

2024

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ

Modelul diateză-stres
în primul episod depresiv major sever
și implicații psiho-farmaco-terapeutice
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. RIGA SORIN

Student-doctorand:
MANGALAGIU ANDREI
GABRIEL

2024

CUPRINS

Lucrări științifice publicate în cadrul tezei de doctorat	3
Lista cu abrevieri și simboluri	4
Introducere	5
I.Partea generală	9
1. Modelul diateză-stres	10
2. Diateza genetică a tulburării depresive majore	13
2.1. Heritabilitatea tulburării depresive majore	13
2.2. Genele candidate în principalele teorii biologice ale depresiei	16
2.3.Mecanismele epigenetice	25
3. Evenimentele majore ale vieții.....	27
3.1.Aspecte generale	27
3.2.Clasificarea evenimentelor de viață	27
3.3. Primul episod depresiv sever și rolul precipitant al stresului	32
3.4. Influența evenimentelor de viață asupra debutului, severității depresiei și răspunsului la tratament	44
3.5. Considerații de cercetare și metodologice în măsurarea stresului psiho-social	50
4. Suportul social și tulburarea depresivă majoră.....	54
4.1. Aspecte generale	54
4.2. Definiția și taxonomia suportului social	56
4.3. Rolul preventiv al suportului social în depresie	56
II.Contribuții personale	58
5. Ipoteza de lucru și obiectivele generale	59
5.1. Ipoteza de lucru	59
5.2. Context și justificare	59
5.3. Obiectivele generale ale studiului	59
6. Metodologia generală a cercetării	61
6.1. Studiul-pilot intern	61
6.2. Designul studiului	61

6.3. Recrutarea participanților	61
6.4. Criterii de includere	62
6.5. Criterii de excludere	62
6.6. Instrumente psihometrice și metode de evaluare	62
6.7. Considerații etice	65
6.8. Analiza datelor	65
7. Studiul I: Analiza comparativă și corelațională a factorilor psihosociali, demografici și istoricului familial inter- și respectiv intra-grup	67
7.1. Ipoteza de lucru	67
7.2. Obiective specifice	67
7.3. Pacienți și metodă	68
7.4. Rezultate	68
7.5. Discuții	75
7.6. Concluzii	79
8. Studiul II: Modelul diateză-stres în primul episod depresiv major sever	81
8.1. Ipoteza de lucru	81
8.2. Obiective specifice	81
8.3. Pacienți și metodă	82
8.4. Rezultate	84
8.5. Discuții	92
8.6. Concluzii	98
9. Studiul III : Impactul evenimentelor negative de viață asupra răspunsului la tratament cu antidepressive de tip de tip inhibitor selectiv de recaptare al serotoninei (ISRS) la 6 săptămâni	101
9.1. Ipoteza generală	101
9.2. Obiectiv specific	101
9.3. Pacienți și metodă	101
9.4. Rezultate	103
9.5. Discuții	107
10. Concluzii și contribuții personale	109
Bibliografie	113
ANEXE.....	132

Introducere

Tulburarea depresivă majoră (TDM) reprezintă o provocare majoră la nivel global, afectând milioane de oameni și influențând negativ calitatea vieții și productivitatea. Deși impactul său este bine cunoscut, cauzele rămân insuficient înțelese, implicând o combinație de factori genetici, psihologici și de mediu.

Această cercetare se concentrează pe primul episod depresiv sever (PEDS), un moment pivotal pentru intervenție și prevenție, analizând interacțiunea dintre predispozițiile genetice, evenimentele negative de viață și suportul social perceput. Studiul explorează rolul istoricului familial, al stresorilor și al suportului social în debutul și traiectoria PEDS, folosind metode de analiză transversală și longitudinală.

Cercetarea își propune să contribuie la dezvoltarea unor strategii personalizate pentru prevenția și tratamentul TDM. Provocările includ dificultatea de a separa influențele genetice de cele de mediu în studiile observaționale, variabilitatea subiectivă a răspunsurilor privind experiențele de viață și suportul social, și lipsa unor instrumente standardizate la nivel național. Studiile viitoare ar trebui să exploreze mai profund aceste interacțiuni și să dezvolte intervenții personalizate, adaptate pe baza profilului genetic și psihosocial al pacienților.

I.Partea generală

1. Modelul diateză-stres

Modelul „diateză-stres” explică apariția tulburărilor psihiatrice sau organice prin interacțiunea dintre predispozițiile genetice, biologice sau psihologice (diateza) și expunerea la stresori externi sau interni. Inițial dezvoltat în secolul al XIX-lea pentru a înțelege tulburările psihiatrice, modelul a evoluat prin teoriile „predispoziție-excitație,” subliniind rolul eredității și al traumelor psihologice [2]. În anii '60, conceptul a fost extins pentru a include tulburările mentale precum schizofrenia și depresia, evidențiind interacțiunea dintre diateze cognitive și stres [2]. Ulterior, a fost adaptat pentru a integra rolul suportului social și al rezilienței, recunoscând importanța acestora în modularea impactului stresului [3]. Studiile ulterioare au demonstrat că suportul social reduce

impactul negativ al stresorilor și îmbunătățește capacitatea individului de a face față provocărilor, esențial în prevenirea manifestărilor clinice [4]. Integrarea suportului social și a strategiilor de coping în model a dovedit eficacitate în ameliorarea simptomelor depresiei și în creșterea calității vieții persoanelor afectate [4].

2. Diateza genetică a tulburării depresive majore

Vulnerabilitatea la dezvoltarea TDM este determinată de o combinație complexă de factori, în care componenta genetică joacă un rol central. Aceste influențe includ predispoziții ereditare și variații genetice specifice care pot afecta modul în care o persoană răspunde la stres și la tratamentele antidepresive.

Heritabilitatea tulburării depresive majore a fost demonstrată în numeroase studii pe gemeni, care arată că TDM este moderat ereditară, cu o heritabilitate estimată la aproximativ 37% (95% CI = 31-42%) [17]. Astfel, aproximativ o treime din variația riscului de a dezvolta depresie este atribuită factorilor genetici rata de concordanță a depresiei fiind mai mare la gemenii monoziagoți (46%) decât la cei dizigoți (20%), sugerând o influență genetică semnificativă [16].

Studiile de asociere la nivelul întregului genom (GWAS) au identificat numeroși loci genetici asociați cu TDM, subliniind complexitatea genetică a acestei afecțiuni. Până în prezent, au fost identificați 178 de loci de risc genetic și propuse peste 200 de gene candidate. Dar, variantele genetice identificate explică doar o fracțiune din heritabilitatea estimată, fenomen cunoscut sub numele de „heritabilitate pierdută”. Aceasta poate fi cauzată de influența variantelor genetice rare și de frecvență scăzută, precum și de interacțiunile complexe gene-mediul [18].

