepam (16).

Având în vedere potențialul adictiv semnificativ, în cazul consumului de MDMA în afara unui cadru controlat, acesta poate duce la creșterea toleranței și secundar la

dependență, tulburări de dispoziție (depresie, anxietate, impulsivitate), deficite neurocognitive (tulburări mnezice), neurotoxicitate (depleția serotoninăi, scăderea recaptării serotoninăi, scăderea activității triprofan-hidroxilazei în zone cum ar fi neocortexul, hipocampul și striatum), tulburări cardiovasculare, imune, afectarea hepatică și renală (18,19). În momentul de față, studiile în ceea ce privește utilizarea în scopuri terapeutice a substanțelor ilegale sunt foarte controversate din cauza potențialelor consecințe negative ale utilizării lor în exces. MDMA a fost clasificat în cadrul „Convenției Națiunilor Unite asupra Substanțelor Psihotropice din 1971” ca fiind un drog periculos pentru sănătate și fără efecte terapeutice. În urma acestei convenții, realizarea studiilor clinice cu MDMA reprezintă un proces anevoios și majoritatea nu sunt aprobată. Orice studiu clinic cu MDMA necesită ca cercetătorii, sediile de producere și distribuitorii să obțină licențe pentru această activitate, lucru care este scump și consumator de timp. Personalul implicat în astfel de studii va fi verificat regulat de Poliție, la fel și laboratoarele în care acestea se desfășoară (42).

### Concluzii

Rezultatele noastre privind potențialul efect terapeutic al MDMA-ului, mai ales în asociere cu psihoterapia, ridică o serie de controverse, limitări, dar și oportunități. Observarea imagistică a unei activități scăzute la nivelul amigdalei după administrarea substanței este relevantă clinic prin scăderea anxietății, senzației de frică și hipervigiliență. Starea de bine și creșterea sentimentelor de relaxare, introspecție și empatie sunt atribuite stimulării secreției de serotonină, dopamină și noradrenalină și creșterii nivelelor de oxytocină, toate acestea asigurând o complianță crescută a pacientului la ședințele de psihoterapie.

Spre deosebire de terapia farmacologică clasică, efectele terapeutice ale asocierii dintre MDMA și psihoterapie s-au dovedit persistente minim un an de la terminarea tratamentului la 67,8% dintre pacienți (41).

Existența unui număr redus de studii aflate într-o fază avansată, alături de potențialul adictiv semnificativ al substanței și controversele actuale legate de utilizarea sa în scopuri terapeutice limitează momentan această opțiune terapeutică. Cu toate acestea, dat fiind faptul că studiile sunt în plină desfășurare, beneficiile augmentării psihoterapiei cu MDMA ar putea reprezenta o opțiune de tratament validă și frecvent utilizată în viitor.

### Bibliografie

- American Psychiatric Association. DSM-5 Diagnostic Classification. In: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 2013.
- Ravindran LN, Stein MB. Pharmacotherapy of post-traumatic stress disorder. Current Topics in Behavioral Neurosciences. 2010.
- Mohamed S, Rosenheck RA. Pharmacotherapy of PTSD in the U.S. Department of Veterans Affairs: Diagnostic-and symptom-guided drug selection. Journal of Clinical Psychiatry. 2008;
- Stein DJ, Ipser JC, Seedat S, Sager C, Amos T. Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder (PTSD). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006;
- Davidson J, Rothbaum BO, Tucker P, Asnis G, Benattia I, Musgnung JJ. Venlafaxine extended release in posttraumatic stress disorder: A sertraline- and placebo-controlled study. Journal of Clinical Psychopharmacology. 2006;
- Davidson J, Baldwin D, Stein DJ, Kuper E, Benattia I, Ahmed S, et al. Treatment of posttraumatic stress disorder with venlafaxine extended