Un istoric familial de depresie este un indicator indirect important al riscului genetic. Studiile au arătat că rudele biologice ale persoanelor cu TDM au un risc semnificativ mai mare de a dezvolta această afecțiune comparativ cu rudele adoptive, sugerând influența puternică a factorilor genetici [22]. Un studiu longitudinal a arătat că descendenții părinților depresivi au un risc de trei ori mai mare de a dezvolta depresie majoră (73.8% comparativ cu 34.1% la descendenții părinților non-depresivi) [23].

Printre genele candidate identificate în teoriile biologice ale depresiei se numără atât cele implicate în reglarea neurotransmițătorilor monoaminici, precum serotonina,

dopamina, noradrenalina precum cele implicate în sinteza receptorilor și sistemelor enzimatic. Ipoteza monoaminergică sugerează că anomaliile în reglarea acestor neurotransmițători sunt esențiale pentru apariția depresiei. Polimorfismul 5-HTTLPR al genei SLC6A4, care codifică transportorul de serotonină, a fost printre cele mai studiate, indicând o legătură între alela scurtă (S) și o reactivitate crescută la stres [18].

Teoria neurotrofică și cea a neurogenezei aduc în prim-plan rolul factorului neurotrofic derivat din creier (BDNF), care este implicat atât în neurogeneză, cât și în susținerea neuronală [54]. Scăderea expresiei BDNF la pacienții depresivi și normalizarea acesteia prin tratament antidepressiv sugerează un rol important al BDNF în depresie [55]. Teoria stresului și disfuncția axei hipotalamo-hipofizare (HPA) propun că dereglările acestui sistem contribuie la TDM, cu gene precum NR3C1 și FKBP5, care modulează sensibilitatea la stres și răspunsul la tratament [62].

Teoria inflamatorie a depresiei sugerează că inflamația și disfuncția sistemului imunitar joacă un rol semnificativ în patogeneza depresiei, cu gene precum IL-6 și TNF- α implicate în acest proces [73]. Disfuncțiile ceasului biologic, studiate în contextul teoriei ritmurilor circadiene, și mecanismele epigenetice, cum ar fi metilarea ADN-ului și modificările histonelor, sunt de asemenea, propuse ca factori în etiopatogenia TDM [89].

Aceste perspective genetice și epigenetice evidențiază importanța adoptării unor abordări personalizate în diagnostic și tratament, care să integreze atât predispozițiile genetice, cât și influențele mediului.

3. Evenimentele majore ale vieții

Evenimentele majore de viață reprezintă schimbări semnificative și bine definite care au un impact considerabil asupra sănătății mentale, fiind asociate cu un risc crescut de depresie. Exemplele tipice includ moartea unei persoane dragi, pierderea locului de muncă, diagnosticarea unei boli grave sau relocarea de necesitate [94]. Aceste evenimente sunt frecvent analizate în contextul depresiei pentru a înțelege impactul lor asupra debutului și evoluției TDM.

Clasificarea evenimentelor de viață poate fi realizată în funcție de impactul lor, persistența, controlabilitatea, influența personală, domeniul funcțional afectat, relația temporală cu debutul depresiei și semnificația pentru individ. Evenimentele majore sunt de

obicei asociate cu un nivel ridicat de stres perceput și pot avea efecte semnificative asupra sănătății mentale, în special în debutul TDM. Problemele zilnice, deși aparent minore, pot avea un efect cumulativ semnificativ, mai ales în recurențele depresive[96].

Evenimentele acute sunt incidente pe termen scurt, cum ar fi accidentele, în timp ce stresul cronic se referă la situații pe termen lung, cum ar fi dificultățile financiare continue. Evenimentele controlabile sunt acelea asupra cărora individul are un anumit grad de control, iar evenimentele incontroleabile, cum ar fi dezastrele naturale, sunt mai stresante datorită lipsei de control[100].

Evenimentele de viață pot fi clasificate și în funcție de dependența lor de acțiunile individului. Evenimentele independente, precum moartea unui membru al familiei, nu sunt ereditare și influențele de mediu joacă un rol esențial în asocierea lor cu depresia. În contrast, evenimentele dependente, cum ar fi conflictele interpersonale, sunt moderat ereditare și pot împărtăși factori genetici comuni cu depresia, având o legătură mai strânsă cu debutul acesteia[103].

Relația temporală dintre evenimentele de viață și debutul TDM arată că evenimentele recente, în special cele din ultimele șase luni, au un impact mai direct asupra stării psihologice. Studiile indică faptul că stresul major ce contribuie la etiologia depresiei apare de obicei în acest interval, având cel mai mare impact în primele trei luni. Efectele acestor evenimente se diminuează treptat, dar pot persista în cazurile de dificultăți cronice, afectând sănătatea mentală pe termen lung[112].

Evenimentele de viață cu semnificație personală, cum ar fi pierderea unei relații sau a unui rol esențial, cresc semnificativ probabilitatea apariției depresiei. Aceste evenimente implică sentimente de umilință și captivitate, fiind predictorii importanți pentru tulburările psihice. Studii precum cel realizat de Kendler și colab. (2003) au arătat că evenimentele de viață cu o amenințare contextuală ridicată, ce implică pierderi semnificative, sunt predictorii puternici ai episoadelor majore de depresie[117].

Genul și vârsta influențează răspunsul la stres. Bărbații și femeile răspund diferit la stres, în funcție de evaluarea stresului și particularitățile fiziologice. De exemplu, femeile sunt mai sensibile la stresorii legați de relațiile interpersonale. De asemenea, impactul și frecvența evenimentelor majore variază în funcție de etapa vieții, adulții în vârstă fiind mai

afecțați de evenimentele precum declinul sănătății sau pierderea persoanelor dragi, în timp ce copiii sunt mai susceptibili la depresie în urma conflictelor familiale[119].

Efectul și semnificația evenimentelor de viață variază semnificativ în funcție de contextul cultural și social. Identitatea culturală joacă un rol important în relația dintre evenimentele de viață și depresie, protejând indivizii împotriva simptomelor depresive prin intermediul valorilor culturale și rețelelor de suport social. De exemplu, identitatea etnică puternică și adaptarea la cultura americană protejează studenții asiatici-americani împotriva simptomelor depresive cauzate de discriminare[132].

Studiul primului episod depresiv sever este important pentru înțelegerea rolului precipitant al stresului. Mecanismele biologice implicate în răspunsul la stres, inclusiv activarea axei HPA și modificările neuroplasticității, au fost propuși ca factori critici în dezvoltarea depresiei[143].

Stresul cronic afectează răspunsul inflamator, influențând negativ sănătatea mentală. Inflamația joacă un rol important în dezvoltarea depresiei, prin intermediul citokinelor pro-inflamatorii care activează axa HPA și afectează sistemul serotoninergic. Stimulii psihosociali negativi, cum ar fi evenimentele majore de viață, declanșează inflamația și contribuie la manifestarea simptomelor depresive[152].

Legătura dintre evenimentele majore de viață și depresie este complexă, influențată de multiple variabile individuale, inclusiv trăsăturile de personalitate și suportul social. Evenimentele severe de viață înainte de debutul depresiei sunt asociate cu un răspuns mai slab la tratament, subliniind importanța intervențiilor personalizate pentru a îmbunătăți prognosticul terapeutic[201].

4. Suportul social și tulburarea depresivă majoră

Conceptul de suport social a devenit un subiect de interes în știința medicală datorită cercetărilor care au corelat absența sau deteriorarea legăturilor sociale cu apariția afecțiunilor psihiatrice.

Suportul social este definit ca percepția sau experiența de a fi important pentru alții și de a face parte dintr-o rețea socială de asistență reciprocă. Acesta poate fi clasificat în suport perceput și suport efectiv, fiecare având implicații distincte asupra sănătății mentale

și fizice. Suportul informațional, instrumental, emoțional și de apartenență contribuie în mod diferit la bunăstarea individului. Studiile sugerează că un nivel ridicat de suport perceput este asociat cu rezultate pozitive pentru sănătatea mentală și cu scăderea mortalității generale [233].

Suportul social joacă un rol semnificativ în prevenirea depresiei majore, acționând ca un tampon împotriva stresului și sporind reziliența psihologică. Cercetările indică faptul că suportul social perceput poate modera impactul evenimentelor de viață asupra dezvoltării depresiei [241].

II. Contribuții personale

5. Ipoteza de lucru și obiectivele generale

5.1. Ipoteza de lucru

Studiul propune că există o relație semnificativă între PEDS și factorii psiho-sociali și genetici, incluzând suportul social, istoricul familial de depresie și evenimentele negative de viață. Conform modelului diateză-stres, interacțiunea dintre predispozițiile genetice și stresorii de mediu influențează debutul și severitatea și răspunsul la tratament în PEDS.

5.2. Context și justificare

Tulburarea depresivă majoră are o prevalență ridicată și impact semnificativ asupra individului și societății. Modelul diateză-stres sugerează că TDM are originea în interacțiunea predispozițiilor genetice cu factorii de stres din mediu. Studiul urmărește să investigheze cum suportul social, istoricul familial de depresie și evenimentele negative contribuie la PEDS, completând lacunele din cunoștințele actuale și oferind date suplimentare relevante pentru dezvoltarea intervențiilor terapeutice.

5.3. Obiectivele generale ale studiului

Compararea factorilor genetici, psiho-sociali și demografici între cazuri și lotul martor: Identificarea diferențelor semnificative și corelațiilor între lotul clinic și cel de control în ceea ce privește suportul social, evenimentele negative de viață, factorii demografici și istoricul familial de depresie.

Evaluarea influenței factorilor psiho-sociali și genetici asupra debutului PEDS: Investigarea modului în care suportul social, istoricul familial de depresie și evenimentele

negative de viață influențează PEDS, ajutând la identificarea persoanelor cu risc crescut și la dezvoltarea intervențiilor preventive.

Analiza impactului evenimentelor negative de viață asupra severității depresiei la debut: Evaluarea modului în care evenimentele negative de viață contribuie la severitatea depresiei, ghidând astfel strategiile terapeutice și de suport.

Investigarea influenței evenimentelor de viață negative asupra răspunsului la tratament: Analiza modului în care evenimentele negative de viață afectează răspunsul la tratament al pacienților cu PEDS, contribuind la personalizarea tratamentelor și îmbunătățirea rezultatelor terapeutice.

6. Metodologia generală a cercetării

Această secțiune descrie metodologia generală utilizată în studiile din teză, incluzând recrutarea participanților, criteriile de includere și excludere, instrumentele psihometrice și analizele statistice aplicate.

6.1. Studiul-pilot intern

Un studiu-pilot intern a fost desfășurat în cadrul Secției de Psihiatrie a Spitalului Universitar de Urgență Militar Central "Carol Davila" între februarie și iulie 2022, cu scopul de a testa fezabilitatea procedurilor de recrutare, fiabilitatea instrumentelor psihometrice și de a formula ipoteze preliminare pentru studiul principal. Au fost incluși 40 de participanți (20 de cazuri cu PEDS și 20 de controale potrivite după sex și vârstă), iar rezultatele au susținut validitatea metodologică[246].

6.2. Designul studiului

Într-o primă etapă printr-un design de tip caz-control, studiul a investigat relația dintre PEDS și factorii psiho-sociali (suport social, istoricul familial de depresie, evenimentele negative de viață). În cea de a doua etapă a fost explorat răspunsul după 6 săptămâni la tratamentul cu ISRS la pacienții cu PEDS, cu accent pe impactul expunerii la evenimente de viață asupra acestuia.

6.3. Recrutarea participanților

Între februarie 2022 și aprilie 2024, au fost recrutați 196 de pacienți, din care 98 de cazuri cu PEDS și 98 de controale fără istoric de tulburări psihiatrice, potriviți după sex și vârstă (± 2 ani). Lotul clinic a fost recrutat din cazurile incidente prezentate la Secția de

Psihiatrie a Spitalului Universitar de Urgență Militar Central "Carol Davila," iar lotul martor din populația generală, după un proces riguros de screening.

6.4. Criterii de includere

Grupul de cazuri: Principalul criteriu de includere a fost "primul episod depresiv major sever," fără istoric anterior de tratament psihiatric. Diagnosticul a fost confirmat folosind Interviu Clinic Structurat pentru Tulburări DSM IV (SCID-I). Toți pacienții au prezentat un scor de 24 sau mai mare pe Scala de Evaluare a Depresiei Hamilton (HAM-D17), asigurând astfel severitatea episodului depresiv.

Grupul de control: Pentru a fi incluși în studiu, participanții din grupul de control trebuiau să aibă un scor $\text{HAM-D17} \leq 7$, absența oricărei tulburări psihiatrice în istoricul personal și absența oricărui diagnostic de axă I la momentul interviului.

6.5. Criterii de excludere

Grupul de cazuri: Au fost excluși pacienții ce au prezentat istoric psihiatric anterior ce a necesitat tratament psihotrop, ondiții medicale acute sau cronice necontrolate, simptome psihotice, idei suicidare severe, sau dovezi de cauze organice pentru simptomele depresive (identificate prin date de laborator sau imagistică). Pacienții care au necesitat schimbarea tratamentului din cauza agravării simptomatologiei sau tolerabilității, cei la care s-au introdus alte medicamente psihotrope (inclusiv antipsihotice sau stabilizatori de dispoziție), precum și cei care au experimentat evenimente negative de viață majore intercurrente au fost excluși din analiza răspunsului la tratament la 6 săptămâni.

Grupul de control: au fost excluși participanții cu orice istoric de tulburări psihiatrice sau prezența unor condiții medicale acute sau cronice necontrolate.

6.6. Instrumente psihometrice și metode de evaluare

Datele demografice, istoricul familial de depresie și evenimentele negative de viață din ultimele 6 luni (înainte de debutul bolii pentru cazuri și înainte de vizita inițială pentru grupul de control) au fost colectate prin interviuri nestructurate. În acest studiu au fost utilizate următoarele scale psihometrice:

- **HAM-D17:** Utilizată pentru a evalua severitatea depresiei, cu scoruri între 0-52; un scor ≥ 24 indică depresie severă.