- release: A 6-month randomized controlled trial. Archives of General Psychiatry. 2006;
7. Padala PR, Madison J, Monnahan M, Marcil W, Price P, Ramaswamy S, et al. Risperidone monotherapy for post-traumatic stress disorder related to sexual assault and domestic abuse in women. International Clinical Psychopharmacology. 2006;
  8. Villarreal G, Hamner MB, Cañive JM, Robert S, Calais LA, Durklaski V, et al. Efficacy of quetiapine monotherapy in posttraumatic stress disorder: A randomized, placebo-controlled trial. American Journal of Psychiatry. 2016;
  9. Carey P, Suliman S, Ganesan K, Seedat S, Stein DJ. Olanzapine monotherapy in posttraumatic stress disorder: Efficacy in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Human Psychopharmacology. 2012;
  10. Rothbaum BO, Price M, Jovanovic T, Norrholm SD, Gerardi M, Dunlop B, et al. A randomized, double-blind evaluation of D-cycloserine or alprazolam combined with virtual reality exposure therapy for posttraumatic stress disorder in Iraq and Afghanistan war veterans. American Journal of Psychiatry. 2014;
  11. Sessa B. Why Psychiatry Needs 3,4-Methylenedioxymethamphetamine: A Child Psychiatrist's Perspective. Neurotherapeutics. 2017.
  12. Sessa B. Therapeutic applications of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA). In: Advances in psychedelic medicine: State-of-the-art therapeutic applications BT - Advances in psychedelic medicine: State-of-the-art therapeutic applications. 2019.
  13. Charuvastra A, Cloitre M. Social bonds and posttraumatic stress disorder. Annual Review of Psychology. 2008;
  14. el Khoury-Malhamé M, Reynaud E, Soriano A, Michael K, Salgado-Pineda P, Zendjidjian X, et al. Amygdala activity correlates with attentional bias in PTSD. Neuropsychologia. 2011;
  15. Mithoefer MC, Wagner MT, Mithoefer AT, Jerome L, Doblin R. The safety and efficacy of ±3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: The first randomized controlled pilot study. Journal of Psychopharmacology. 2011;
  16. Oehen P, Traber R, Widmer V, Schnyder U. A randomized, controlled pilot study of MDMA (±3,4-Methylenedioxymethamphetamine)-assisted psychotherapy for treatment of resistant, chronic Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD). Journal of Psychopharmacology. 2013;
  17. Mithoefer MC, Wagner MT, Mithoefer AT, Jerome L, Martin SF, Yazar-Klosinski B, et al. Durability of improvement in post-traumatic stress disorder symptoms and absence of harmful effects or drug dependency after 3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy: A prospective long-term follow-up study. Journal of Psychopharmacology. 2013;
  18. de Kleine RA, Rothbaum BO, van Minnen A. Pharmacological enhancement of exposure-based treatment in PTSD: A qualitative review. European Journal of Psychotraumatology. 2013.
  19. Meyer J. 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA): current perspectives. Substance Abuse and Rehabilitation. 2013;
  20. Weber GF, Johnson BN, Yamamoto BK, Gudelsky GA. Effects of stress and MDMA on hippocampal gene expression. BioMed Research International. 2014;
  21. R.L. C-H, M.B. W, D. E, M. K, B. F, I. DM, et al. The effect of acutely administered MDMA on subjective and BOLD-fMRI responses to favourite and worst autobiographical memories. International Journal of Neuropsychopharmacology. 2014.
  22. Carhart-Harris RL, Murphy K, Leech R, Erritzoe D, Wall MB, Ferguson B, et al. The effects of acutely administered 3,4-methylenedioxymethamphetamine on spontaneous brain function in healthy volunteers measured with arterial spin labeling and blood oxygen level-dependent resting state functional connectivity. Biological Psychiatry. 2015;
  23. Young MB, Andero R, Ressler KJ, Howell LL. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine facilitates fear extinction learning. Translational Psychiatry. 2015;
  24. Shimshoni JA, Winkler I, Golani E, Nutt D. Neurochemical binding profiles of novel indole and benzofuran MDMA analogues. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology. 2017;
  25. Yazar-Klosinski BB, Mithoefer MC. Potential Psychiatric Uses for MDMA. Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2017;
  26. Bershad AK, Miller MA, de Wit H. MDMA does not alter responses to the Trier Social Stress Test in humans. Psychopharmacology. 2017;
  27. Young MB, Norrholm SD, Khouri LM, Jovanovic T, Rauch SAM, Reiff CM, et al. Inhibition of serotonin transporters disrupts the enhancement of fear memory extinction by 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA). Psychopharmacology. 2017;
  28. Sherwood AM, Prisinzano TE. Novel psychotherapeutics—a cautiously optimistic focus on Hallucinogens. Expert Review of Clinical Pharmacology. 2018.
  29. Curry DW, Young MB, Tran AN, Daoud GE, Howell LL. Separating the agony from ecstasy: R(-)-3,4-methylenedioxymethamphetamine has prosocial and therapeutic-like effects without signs of neurotoxicity in mice. Neuropharmacology. 2018;
  30. Feduccia AA, Mithoefer MC. MDMA-assisted psychotherapy for PTSD: Are memory reconsolidation and fear extinction underlying mechanisms? Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2018.
  31. Petschner P, Tamasi V, Adori C, Kirilly E, Ando RD, Tothfalusi L, et al. Gene expression analysis indicates reduced memory and cognitive functions in the hippocampus and increase in synaptic reorganization in the frontal cortex 3 weeks after MDMA administration in Dark Agouti rats. BMC Genomics. 2018;
  32. Olson DE. Psychoplastogens: A Promising Class of Plasticity-Promoting Neurotherapeutics. Journal of Experimental Neuroscience. 2018.
  33. Ot'alora G M, Grigsby J, Poulter B, van Derveer JW, Giron SG, Jerome L, et al. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: A randomized phase 2 controlled trial. Journal of Psychopharmacology. 2018;
  34. Gaddis A, Lake S, Tupper K, Nosova E, Blommaert K, Wood E, et al. Regular MDMA use is associated with decreased risk of drug injection among street-involved youth who use illicit drugs. Drug and Alcohol Dependence. 2018;
  35. Stojek MM, McSweeney LB, Rauch SAM. Neuroscience informed prolonged exposure practice: Increasing efficiency and efficacy through mechanisms. Frontiers in Behavioral Neuroscience. 2018;
  36. Thal SB, Lommen MJ. Current Perspective on MDMA-Assisted Psychotherapy for Posttraumatic Stress Disorder. Journal of Contemporary Psychotherapy. 2018;
  37. Hake HS, Davis JKP, Wood RR, Tanner MK, Loetz EC, Sanchez A, et al. 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) impairs the extinction and reconsolidation of fear memory in rats. Physiology and Behavior. 2019;
  38. Sessa B, Higbed L, Nutt D. A review of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy. Frontiers in Psychiatry. 2019.
  39. Mithoefer MC, Feduccia AA, Jerome L, Mithoefer A, Wagner M, Walsh Z, et al. MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: study design and rationale for phase 3 trials based on pooled analysis of six phase 2 randomized controlled trials. Psychopharmacology. 2019;
  40. D. N. Psychedelic drugs—a new era in psychiatry? Dialogues in Clinical Neuroscience. 2019;
  41. Feduccia AA, Jerome L, Yazar-Klosinski B, Emerson A, Mithoefer MC, Doblin R. Breakthrough for trauma treatment: Safety and efficacy of MDMA-assisted psychotherapy compared to paroxetine and sertraline. Frontiers in Psychiatry. 2019.
  42. Morgan L. MDMA-assisted psychotherapy for people diagnosed with treatment-resistant PTSD: What it is and what it isn't. Annals of General Psychiatry. 2020.
  43. Gorman I, Belser AB, Jerome L, Hennigan C, Shechet B, Hamilton S, et al. Posttraumatic Growth After MDMA-Assisted Psychotherapy for Posttraumatic Stress Disorder. Journal of Traumatic Stress. 2020;
  44. Krediet E, Bostoen T, Breeksema J, van Schagen A, Passie T, Vermetten E. Reviewing the Potential of Psychedelics for the Treatment of PTSD. The international journal of neuropsychopharmacology. 2020;
  45. Jerome L, Feduccia AA, Wang JB, Hamilton S, Yazar-Klosinski B, Emerson A, et al. Long-term follow-up outcomes of MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: a longitudinal pooled analysis of six phase 2 trials. Psychopharmacology. 2020;

\*\*\*

# STUDIU DE CAZ ÎN TULBURAREA OBSESIV-COMPULSIVĂ A UNUI PACIENT CU RETARD MENTAL UȘOR

Anamaria Căpătină<sup>1</sup>, Alexandra Dolfi<sup>2</sup>

## Rezumat:

Prin acest studiu de caz dorim să evaluăm posibilitatea existenței unei legături între tulburarea obsesiv-compulsivă, retardarea mentală ușoară și traumatismul crano-cerebral în antecedente.