- **Scala multidimensională a percepției suportului social (MSPSS):** Măsoară percepția suportului social din partea familiei, prietenilor și altor persoane semnificative.
- **Scala de evaluare a anxietății Hamilton (HAM-A):** Evaluază severitatea anxietății pe o scală de la 0 la 56.
- **Scala de evaluare globală a funcționării (GAFS):** Măsoară funcționarea psihologică, socială și ocupațională a individului pe o scală de la 0 la 100.

6.7. Considerații etice

Studiul a fost aprobat de comitetul de etică al Spitalului Universitar de Urgență Militar Central "Carol Davila" (decizia nr. 549/10.02.2022). Participanții au dat consimțământul informat, iar confidențialitatea datelor a fost asigurată prin codificarea și stocarea lor în condiții de siguranță.

6.8. Analiza datelor

Analizele statistice au fost realizate folosind software-ul R, versiunea 4.3.2. Normalitatea scorurilor a fost evaluată cu testul Shapiro-Wilk. Testele t Student, Mann-Whitney U și Wilcoxon au fost utilizate pentru compararea variabilelor continue, iar testele chi-pătrat și exact al lui Fisher pentru datele categoriale. Regresia liniară a fost aplicată pentru relația dintre severitatea depresiei și evenimentele negative de viață. Analiza modificării scorurilor clinice între vizita inițială și vizita de urmărire, în funcție de numărul de evenimente, a fost realizată utilizând analiza varianței (ANOVA) sau testul Kruskal-Wallis, în funcție de normalitatea datelor. Regresia condiționată a fost utilizată pentru a evalua influența asupra debutului PEDS, în timp ce regresia necondiționată a fost aplicată pentru a analiza răspunsului la tratament în funcție de expunerea la evenimentele negative de viață.

7. Studiul I: Analiza comparativă și corelațională a factorilor psihosociali, demografici și istoricului familial inter- și respectiv intra-grup

TDM este o afecțiune psihiatrică severă care afectează calitatea vieții. Studiul de față analizează comparativ și corelațional factorii psihosociali, demografici și istoricului familial între persoanele cu PEDS și un grup de control, pentru a identifica diferențele și relațiile dintre aceste variabile atât la nivel inter-grup, cât și intra-grup.

7.1. Ipoteza de lucru

Ipoteza principală a studiului este că există diferențe semnificative între grupul cu PEDS și grupul de control în ceea ce privește factorii demografici, psihosociali și istoricul familial. De asemenea, se anticipează corelații semnificative intra-grup între evenimentele negative de viață și istoricul familial de TDM.

7.2. Obiective specifice

- **Obiectivul 1:** Compararea factorilor demografici (starea civilă, educație, ocupație) între grupul cu PEDS și grupul de control.
- **Obiectivul 2:** Compararea nivelurilor de stres psihosocial între grupul cu PEDS și grupul de control.
- **Obiectivul 3:** Compararea nivelurilor de suport social perceput între grupul cu PEDS și grupul de control.
- **Obiectivul 4:** Evaluarea diferențelor în istoricul familial de tulburare depresivă majoră la rudele de gradul I între grupul cu PEDS și grupul de control.
- **Obiectivul 5:** Investigarea corelației între evenimentele negative de viață și istoricul familial de tulburări depresive majore.

7.3. Pacienți și metodă

Studiul a inclus 196 de participanți, împărțiți în mod egal între grupul PEDS și grupul de control, potriviți după gen și ± 2 pentru vârstă. Colectarea datelor s-a realizat prin interviuri clinice și chestionare auto-administrate. Analiza statistică a fost efectuată utilizând următoarele teste: testul Mann-Whitney U, testul Kruskal-Wallis, testul chi-pătrat, testul exact Fisher și coeficientul de corelație Spearman.

7.4. Rezultate

7.4.1. Obiectivul 1: Compararea factorilor demografici (starea civilă, educație, ocupație, mediul de proveniență) între grupul cu PEDS și grupul de control

Analiza a relevat diferențe semnificative între grupuri în ceea ce privește starea civilă (testul exact Fisher, $p = 0.0057$), nivelul educațional (testul exact Fisher, $p = 0.0022$) și ocupația (testul exact Fisher, $p = 0.0247$). Procentul persoanelor căsătorite a fost semnificativ mai mare în grupul de control (61%) comparativ cu grupul PEDS (41%). De asemenea, 38% dintre participanții din grupul PEDS au avut un nivel educațional scăzut, comparativ cu 19% în grupul de control. În ceea ce privește ocupația, 72% dintre

participanții din grupul de control au fost angajați, în timp ce în grupul PEDS doar 58% au fost angajați. Nu s-au observat diferențe semnificative în ceea ce privește mediul de proveniență (urban/rural) între cele două grupuri (testul chi-pătrat, $p = 0.5203$).

7.4.2. Obiectivul 2: Compararea nivelurilor de stres psihosocial între grupul cu PEDS și grupul de control

Grupul cu PEDS a raportat o frecvență semnificativ mai mare a evenimentelor negative de viață (medie = 0.663 evenimente pe participant, SD = 0.731), comparativ cu grupul de control (medie = 0.286 evenimente, SD = 0.574). **Testul Wilcoxon Rank Sum** a indicat că această diferență este semnificativă statistic ($p < 0.001$), subliniind astfel importanța stresului psihosocial în dezvoltarea TDM.

7.4.3. Obiectivul 3: Compararea nivelurilor de suport social perceput între grupul cu PEDS și grupul de control

Suportul social perceput a fost semnificativ mai scăzut în grupul cu PEDS (medie = 46.2, SD = 16.9) comparativ cu grupul de control (medie = 53.3, SD = 16.6). **Testul Wilcoxon-Mann-Whitney** a indicat o diferență semnificativă statistic între grupuri ($p = 0.004$), sugerând că lipsa suportului social adecvat contribuie la vulnerabilitatea crescută la depresie.

7.4.4. Obiectivul 4: Evaluarea diferențelor în istoricul familial de tulburare depresivă majoră la rudele de gradul I între grupul cu PEDS și grupul de control

Istoricul familial de TDM a fost raportat de 25.5% dintre participanții din grupul cu PEDS, comparativ cu 11.2% în grupul de control. **Testul chi-pătrat** a indicat că această diferență este semnificativă statistic ($\chi^2 = 5.7507$, $p = 0.0165$), subliniind componenta genetică în predispoziția pentru TDM.

7.4.5. Obiectivul 5: Investigarea corelației între evenimentele negative de viață și istoricul familial de tulburări depresive majore

S-a observat o corelație negativă semnificativă între istoricul familial de TDM și numărul de evenimente negative de viață în grupul cu PEDS, cu un coeficient Spearman de $\rho = -0.47$, $p < 0.001$. În grupul de control, această corelație a fost ne semnificativă ($\rho = -0.05$, $p = 0.6226$). Aceste rezultate sugerează o interacțiune complexă între factorii genetici și de mediu în dezvoltarea depresiei.