Tulburarea obsesiv-compulsivă face parte din tulburările de anxietate și este caracterizată prin apariția unor gânduri sau imagini repetitive și intruzive pe care persoana le găsește suparatoare sau prin comportamente repetitive (compulsii) sau ambele. De obicei

comportamentele compulsoare apar pentru a reduce anxietatea atașată gândului intruziv.(2)

Pacientul prezentat în acest studiu de caz a obținut un scor sub nivelul mediu de inteligență la testul Raven ( $QI=65$ ). La un astfel de caz, în contextul retardului mental ușor, tratamentul medicamentos a fost opțiunea adoptată, psihoterapia nefiind o abordare viabilă din cauza comunicării dificile.

**Cuvinte cheie:** tulburare obsesiv-compulsivă, retardare mentală, traumatism crano-cerebral

## Introducere

Prezentăm un caz mai puțin întâlnit în practica clinică, și anume tulburarea obsesiv-compulsivă confundată cu o tulburare psihotică acută, la un pacient cu intelect la limită/retardare mentală ușoară, care a suferit un traumatism crano-cerebral în copilărie. În literatură este descrisă legătura între retardarea mentală ușoară și comportamentele obsesiv-compulsive. Un studiu din Israel, pe o cohortă restrânsă de adolescenți cu retardare mentală minoră/moderată a evidențiat apariția coportamentelor OC la 10% dintre aceștia(1).

Un alt studiu încearcă să pună în legătură traumatismul crano-cerebral cu dezvoltarea tulburării obsesiv-compulsive prin explicarea dpdv neuroimaginistică a modificărilor în urma unui TCC moderat-sever, cu afectarea circuitelor frontal-subcorticale, pe când ulterior unui TCC minor, TOC sau anxietatea non-TOC poate fi explicată prin dobândirea tulburării de stres post-traumatic(3).

Privind confuzia dintre TOC și tulburarea psihotică acută, aceasta poate fi explicată prin lipsa totală a criticii bolii, pacientul astfel nu pune la îndoială gândurile intruzive, respectiv compusia de care are nevoie să scape de acel gând, astfel încât poate fi percepță cu ușurință drept ideea delirantă(4).

## Prezentarea de caz

Pacient în vîrstă de 38 de ani, cunoscut cu antecedente psihiatriche (o internare cu 1 luna anterior internării actuale), se prezintă la Spitalul de Psihiatrie "Prof. Dr. Al. Obregia" însoțit de mamă, pentru un tablou psihopatologic caracterizat de neliniște psiho-motorie, tensiune intrapsihică marcată, anxietate bazală crescută și comportamente compulsoare (consum exagerat hidric - aprox. 10 L apă/zi și alimentar - 7 pâini/zi, în prezența unor factori psihostresanți - conflicte familiale; spălat și șterspemâni de un anumit număr de ori; dromomanie –

repetarea deplasării între anumite repere de un anumit număr de ori). Durata compulsiilor depășește 1/3 din zi. Simptomatologia a debutat în martie 2020, o dată cu începutul contextului epidemiologic actual al pandemiei cu COVID-19 și s-a agravat pe parcurs fiind însoțită de ideea ipohondriacă (consideră că dacă nu bea apă destulă i se vor bloca mușchii iar sistemul său nervos va ceda; afirmă că îi provoacă distres dacă nu consumă destul de multă mâncare sau dacă nu se asigură că stocurile de mâncare sunt pline și la îndemână; face drumuri zilnice pentru a procura alimentele și băutura pe care le consideră a fi obligatorii pentru a nu i se întâmpla nimic rău), dispoziție depresivă, randament util diminuat și insomnii mixte, în special de adormire.

Antecedente patologice personale: Pacientul prezintă un istoric de traumatism crano-cerebral produs la vîrsta de 13 ani (a fost penetrat prin ochiul stâng de un obiect ascuțit) în urma căruia și-a pierdut complet vederea la nivelul aceluia ochi.

Antecedente heredo-colaterale: Tatăl pacientului a decedat în urmă cu 6 ani (la vîrsta de 53 ani), fiind diagnosticat cu ciroză în contextul consumului cronic de etanol.

Condiții de viață și de muncă: A studiat 8 clase și nu a profesat niciodată în niciun domeniu. Locuiește la țară cu bunica, în casa acesteia, pe care o ajuta în gospodărie. Mama sa locuiește singură într-un apartament în capitală și o mai vizitează din când în când. Are o soră și 2 frați, el fiind copil mijlociu. Înainte de debutul pandemiei, afirmă că obișnuia să își petreacă majoritatea timpului liber jucând fotbal cu copiii de la școală generală din sat și să facă sport (să alerge, să facă flotări și genoflexiuni). Acum, de când au apărut restricții legate de pandemia cu COVID-19, cum ar fi izolarea la domiciliu, afirmă că simte din ce în ce mai multă neliniște p-m, anxietate bazală crescută, nevoia de a controla starea sa de sănătate prin anumite practici.

<sup>1</sup>Medic rezident psihiatrie, Secția 2 clinic, Spitalul Clinic de Psihiatrie Prof. Dr. Alexandru Obregia, Bucuresti, anamaria.capatina93@gmail.com

<sup>2</sup>Medic specialist psihiatrie, Secția 2 clinic, Spitalul Clinic de Psihiatrie Prof. Dr. Alexandru Obregia, dolfialexandra@gmail.com

Comportamente nocive: Neagă consumul de tutun sau alte droguri. Afirmă în antecedente un consum crescut de etanol (bere, în cantitate de aproxi. 5 L/zi), descriindu-l tot ca pe un comportament compulsiv de dipsomanie, debutat în urma unui context psihotresant (decesului tatălui său).

Istoricul bolii:

-Diagnosticul anterior- Tulburare psihotică acută și tranzitorie

-Tratament medicamentos anterior urmat: Fluanxolinj 1 fi/lună, Quetiapină cp400 mg 0-0-1, Anxiarcp 1 mg 0-0-1.

-Diagnosticul actual: Tulburare obsesiv compulsivă

-Tratamentul medicamentos la momentul internării actuale: antidepresiv SSRI (Sertralină cp. 50 mg, crescut treptat - 50 mg/2 zile- până la 200 mg/zi), anxiolitic/sedativ-hipnotic BZD (Diazepam cp. 10 mg, 3cp/zi + 1 cp. la nevoie în caz de neliniște p-m sau insomnie ), timostabilizator ( Depakine cp. 500 mg, 3cp/zi), antipsihoticatipic ( Quetiapina cp. 400 mg, 2cp/seară).

Hetero-anamneza- mama afirmă crize clastice la domiciliu, comportament ritualic, apetit alimentar și hidric crescut, anxietate bazală crescută referitor la neîndeplinirea comportamentelor compulsive.

Examenul stării psihice: Pacient cu igienă corespunătoare, OTS auto și allo-psihic, atitudine parțial cooperantă (necooperant la investigațiile imagistice invocând motivul că îi este frică deoarece nu a mai făcut niciodată acest lucru; cooperant și compliant la tratamentul medicamentos), contactul vizual nu se poate stabili (pacientul se aşează de fiecare dată într-o parte a examinatorului pentru a nu se intersecta privirile), contactul psiho-verbal se stabilește cu ușurință, discursul spontan este prezent și centrat pe motivele internării, fiind circumstanțial în această direcție (idei legate de tensiunea intrapsihică, de conflictele familiale și de nevoie de a controla anumite aspecte prin comportamente compulsoive). La momentul examinării neagă tulburări perceptuale cantitative sau calitative de intensitate psihotică, neagă ideeație autolitică. Dispoziția pacientului este predominant anios-depresivă cu elemente compulsoive fără gânduri intruzive, afirmativ.

La o anamneză mai atentă, gândul intruziv principal este: "O să mi se întâpte ceva rău, dacă nu am grija să mă alimentez și să beau lichide.". De la acest gând pacientului îi crește anxietatea care duce la comportamentul compulsoiv destinat să îl diminueze anxietatea, ceea ce va deveni o obsesie, astfel încât, printr-un cerc vicios, duce la tulburarea obsesiv-compulsivă.

Examenul psihologic: Retardare mentală ușoară (QI= 65 - testul Raven).

Examenul imagistic –CT: nu s-a putut efectua în lipsa acordului pacientului, dar ne-ar fi putut da date despre posibilitatea existenței unei legături a patologiei actuale cu traumatismul crano-cerebral din antecedente.

La momentul externării pacientul era liniștit p-m, afirmativ consumul hidric și alimentar era redus, dispoziția ameliorată și somnul nocturn odihnitor.

### Discuții

Diagnosticul pacientului a fost cel de TOC, deoarece sunt întrunjite criteriile conform DSM-V:

-obsesii, definite ca gânduri intruzive care cauzează în majoritatea cazurilor anxietate crescută și pe care individul încearcă să le ignore sau neutralizeze cu un alt gând sau acțiune.

-compulsii, definite drept comportamente repetitive sau acte mentale pe care individul le percep precum o regulă sau un ritual menit să îndepărteze gândul obsesiv, sau anxietatea asociată gândului obsesiv.

-obsesiile sau compulsiile sunt consumatoare de timp, durează mai mult de 1h/zi.

-afectarea vieții și a relațiilor interpersonale.

Aceste simptome nu pot fi atribuite abuzului de substanțe sau alte medicamente și nu există o altă patologie care poate explica mai bine simptomele pacientului.

Tulburarea obsesiv compulsiva conform DSM –V poate fi de 3 tipuri:

-Cu insight prezent

-Cu insight parțial

-Cu insight absent sau ideeație delirantă (5)

Debutul TOC a avut loc în contextul pandemiei, în urma expunerii la mesaje mass-media precum: "Protejați-vă; consumați cel puțin 2 L apă/zi"- care au reprezentat un trigger pentru gândurile intruzive legate de starea de sănătate.

Diagnosticul anterior (primul diagnostic), tulburare psihotică acută, nu a putut fi susținut deoarece pacientul nu a prezentat conform istoricului și heteroanamnezei, elemente psihotice în antecedente și nu a răspuns la tratamentul antipsihotic de primă generație (Fluanxol). Este posibil ca anamneza să nu fi fost detaliată din cauza tulburărilor de comunicare ale pacientului (rezultate din nivelul scăzut de școlarizare și QI-ul sub limită), iar comportamentele compulsoive să fie confundate cu un comportament modificat psihotic.

Deosemenea, mediul familial întreține dezvoltarea compulsiilor. Mama pacientului susține că el are nevoie să se hidrateze și să se alimenteze, fără să considere acest comportament ca fiind problematic, însă a solicitat internarea pentru neliniște și agitație p-m, observată la fiul său. Acestea, însă s-au dovedit a fi manifestări ale anxietății cauzate de gândurile intruzive cu privire la starea de sănătate și integritate corporală.

Deși în literatură sunt menționate câteva studii cu privire la corelația dispre elementele discutate mai sus, nu există foarte multe date care să susțină o legătură clară între TOC și retardarea mentală ușoară, sau TOC și TCC.

### Concluzii

În concluzie, există câteva studii, însă nu suficiente date care să demonstreze existența unei legături clare între TOC și retardul mental. Deosemenea, confundarea diagnosticului de TOC cu tulburare psihotica acută poate fi explicată de lipsa de insight a pacientului cu TOC și/sau retard mental.