7.5. Discuții

Rezultatele studiului arată că statusul marital, nivelul educațional și ocupația sunt factori demografici cu influență semnificativă asupra vulnerabilității la TDM. De exemplu,

rezultatele studiului sunt în concordanță cu o meta-analiză care a indicat (raport de șanse – odds ratio) OR de 1.88 pentru asocierea dintre șomaj și TDM [253]. De asemenea, nivelurile scăzute de suport social și frecvența crescută a evenimentelor negative de viață în grupul cu PEDS subliniază rolul stresului psihosocial în debutul depresiei, așa cum a fost documentat și în studii anterioare, care au indicat că evenimentele stresante sunt factori majori în predicția depresiei [106, 116]. Corelația negativă observată între istoricul familial de TDM și numărul de evenimente negative de viață în grupul PEDS sugerează că vulnerabilitățile genetice pot influența reacțiile la stresul psihosocial. Aceasta este similară cu descoperirile lui Kendler și colab. ($\rho = -0.47$, $p < 0.001$), care au arătat o interacțiune între riscul genetic și stresul psihosocial în debutul depresiei [266]. Aceste constatări evidențiază necesitatea unor intervenții preventive care să abordeze simultan vulnerabilitățile genetice și factorii de mediu.

7.6. Concluzii

Studiul a evidențiat diferențe semnificative între persoanele cu PEDS și grupul de control în ceea ce privește factorii demografici, psihosociali și istoricul familial. Rezultatele sugerează că intervențiile preventive trebuie să ia în considerare atât vulnerabilitățile genetice, cât și factorii de mediu pentru a reduce riscul de dezvoltare a TDM. Consolidarea suportului social și managementul eficient al stresului psihosocial sunt recomandate pentru a diminua riscul de depresie.

8. Studiul II: Modelul diateză-stres în primul episod depresiv major sever

8.1. Ipoteza de lucru

Ipoteza generală a studiului este că predispozițiile genetice (istoricul familial de depresie majoră) și factorii psihosociali (evenimente negative majore de viață, suportul social perceput) contribuie semnificativ la debutul primului PEDS. De asemenea, se presupune că numărul evenimentelor negative de viață influențează severitatea episodului inaugural. Conform teoriei diateză-stres, istoricul familial de depresie majoră și evenimentele negative de viață joacă un rol esențial în precipitarea debutului și severitatea TDM, în timp ce suportul social perceput poate avea un efect protector .

8.2. Obiective specifice

- **Obiectivul 1:** Evaluarea influenței istoricului familial de depresie asupra debutului PEDS.
- **Obiectivul 2:** Examinarea impactului evenimentelor negative de viață asupra debutului PEDS.
- **Obiectivul 3:** Investigarea rolului suportului social perceput ca factor protector.
- **Obiectivul 4:** Explorarea interacțiunii dintre factorii genetici, stresorii de mediu și suportul social perceput.
- **Obiectivul 5:** Evaluarea relației dintre numărul evenimentelor negative de viață și severitatea PEDS.

8.3. Pacienți și metodă

Studiul a inclus 98 de pacienți diagnosticați cu PEDS și 98 de indivizi sănătoși, fără istoric de tulburări psihice, potriviți în funcție de sex și vârstă (± 2 ani). Datele au fost colectate prin interviuri clinice nestructurate și chestionare auto-administrate, utilizând instrumente precum MSPSS, HAM-D 17 și HAM-A.

8.3.1. Analiza datelor

Analiza datelor pentru obiectivele 1-4 a fost realizată prin regresie logistică condiționată pentru a investiga efectele istoricului familial de depresie, evenimentelor negative de viață și suportului social perceput asupra debutului PEDS. Pentru obiectivul 5, s-au construit modele de regresie liniară pentru a explora relația dintre numărul evenimentelor negative de viață și severitatea depresiei (HAM-D 17) .

8.4. Rezultate

8.4.1. Obiectivele 1-4

- **Modelul inițial (model 1):** Analiza de regresie logistică condiționată a arătat că evenimentele negative de viață (OR = 2.98690, IC 95%: 1.7123 - 5.2102, $p < 0.001$) și istoricul familial de depresie majoră (OR = 3.48426, IC 95%: 1.3976 - 8.6865, $p = 0.007$) sunt predictorii semnificativi ai debutului PEDS . Suportul social perceput a avut un efect protector modest, dar semnificativ (OR = 0.97346, IC 95%: 0.9532 - 0.9942, $p = 0.012$) .

- **Modelul cu factori demografici (model 2):** În acest model, evenimentele negative de viață și istoricul familial de depresie au rămas semnificativi, dar efectul suportului social perceput a devenit nesemnificativ (OR = 0.97790, IC 95%: 0.9553 - 1.001, p = 0.062) .
- **Modele cu termeni de interacțiune:** Adăugarea termenilor de interacțiune între evenimentele negative și istoricul familial de depresie sau între suportul social perceput și evenimentele de viață nu a arătat interacțiuni semnificative. Istoricul familial de depresie și evenimentele negative de viață au rămas factori independenți semnificativi ai debutului PEDS .

8.4.2 Obiectivul 5

Explorarea acestui obiectiv pe baza unui set de date parțiale a fost subiectul unui articol publicat anterior[268].

Analiza regresiei liniare a arătat o asociere semnificativă între numărul de evenimente negative de viață și severitatea depresiei (HAM-D 17), cu fiecare eveniment negativ suplimentar fiind asociat cu o creștere medie de 1.25 puncte în scorurile HAMD-17. Acest efect a rămas robust chiar și după ajustarea pentru variabilele demografice și psihosociale, deși modelul a explicat doar o mică parte din variabilitatea severității depresiei.

8.5. Discuții

8.5.1. Evaluarea influenței istoricului familial de depresie asupra debutului PEDS

Studiul confirmă că istoricul familial de depresie majoră este un predictor puternic al debutului PEDS. Persoanele cu un istoric familial de depresie au un risc semnificativ mai mare de a dezvolta PEDS, ceea ce subliniază importanța factorilor genetici în predispoziția la depresie .

8.5.2. Examinarea impactului evenimentelor negative de viață asupra debutului PEDS

Evenimentele negative de viață sunt un predictor semnificativ al debutului PEDS, susținând ipoteza că stresorii de mediu au un impact direct asupra declanșării depresiei. Riscul de PEDS crește semnificativ în prezența unor astfel de evenimente .

8.5.3. Investigarea rolului suportului social perceput ca factor protector

Suportul social perceput a arătat inițial un efect protector împotriva debutului PEDS, dar acest efect a devenit nesemnificativ atunci când s-au controlat variabilele demografice. Aceasta sugerează că suportul social poate avea un rol protector, dar influența sa este complexă și poate fi modulată de alți factori .