Particularitatea acestui caz constă în lipsa de insight a familiei asupra patologiei pacientului care încurajează comportamentele compulsoive de alimentare și hidratare excesivă.

Deoarece pacientul a fost testat cu un QI sub limita normală, în acest caz formele de psihoterapie benefice în TOC nu se pretează. Opțiunile rămân a fi tratamentul medicamentos și psiheducația familiei.

## Bibliografie

1. Benjamin James Sadock, M.D., Virginia Alcott Sadock, M.D., Pedro Ruiz, M.D.Kaplan & Saddoc's, Synopsis of psychiatry, Behavioral sciences/clinical psychiatry, eleventh edition.
2. Gothelf D, Goraly O, Avni S, et al. Psychiatric morbidity with focus on obsessive-compulsive disorder in an Israeli cohort of adolescents with mild to moderate mental retardation. J Neural Transm. 2008;
3. Berthier ML, Kulisevsky J, Gironell A, et al. Obsessive-compulsive

- disorder and traumatic brain injury: Behavioral, cognitive, and neuroimaging findings. Neuropsychiatry, Neuropsychol Behav Neurol. 2001;
4. Eisen JL, Rasmussen SA. Obsessive compulsive disorder with psychotic features. J Clin Psychiatry. 1993;
5. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition(DSM-5)

\*\*\*

# ATROFIE CEREBRALĂ LA UN PACIENT Tânăr CU TULBURARE AFECTIVĂ BIPOLARĂ

**CIOBĂNAȘU DENISA-NICOLETA<sup>1</sup>, DOLFI ALEXANDRA<sup>2</sup>**

## Rezumat

*Tulburarea afectivă bipolară, uneori recunoscută și sub denumirea de tulburare maniaco-depresivă, se caracterizează prim schimbări bruske ale dispoziției, energiei și nivelului de activitate, care interferă cu abilitatea persoanei în cauza de a-și duce la bun sfârșit activitățile de zi cu zi. Mai mult de două treimi din pacienții cu tulburare afectivă bipolară au cel puțin o rudă apropiată cu această tulburare sau cu depresie majoră unipolară, fapt ce indică că boala are o componentă ereditară.(1)*

*Au existat numeroase studii ce au relevat prezența atrofiei cerebrale în special la nivelul cortexului prefrontal la pacienții vârstnici cu tulburare afectivă*

*bipolară, asociată cu pierderea materiei cenușii, (2) însă noi vă vom prezenta cazul unui pacient de 28 de ani, cunoscut cu TAB în antecedente, internat pentru episod mixt, cu predominanță episoadeelor deprimante, exacerbate în context psiho-stresant la locul de muncă, la care am detectat o atrofie fronto-parietală în urma unei examinări CT.*

*Prin instituirea unui tratament cu antipsihotice și timostabilizatoare, s-a putut remarcă ameliorarea simptomatologiei, cât și recuperarea funcționalității sociale și profesionale.*

**Cuvinte cheie:** tulburare afectivă bipolară, atrofie cerebrală, bărbat Tânăr.

## BACKGROUND

Mania se caracterizează printr-un cumul de semne și simptome de tipul dispoziției elevate sau iritabile, creșterea exagerată a energiei, nevoie redusă de somn, ritm și flux ideo-verbal accelerate cu un discurs accelerat, imposibil de înterrupt, fugă de idei, ideatie de grandoare, creșterea acuității perceptuale și intelectuale, distractibilitate. Durata unui episod maniacal, trebuie să persiste pentru cel puțin o săptămână, să ocupe cea mai mare parte a zilei, cam în fiecare zi și să creeze o disfuncționalitate pregnantă, încât să necesite spitalizarea. În timp ce hipomania este considerată mai puțin severă în gradul, tipul și durata simptomatologiei cognitive, comportamentale și a dispoziției. Durata unui episod maniacal, trebuie să fie de minim 4 zile, fără să creeze acea disfuncționalitate pregnantă care să necesite internarea. Episodul mixt descrie coexistența episoadeelor maniacale sau hipomaniacale cu episoadele deprimante. (3)

Prezentam cazul unui pacient în vîrstă de 28 de ani, cunoscut în antecedente cu tulburare afectivă bipolară, cu o primă prezentare în octombrie 2018, urmată de o a doua prezentare în august 2020, urmând ultima în decembrie 2020.

## ISTORIC

Pacientul a avut prima prezentare în cadrul Spitalului Alexandru Obregia în decursul lunii octombrie 2018, fiind agitat psihomotor, cu dezinhibiție ideo-verbală, logoree, scădere necesarului de somn, disforie, iritabilitate și irascibilitate, stabilindu-se astfel diagnosticul de tulburare afectivă bipolară, episod maniacal. Din heteroanamneză (mama), s-a constatat în antecedente existența unui prim episod expansiv în iarna anului 2016, pentru care a urmat tratament ambulator la recomandarea medicului din polyclinică cu Depakine,

urmând să-l sisteneze 6 luni mai tarziu. În urma investigațiilor CT din 2018, s-a concluzionat că pacientul prezintă un aspect tomodensitometric cerebro-ventricular normal.

La doua internare (august 2020), pacientul s-a prezentat pentru un alt episod maniacal mult mai intensificat, marcat de heteroagresivitate fizică și verbală, crize clastice, comportament impulsiv, irascibilitate marcată, circumstanțialitate, ideatie de grandoare, distractibilitate, afectarea judecății, cu o critică asupra bolii absentă.

La ultima internare (decembrie 2020), pacientul s-a prezentat pentru o dispoziție usor deprimantă, cu anxietate bazală marcată, atacuri de panică exacerbate în context profesional, tulburări hipnice mixte, capacitate de concentrare diminuată, cu o critică asupra bolii parțial prezentă.

Pacientul nu a fost căsătorit niciodată, nu are copii, însă are un loc de muncă stabil, la care nu s-a putut prezenta în ultimele luni, din cauza stresului generat de către acesta. Este fumător, neagă consumul de etanol, dar afirmă consumul ocazional de ulei de cannabidiol. Pacientul nu prezintă un istoric familial psihiatric relevant. Neagă existența alergiilor, precum și existența altor patologii semnificative.