8.5.4. Explorarea interacțiunii dintre factorii genetici, stresorii de mediu și suportul social

Interacțiunile dintre istoricul familial de depresie, evenimentele negative de viață și suportul social perceput nu au fost semnificative. Totuși, rezultatele sugerează că suportul social ar putea modera riscul asociat cu istoricul familial, indicând necesitatea unor cercetări suplimentare .

8.5.5. Relația dintre severitatea depresiei la debut (reflectată de scorurile clinice) și numărul evenimentelor negative de viață

Relația dintre numărul de evenimente negative de viață și severitatea depresiei la debut a fost semnificativă, deși efectul explicativ a fost modest. Acest lucru indică faptul că alte variabile, posibil psihosociale sau genetice, pot juca un rol important în determinarea severității depresiei .

8.6. Concluzii

Studiul a confirmat că atât factorii genetici, cât și cei psihosociale joacă un rol esențial în debutul și severitatea PEDS, susținând teoria diateză-stres. Deși suportul social perceput poate oferi un efect protector, influența sa este complexă și variabilă. Rezultatele subliniază necesitatea unor strategii de prevenție și intervenție personalizate, care să țină cont de interacțiunea dintre vulnerabilitățile genetice și factorii de mediu.

9. Studiul III: Impactul evenimentelor negative de viață asupra răspunsului la tratament cu antidepresive de tip inhibitor selectiv de recaptare al serotoninei (ISRS) la 6 săptămâni

9.1. Ipoteza generală

Ipoteza generală a studiului este că expunerea la evenimente negative de viață poate influența răspunsul la tratamentul cu ISRS la pacienții cu PEDS după 6 săptămâni de tratament. Această ipoteză este fundamentată pe cercetări anterioare care sugerează că astfel de evenimente pot compromite eficacitatea terapeutică, deși rezultatele din literatură sunt adesea contradictorii.

9.2. Obiectiv specific

Obiectivul specific este evaluarea impactului expunerii la evenimente negative de viață asupra răspunsului la tratamentul cu ISRS după 6 săptămâni, ajustând pentru factori confuzionali precum vârsta, genul, severitatea inițială a depresiei, prezența anxietății și suportul social perceput.

9.3. Pacienți și Metodă

9.3.1. Pacienți

Studiul a inclus un subset de 93 de pacienți dintr-un lot clinic inițial de 98 de pacienți diagnosticați cu depresie majoră severă și tratați cu ISRS. Cinci pacienți au fost excluși din analiza finală din motive specifice: doi pacienți nu au completat vizita de urmărire la 6 săptămâni, alți doi au necesitat modificarea tratamentului înainte de această vizită, iar un pacient a raportat un eveniment de viață negativ major înainte de vizita de follow-up.

9.3.2. Metodă

Evenimentele negative de viață au fost documentate prin interviuri nestructurate. Pentru a menține stabilitatea estimărilor statistice, variabila „număr de evenimente” a fost codificată binar (0 – niciun eveniment, 1 – 1 sau mai multe evenimente). Răspunsul la tratament a fost definit ca o reducere de cel puțin 50% a scorului HAM-D17 după 6 săptămâni. Evaluările au inclus, de asemenea, scorurile GAFS, MSPSS și HAM-A la momentele inițiale și finale ale studiului.

9.3.3. Analiza statistică

Normalitatea distribuției diferențelor scorurilor clinice HAM-D17 și GAFS a fost testată folosind testul Shapiro-Wilk. Distribuția scorurilor GAFS a permis utilizarea testelor parametrice (ANOVA), în timp ce distribuția scorurilor HAM-D17 a necesitat teste neparametrice (Kruskal-Wallis). Asocierea dintre expunerea la evenimente negative și răspunsul la tratament a fost evaluată prin testul exact al lui Fisher și prin regresie logistică multiplă, ajustând pentru factori confuzionali.

9.4. Rezultate

9.4.1. Evoluția scorurilor clinice

Scorurile HAM-D17 au scăzut semnificativ de la o medie de 29,54 la 13,94 ($p < 0,0001$), iar scorurile GAFS au crescut semnificativ de la 40,09 la 69,03 ($p < 0,0001$), reflectând îmbunătățiri clinice semnificative.

9.4.2. Evaluarea impactului evenimentelor negative de viață asupra schimbărilor în funcționarea globală și severitatea depresiei după 6 săptămâni de tratament cu ISRS

Testul ANOVA nu a indicat diferențe semnificative în evoluția scorurilor GAFS între grupurile definite de numărul de evenimente negative ($p = 0,727$). Testul Kruskal-Wallis a arătat diferențe marginal semnificative pentru între grupurile definite de numărul de evenimente în ceea ce privește evoluția scorurilor HAM-D17 ($p = 0,06097$).

9.4.3. Asocierea între expunerea la evenimente negative de viață și răspunsul la tratament

Testul Chi-pătrat a indicat o asociere semnificativă între expunerea la evenimente negative și răspunsul la tratament ($\chi^2 = 6.719$, $p = 0.0095$). OR pentru pacienții expuși la unul sau mai multe evenimente negative a fost 0.301, cu un interval de încredere de 95% între 0.128 și 0.707. Acest OR sugerează că pacienții expuși au șanse semnificativ mai mici de a răspunde favorabil la tratament comparativ cu cei neexpuși.

9.4.4. Rezultatele regresiei logistice multiple

Regresia logistică multivariată a relevat că expunerea la evenimente negative de viață este un predictor semnificativ al unui răspuns slab la tratament ($\beta = -1.2165$, $SE = 0.4604$, $p = 0.00823$, $OR = 0.296$, 95% CI: 0.12 - 0.72). Este important de remarcat că intervalul de încredere larg pentru OR (0.12 - 0.72) indică o variabilitate considerabilă în estimarea efectului. Aceasta sugerează că, deși expunerea la evenimente negative este un factor de risc semnificativ, magnitudinea exactă a acestui efect poate varia semnificativ în funcție de alți factori necontrolați sau de particularitățile eșantionului studiat. Astfel, aceste rezultate subliniază necesitatea unor cercetări suplimentare pentru a clarifica și a rafina înțelegerea impactului acestor evenimente asupra răspunsului terapeutic.

Alte variabile, cum ar fi suportul social perceput, severitatea inițială a depresiei, genul și vârsta, nu au prezentat asocieri semnificative cu răspunsul la tratament, având intervale de încredere care includ valoarea 1, ceea ce sugerează un efect nesemnificativ asupra probabilității de succes terapeutic în contextul studiat.

9.5. Discuții

Acest studiu subliniază importanța evaluării istoricului de evenimente negative de viață în planificarea tratamentului pentru depresie, având în vedere că aceste evenimente pot afecta semnificativ răspunsul la tratament. Cu toate acestea, intervalul de încredere larg asociat OR-ului pentru expunerea la evenimente negative sugerează o variabilitate mare,

ceea ce indică necesitatea replicării acestor rezultate în studii viitoare, cu eșantioane mai mari și metode de control mai riguroase. Deși alte variabile demografice și clinice nu au arătat o influență semnificativă asupra rezultatelor terapeutice, complexitatea interacțiunilor dintre acești factori și tratamentul antidepresiv merită explorată în continuare.