## EXAMEN SOMATIC

Creștere ponderală marcată pe fondul tratamentului precedent cu neuroleptice și timostabilizatoare.

Acatizie marcată, care ulterior și-a diminuat intensitatea, ca mai apoi să dispară complet, datorită tratamentului oral primit cu Romparkin 2mg/zi.

## EXAMEN PSIHIC

La ultima examinare, realizată în Decembrie

<sup>1</sup>Medic rezident Psihiatrie, Secția 2, Spitalul Clinic de Psihiatrie Alexandru Obregia, Bucuresti, cbn.denisa@gmail.com

<sup>2</sup>Medic specialist Psihiatrie, Secția 2, Spitalul Clinic de Psihiatrie Alexandru Obregia, Bucuresti, dolfialexandra@gmail.com

2020, pacientul se prezenta în ținută de spital, ingrijită, cu igienă pastrată, OTS auto/allopshic, capabil să stabilească și să mențină contactul psiho-vizual, cu mimică și gestică hipomobile, cu un discurs spontan prezent, cu un ritm și flux ideo-verbal în limite normale. Pacientul a fost cooperant, având un comportament adecvat față de personalul medical, cât și față de cei din jurul său. A prezentat o activitate motorie intense, marcată de acatizie. Nu au existat alterări semnificative ale procesului gândirii, răspunsurile sale fiind relevante, de cele mai multe ori, oferind răspunsul dorit, iar uneori fiind și circumstanțial. Pacientul a negat existența tulburărilor perceptuale de intensitate psihotică la momentul examinării, cât și ideiația delirantă, afirmând existența acestora în trecut, stabilindu-se o ideiație delirantă de persecuție și prejudiciu exacerbată în special în context profesional și existența halucinațiilor auditive comentative. Halucinațiile descrise de către pacient erau de tipul vocilor familiare (atât de femei, cât și de bărbați), exacerbate în context profesional. Ideiația delirantă de persecuție l-a determinat pe pacient să dezvolte o frică constantă în momentul în care mergea singur pe stradă, în locuri neobișnuite, ajungând într-un final să dezvolte atacuri de panică, pentru că mereu se gândeau că ceilalți au o problemă cu el sau ceilalți vor să îi facă rău. Hipoprosexie spontană și voluntară, cu o capacitate de concentrare diminuată. Tulburări hipnice mixte. Apetit alimentar crescut. Pacientul avea o capacitate păstrată de testare a realității, dar avea și momente în care devinea nesigur în privința acesteia.

#### **INVESTIGAȚII PARACLINICE**

În urma examinărilor paraclinice s-a constatat o hipertrigliceridemie usoară, ceilalți parametri fiind în limite normale. Examenul CT a relevat o atrofie cerebrală bilaterală necorespunzătoare cu vârsta pacientului. Atrofie neconsemnată în urma CT-ului efectuat în octombrie 2018, posibil exacerbată în contextul psihostresant secundar episodului maniacal din august 2020.

#### **EVOLUȚIE ȘI TRATAMENT**

În prima zi a internării, pacientul a primit un timostabilizator (Depakine cp 1500mg/zi), antipsihotice (Quetiapină cp 200mg/zi și Aripiprazol cp 10mg/zi), cât și benzodiazepine (Anxiar 2mg/zi), urmând în cel mai scurt timp sistarea tratamentului cu Quetiapină, întrucât aceasta a dus la activarea suplimentară a pacientului. Pe parcursul următoarelor zile, s-a stabilit introducerea Cariprazinei, astfel s-a realizat introducerea încrucisată, urmând eliminarea treptată a Aripiprazolului. Schema de tratament la externare constănd în Depakine 1500 mg, Cariprazină cp 1,5mg, constăndu-se într-un final ameliorarea tulburărilor perceptuale și dispariția ideiației delirante. Pe parcursul următoarelor luni, s-a stabilit o creștere progresivă a Cariprazinezii la 3 mg pe zi, întrucât pacientul a afirmat pe alocuri prezența tulburărilor perceptuale de tipul halucinațiilor auditive, cu o durată minimă pe parcursul unei zile. Evoluția pacientului a fost una sfârșită, pacientul fiind capabil să-și recupereze funcționalitatea profesională, cât și cea socială. În prezent, pacientul are un loc de muncă stabil, fiind asistent medical într-un serviciu de neonatologie.

#### **PARTICULARITATEA CAZULUI**

Prezența atrofiei cerebrale la o vîrstă atât de Tânără. Din studiile de specialitate, se constată prezența

atrofiei cerebrale după o îndelungată perioadă de evoluție a bolii.

De asemenea, nu s-a putut identifica prezența tulburării afective bipolare sau a depresiei unipolare, la rudele apropiate, deși conform literaturii de specialitate, prevalența la rudele de gradul întâi ale pacienților cu tulburare afectivă bipolară este de zece ori mai ridicată comparativ cu populația generală, cu un procent de aproximativ 10% pentru gemenii dizigoți și 50% pentru cei monozigoți. (4)

#### **DISCUȚII**

Un studiu realizat de către cercetătorii din San Francisco, a arătat că pacienții cu tulburare afectivă bipolară vor fi afectați de pierdere neuronală și disfuncție cerebrală progresivă.

Studiul a evidențiat concentrații scăzute de acid N-acetilaspartic (NAA) în hipocampul drept al subiecților de sex bărbatesc comparativ cu grupul de control. Acidul N-acetilaspartic este al doilea cel mai abundant aminoacid după glutamat, prezent în țesuturile cerebrale, jucând un rol important în sinteza proteinelor neuronale, fiind și precursorul mielinei. Concentrațiile scăzute de NAA, arată că integritatea neuronilor și/sau a axonilor a fost compromisă într-un fel sau altul, fie prin distrugere, fie prin pierdere sau disfuncție. (5)

Inflamația neuronală și excitotoxicitatea, pot contribui la atrofia progresivă, cât și la exacerbarea bolii. Concentrațiile crescute de proteină C reactivă, cât și ale citokinelor proinflamatorii, au fost evidențiate în plasma pacienților cu tulburare afectivă bipolară, fapt ce ne indică o reacție inflamatorie generalizată. (6)

Au existat studii privind dezvoltarea atrofiei după tratamente îndelungate cu timostabilizatoare (de ordinul anilor), (7) nefiind cazul la pacientul prezentat anterior, întrucât pacientul a avut perioade limitate de tratament cu Depakine.