10. Concluzii și contribuții personale

Cercetarea de față a avut ca obiectiv investigarea diverselor aspecte legate de PEDS, concentrându-se pe trei direcții principale: analiza factorilor psihosociali și genetici care contribuie la debutul PEDS, aplicarea modelului diateză-stres pentru a înțelege mecanismele debutului, și evaluarea influenței evenimentelor negative de viață asupra răspunsului la tratamentul cu serotoninei ISRS.

1. Gradul de realizare a obiectivelor cercetării științifice

Cercetările efectuate au atins obiectivele stabilite, confirmând integral sau parțial ipotezele inițiale și contribuind la o mai bună înțelegere a complexității debutului și evoluției PEDS. S-a demonstrat că un istoric familial de TDM la rudele de gradul I reprezintă un factor de risc semnificativ pentru debutul PEDS, subliniind rolul predispozițiilor genetice în apariția tulburării. De asemenea, s-a evidențiat că evenimentele negative de viață au un impact semnificativ atât asupra debutului PEDS, cât și asupra răspunsului la tratament, susținând ideea că stresorii de mediu sunt determinanți importanți în evoluția tulburării. Cu toate că inițial s-a observat un efect protector al suportului social perceput, acest efect a devenit nesemnificativ în modelele de regresie condiționată extinse, sugerând necesitatea unor cercetări suplimentare pentru a clarifica influența acestui factor.

2. Avantajele și dezavantajele tehnice și economice

Cercetarea a oferit o înțelegere aprofundată a factorilor care influențează debutul și răspunsul la tratament în PEDS, contribuind la dezvoltarea unor intervenții personalizate care ar putea reduce costurile asociate cu tratamentele inefficiente și cu recurența depresiei. Un dezavantaj major identificat este variabilitatea rezultatelor, în special în cazul suportului social perceput, care nu a putut fi clar definit ca factor protector în toate modelele. De asemenea, numărul relativ mic de participanți și specificitatea populației studiate limitează generalizarea rezultatelor, ceea ce poate afecta aplicabilitatea economică

a concluziilor la populații mai largi. Un alt dezavantaj este că posibilitatea rediagnosticării ulterioare a unor pacienți din lotul inițial cu tulburare bipolară poate aduce factori de confuzie care ar putea afecta acuratețea și interpretarea rezultatelor studiului.

3. Probleme nerezolvate

Cercetarea a scos la iveală câteva aspecte care necesită explorări suplimentare. Interacțiunile complexe între factorii genetici, stresorii de mediu și suportul social nu au fost clar definite, sugerând că mecanismele prin care acești factori contribuie la debutul și evoluția PEDS sunt mai complexe decât s-a anticipat. Deși inițial s-a observat un efect protector al suportului social perceput, acesta a devenit nesemnificativ în modelele mai complexe, indicând necesitatea unor cercetări mai detaliate pentru a clarifica rolul suportului social în prevenirea și gestionarea PEDS.

4. Direcții viitoare de cercetare

Pe baza rezultatelor obținute, viitoarele cercetări ar trebui să se concentreze pe explorarea interacțiunilor gene-mediu, fiind necesare studii suplimentare pentru a clarifica modul în care predispozițiile genetice și stresorii de mediu interacționează pentru a influența debutul și evoluția PEDS. De asemenea, cercetările viitoare ar trebui să investigheze contextul și circumstanțele în care suportul social perceput poate avea un efect protector sau modul în care acesta interacționează cu alți factori de risc în PEDS. Având în vedere importanța factorilor psihosociali și genetici, este esențială investigarea unor strategii de tratament personalizate care să țină cont de aceste variabile.

5. Contribuții proprii

Contribuțiile acestei teze sunt relevante și se regăsesc în mod clar în cele trei studii prezentate, fiecare dintre ele explorând aspecte esențiale ale modelului diateză-stres în relație cu debutul și evoluția PEDS.

Studiul I a adus o contribuție semnificativă prin identificarea unor diferențe clare între persoanele care au experimentat un episod depresiv sever și cele care nu au suferit de depresie, în contextul național cu privire la următorii factori: evenimentele negative de viață, istoricul familial de depresie și suportul social perceput. S-a arătat că persoanele cu PEDS au raportat un număr mai mare de evenimente negative de viață comparativ cu grupul de control, evidențiind rolul stresorilor de mediu ca factori de risc în debutul

depresiei severe. De asemenea, s-a constatat o prevalență mai mare a istoricului familial de tulburare depresivă majoră în rândul celor cu PEDS, sugerând că predispozițiile genetice sunt un factor important care contribuie la apariția tulburării. Persoanele cu PEDS au raportat niveluri mai scăzute de suport social perceput, ceea ce sugerează că lipsa sprijinului social poate fi asociată cu un risc mai mare de debut al depresiei severe. Studiul a observat, de asemenea, o corelație inversă semnificativă între raportarea evenimentelor de viață și prezența unui istoric familial de depresie în grupul clinic, dar nu și în cel de control, sugerând că la pacienții cu predispoziție genetică alte tipuri de stres psiho-social ar putea fi importante în precipitarea PEDS.

Prin aceste constatări, studiul contribuie la o mai bună înțelegere a profilului de risc pentru debutul PEDS, evidențiind importanța analizării multiplelor dimensiuni – genetice, psihosociale și de mediu – în identificarea și prevenirea depresiei severe.

Studiul II a explorat aplicabilitatea modelului diateză-stres în explicarea debutului PEDS, sugerând că interacțiunile dintre predispozițiile genetice și factorii de mediu joacă un rol important în debutul tulburării. Rezultatele susțin ideea că atât factorii genetici, cum ar fi istoricul familial, cât și stresorii de mediu, cum ar fi evenimentele negative de viață, sunt implicați în apariția PEDS. De asemenea, suportul social perceput sugerează un potențial efect protector ce necesită investigație suplimentară în cercetări viitoare. Au fost identificate posibile interacțiuni între acești factori, care ar putea fi explorate în studii viitoare.

Rezultatele **studiului III** indică faptul că expunerea la evenimente negative de viață are un impact semnificativ asupra răspunsului la tratamentul cu ISRS, ceea ce sugerează necesitatea personalizării tratamentului pe baza istoricului psihosocial al pacientului. Aceasta subliniază importanța unor strategii de tratament care să ia în considerare nu doar factorii genetici, dar și circumstanțele de viață ale pacienților, pentru a optimiza eficiența intervențiilor terapeutice. Contribuția este relevantă pentru practica clinică, oferind o perspectivă nouă asupra modului în care factorii de mediu pot influența rezultatele tratamentului în depresia severă.