#### **CONCLUZII**

Efectuarea unui CT la pacienții tineri cu TAB este mai rară, mai ales în cadrul primelor episoade maniacale. În literatura de specialitate nu am putut identifica suficiente date, prin urmare ar trebui că mai multe studii privind aceste modificări în cadrul bolii, cât și instituirea mai multor investigații imagistice.

#### **Bibliografie**

- National Institute of Mental Health
- Coffey CE, Wilkinson WE, Parashos IA, et al. Quantitative cerebral anatomy of the aging human brain: a cross-sectional study using magnetic resonance imaging. *Neurology*. 1992;42:527–536.
- American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (fifth edition)*, United States, 2013.
- Barnett JH, Smoller JW. The genetics of bipolar disorder. *Neuroscience*. 2009;164:331–343.
- Raymond DEICKEN, Robert FEIWELL, Brain SOHER, Mary PEGUES, Susan ANZALONE, “Bipolar disorder may cause progressive brain damage”, *American Journal of Psychiatry*, vol.170, no.5, 2013.
- YONG-KU Kim, HYUN-GANG Jung, AYE-MU Myint, HYUN Kim, SUN-HWA Park, “Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder”, *Journal of affective disorders*, vol.104, issue 1-3, 2007, pages 91-95
- Yamanouchi H, Ota T, Imataka G, Nakagawa E, Eguchi M. Reversible altered consciousness with brain atrophy caused by valproic acid. *Pediatr Neurol* 2003;28:382–384

\*\*\*

# INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

## Manuscript criteria and information

Manuscripts and all attached files should be submitted in electronic format to the Editor-in-Chief at: secretariat.arpp@gmail.com.

The manuscript should be accompanied by a cover letter containing:

- The statement on authorship,
- The statement on ethical considerations,
- The statement on financial disclosure.

Manuscripts are received under the understanding that they have the approval of each author, are not simultaneously submitted for another publication and have not been published previously in whole or substantial part. This policy applies to the essential contents, tables or figures, but does not apply to abstracts. Authors must disclose in their cover letters if the submitted manuscript contains any data, patient information or other materials or results that have already been published, are in press or have already been submitted.

Accepted manuscripts become the permanent property of the Romanian Journal of Psychiatry. They may not be republished without permission from the publisher.

## Authorship

All named authors should meet the criteria for authorship as stated in the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication" issued by the International Committee of Journal Editors ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)).

The Romanian Journal of Psychiatry considers all authors to be responsible for the content of the entire paper.

## Ethical consideration

If the scientific project involves human subjects or experimental animals, authors must state in the manuscript that the protocol has been approved by the Ethics Committee of the institution within which the research work was conducted. A statement of informed consent for human investigation should be made in writing along with the name of the institutional review board that approved the study protocol. Authors must ensure that patient confidentiality is not way breached. Do not use real names or disclose information that might identify a particular person without informed consent for publication. When clinical photographs of patients are submitted, written consent of the patient must be obtained prior to submission of the article and is the responsibility of the author. The editors reserve the right to reject a paper on ethical grounds. All authors are responsible for adhering to guidelines on good publication practice.

## Financial disclosure

The authors should certify that:

- All financial and material support for this research and work are clearly identified in the manuscript.
- All the affiliations with or financial involvement (e.g. employment, consultancies, honoraria, stock ownership or options, expert testimony, grants or patents received or pending, royalties) with any organization or entity with a financial interest or conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript are completely disclosed here or in an attachment.
- They have no relevant financial interests in this manuscript.

The absence of funding should also be declared. The statement on conflicts of interest will be published at the end of the paper. Please submit all requested signed documents by email to the Editor-In-Chief at: secretariat.arpp@gmail.com.

## Peer-review process

When submitting a paper, a confirmation email is automatically sent back to the author. It contains a unique registration number used as referral in further correspondence.

Initially, the editorial team verifies whether the manuscript complies with editing instructions. If the paper does not the necessary requirements, it is rejected and the corresponding author is notified to correct the errors. If all instructions for editing have been followed accordingly, the editor selects two reviewers that will independently evaluate the paper. They have high expertise in the "peer-review" system and are well-known specialists in the field. The reviewers all have academic affiliations. The reviewer's affiliation is usually different from the one of submitting authors.

The editor sends the paper in electronic form to each reviewer with the invitation to evaluate it within 30 days. The reviewers will analyze the paper from several perspectives such as clarity, significance, originality, quality, language and relevance. A scale from 1 to 5 is used, where 5 is excellent and 1 is poor. The reviewers score the paper accordingly and issue a recommendation. There are 4 possible recommendations:

- A. Accept without changes
- B. Accept with minor revision
- C. Accept with major revision
- D. Reject

The editor forwards the reviewer's decision to the corresponding author with a statement that synthesizes the reviewers' point of view. In the case of recommendation C, the authors have to send back the revised version of the manuscript within 15 days after they were notified by the editor. The editor follows the same procedure as the first submission and will receive from the reviewers a second recommendation, either A (approval of the revised version) or B/C

(a new revision is needed). If B, a new submission process will start again within the same timeframes. The reviewers have only two options for their recommendation: A (approval) or D (rejection). Either decision is communicated to the authors immediately. Each 90 days, the Editorial Board holds a meeting and decides the publication order for the approved articles.

### Corrections

Scientific fraud is a rare event. However, it has a very serious impact on the integrity of the scientific community. If the Editorial Board uncovers possible evidence of such problems it will first contact the corresponding author in complete confidence to allow adequate clarification of the situation. If the results of such interactions are not satisfactory, the Board will contact the appropriate officials in the institution from which the manuscript originated. It is then left to the institution in question to pursue the matter appropriately. Depending on the circumstances, the Romanian Journal of Psychiatry may also opt to publish errata, corrigenda or retractions.

### Manuscript preparation

Romanian authors should send both English and Romanian version of the article, including title, abstract and key words. Foreign authors should send the English version of the article only.

Manuscripts must be prepared in conformity with the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication" issued by the International Committee of Medical Journal Editors ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)).

Please do not import tables or figures into the text document, but only specify their insertion in text (e.g. Table No 3 insertion). They have to be sent in separate files, named appropriate and descriptive.

### Manuscript organization

First page should include the **Article Title** which should be short, specific and descriptive, emphasizing the main point of the article. Try to avoid a 2-part title. Do not number the title as I or Part I. Do not make a declarative statement in the title. Title length, including punctuation and spaces should be, ideally, under 100 characters and must not exceed 150 characters.

Second page should contain:

a) **Authors.** First name, middle initials and surname of the authors, without any scientific, didactic or military degrees.

b) **Footnote** that specifies the authors' scientific titles, the name of their workplaces, contact details of the corresponding author (full address, e-mail address). Contact details will be published unless otherwise requested by the author.

Third page:

a) **Abstracts** should not have more than 300 words. For original articles they should consist of five paragraphs labeled: Introduction, Objectives, Methods, Results and Conclusions.

b) **Keywords** with a maximum of 6 keywords (minimum 3) according to Index Medicus.

Next pages (for original articles) should be organized in:

a) **Introduction** (no more than 25% of the text)

b) **Materials and methods** have to be described in enough detail to permit reproduction by other teams. The same product names should be used throughout the text.

c) **Results** should be presented concisely. Tables and figures should not duplicate text.

d) **Discussions** should set the results in context and set forth the major conclusions of the authors. Information from the Introduction for Results should not be repeated unless necessary for clarity. The discussion should also include a comparison among the obtained results and other studies from the literature, with explanations or hypothesis on the observed differences, comments on the importance of the study and the actual status of the investigated topic, unsolved problems, and questions to be answered in the future.

e) In addition to the customary recognition of non-authors who have been helpful to the work described, the **Acknowledgements** section must disclose any conflicts of interests.

f) Abbreviations should be preceded by the full term at their first apparition in text. A list of all used abbreviations shall be presented at the end of the article.

g) **References** should be inserted and listed according to the Vancouver style.

Address to send the manuscripts is:

REVISTA ROMÂNĂ DE PSIHIATRIE  
ASOCIAȚIA ROMÂNĂ DE PSIHIATRIE ȘI PSIHOTERAPIE  
Editor-in-Chief: Prof. Dr. Cătălina TUDOSE  
E-mail: secretariat.arpp@gmail.com

Deputy editor: Senior Lecturer Dr. Valentin MATEI  
E-mail: valipmatei@yahoo.com

Web Editor: Viorel Roman  
E-mail: aliat@artelecom.net

# ROMANIAN JOURNAL OF PSYCHIATRY

## CONTENTS

### ORIGINAL ARTICLES

- Depression in Young Women: Clinical Features and Social Interference 1  
*Elena A. Mănescu, Monica A. Coman, Simina M. Constantin,  
Aurel P. Nireștean*

### REVIEW ARTICLES

- Review Of Dopamine Transporter Gene Polymorphisms in Major Depressive Disorder 5  
*Emilia C. Popescu, Doina Cozman*
- 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) -Assisted Psychotherapy for Treatment of Posttraumatic Stress Disorder 9  
*Tiberiu C. Ionescu, Ionuț-Stelian Popa, Alin Chiriac, Cătălina Tudoșe*

### CLINICAL CASE

- Case Report on Obsessive-Compulsive Disorder in a Patient with Mild Mental Retardation 15  
*Anamaria Căpățină, Alexandra Dolfi*
- Brain Atrophy on a Young Male with Bipolar Disease 17  
*Ciobănașu Denisa-Nicoleta, Dolfi Alexandra*

### INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Romanian Journal of Psychiatry and Psychotherapy is recognized in Romanian National Council for Scientific Research in Higher Education, starting with January 2010, at **B+** category \*

Romanian Journal of Psychiatry and Psychotherapy is indexed in the international data base **Index Copernicus – Journal Master List**, starting with 2009.

\*  
Doctors subscribed to this journal receive **5 CME credits / year**.  
Scientific articles published in the journal are credited with **80 CME credits / article**.

EDITOR-IN-CHIEF: Cătălina TUDOȘE  
CO-EDITORS: Dragoș MARINESCU  
Aurel NIREȘTEAN  
ASSOCIATE EDITORS:  
Doina COZMAN  
Liana DEHELEAN  
Marieta GABOŞ GRECU  
Maria LADEA  
Dan PRELIPCEANU  
Cristinel ȘTEFĂNESCU  
Executive editor: Valentin MATEI  
STEERING COMMITTEE:  
Vasile CHIRIȚĂ (Honorary Member of the Romanian Academy of Medical Sciences, Iași)  
Michael DAVIDSON (Professor, Sackler School of Medicine Tel Aviv Univ., Mount Sinai School of Medicine, New York)  
Virgil ENĂTESCU (Member of the Romanian Academy of Medical Sciences, Satu Mare)  
Ioana MICLUȚIA (UMF Cluj-Napoca)  
Şerban IONESCU (Paris VIII Universiy, Trois-Rivières University, Quebec)  
Mircea LĂZĂRESCU (Honorary Member of the Romanian Academy of Medical Sciences, Timișoara)  
Juan E. MEZZICH (Professor of Psychiatry and Director, Division of Psychiatric Epidemiology and International Center for Mental Health, Mount Sinai School of Medicine, New York University)  
Teodor T. POSTOLACHE, MD (Director, Mood and Anxiety Program, Department of Psychiatry, University of Maryland School of Medicine, Baltimore)  
Eliot SOREL (George Washington University, Washington DC)  
Maria GRIGOROIU-ŞERBĂNESCU (senior researcher)