Fiecare dintre aceste contribuții este detaliată și discutată pe larg în capitolele corespunzătoare ale tezei, oferind o viziune integrată asupra factorilor care influențează debutul și evoluția PEDS, precum și asupra modului în care acești factori pot fi utilizați pentru a îmbunătăți strategiile de tratament și prevenție. Lucrarea aduce o contribuție

importantă la cunoașterea actuală prin analizarea detaliată a legăturilor dintre factorii genetici ai depresiei, evenimentele de viață și suportul social perceput.

Bibliografie selectivă

- [2] Kendler KS. A Prehistory of the Diathesis-Stress Model: Predisposing and Exciting Causes of Insanity in the 19th Century. *Am J Psychiatry* 2020; 177: 576–588.
- [3] Brown GW, Harris T, editors. *Social origins of depression: A study of psychiatric disorder in women*. 1st ed. London: Routledge; 1978. 416 p. eBook Published 2001 Sep 27. doi: 10.4324/9780203714911. eBook ISBN: 9780203714911.
- [4] Southwick SM, Charney DS. The science of resilience: implications for the prevention and treatment of depression. *Science* 2012; 338: 79–82.
- [16] Kendall KM, Van Assche E, Andlauer TFM, et al. The genetic basis of major depression. *Psychol Med* 2021; 51: 2217–2230.
- [17] Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic Epidemiology of Major Depression: Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1552–1562.
- [18] Flint J. The genetic basis of major depressive disorder. *Mol Psychiatry* 2023; 28: 2254–2265.
- [22] Vinberg M. Risk. Impact of having a first-degree relative with affective disorder: a 7-year follow-up study. *Dan Med J* 2016; 63: B5298.
- [23] Weissman MM, Wickramaratne P, Gameroff MJ, et al. Offspring of Depressed Parents: 30 Years Later. *Am J Psychiatry* 2016; 173: 1024–1032.
- [28] Yu C, Arcos-Burgos M, Baune BT, et al. Low-frequency and rare variants may contribute to elucidate the genetics of major depressive disorder. *Transl Psychiatry* 2018; 8: 70.
- [54] Bliźniewska-Kowalska K, Gałeczki P, Szemraj J, et al. Expression of Selected Genes Involved in Neurogenesis in the Etiopathogenesis of Depressive Disorders. *J Pers Med* 2021; 11: 168.
- [55] Hayley S, Anisman H. Neurotrophic paths in the treatment of depression. *J Psychiatry Neurosci JPN* 2013; 38: 291–293.
- [62] Kelly CE, Cohen BD. Impact of Single Nucleotide Polymorphisms on HPA Axis Functionality in Depression. *FASEB J* 2018; 32: 533.65-533.65.
- [73] Haapakoski R, Ebmeier KP, Alenius H, et al. Innate and adaptive immunity in the development of depression: An update on current knowledge and technological advances. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2016; 66: 63–72.
- [89] Moore LD, Le T, Fan G. DNA Methylation and Its Basic Function. *Neuropsychopharmacology* 2013; 38: 23–38.

- [94] Harkness KL, Monroe SM. The assessment and measurement of adult life stress: Basic premises, operational principles, and design requirements. *J Abnorm Psychol* 2016; 125: 727–745.
- [96] Holmes TH, Rahe RH. The Social Readjustment Rating Scale. *J Psychosom Res* 1967; 11: 213–218.
- [100] Zhou L, Chen J. Life events and hopelessness depression: The influence of affective experience. *PLOS ONE* 2017; 12: e0187898.
- [103] Hosang GM, Korszun A, Jones L, et al. Life-event specificity: bipolar disorder compared with unipolar depression. *Br J Psychiatry* 2012; 201: 458–465.
- [112] Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA. Stressful Life Events and Major Depression: Risk Period, Long-Term Contextual Threat, and Diagnostic Specificity. *J Nerv Ment Dis* 1998; 186: 661.
- [117] Kendler KS, Hettema JM, Butera F, et al. Life Event Dimensions of Loss, Humiliation, Entrapment, and Danger in the Prediction of Onsets of Major Depression and Generalized Anxiety. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 789.
- [119] **Mangalagiu AG**, Riga S, Vasiliu O, Petrescu BM. Stress and pathogenesis of major depressive disorder: A narrative review. *IJMD*. 2021;25(1):24-31.
- [132] Cruwys T, South EI, Greenaway KH, et al. Social Identity Reduces Depression by Fostering Positive Attributions. *Soc Psychol Personal Sci* 2015; 6: 65–74.
- [143] Price RB, Duman R. Neuroplasticity in cognitive and psychological mechanisms of depression: an integrative model. *Mol Psychiatry* 2020; 25: 530–543.
- [152] Kautz MM, Coe CL, McArthur BA, et al. Longitudinal changes of inflammatory biomarkers moderate the relationship between recent stressful life events and prospective symptoms of depression in a diverse sample of urban adolescents. *Brain Behav Immun* 2020; 86: 43–52.
- [201] Bulmash E, Harkness KL, Stewart JG, et al. Personality, stressful life events, and treatment response in major depression. *J Consult Clin Psychol* 2009; 77: 1067–1077.
- [233] Taylor SE. Social support: A review. In: Friedman HS, editor. *The Oxford handbook of health psychology*. Oxford: Oxford University Press; 2011. p. 189-214.
- [241] Miloseva L, Vukosavljevic-Gvozden T, Richter K, et al. Perceived social support as a moderator between negative life events and depression in adolescence: implications for prediction and targeted prevention. *EPMA J* 2017; 8: 237–245.
- [246] **Mangalagiu AG**, Riga S, Vasiliu O. Exploring the Interplay between Family History of Depression, Negative Life Events, and Social Support in First-Episode Major Depression: Insights from a Pilot Case-Control Study. *Psychiatry Int* 2024; 5: 305–322.
- [243] Evans M, Fisher EB. Social Isolation and Mental Health: The Role of Nondirective and Directive Social Support. *Community Ment Health J* 2022; 58: 20–40.
- [245] Chang Y-H, Yang C-T, Hsieh S. Social support enhances the mediating effect of psychological resilience on the relationship between life satisfaction and depressive symptom severity. *Sci Rep* 2023; 13: 4818.

- [246] **Mangalagiu AG**, Riga S, Vasiliu O. Exploring the Interplay between Family History of Depression, Negative Life Events, and Social Support in First-Episode Major Depression: Insights from a Pilot Case-Control Study. *Psychiatry Int* 2024; 5: 305–322.
- [253] Amiri S. Unemployment associated with major depression disorder and depressive symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Int J Occup Saf Ergon* 2022; 28: 2080–2092.
- [256] Shrout PE, Link BG, Dohrenwend BP, et al. Characterizing life events as risk factors for depression: The role of fateful loss events. *J Abnorm Psychol* 1989; 98: 460–467.
- [268] **Mangalagiu AG**, Riga S, Vasiliu O. The impact of life events on the severity of depressive symptomatology in patients with a first major depressive episode. *Psihiatru.ro* 2024; 2: 32.

Lucrări științifice publicate în cadrul tezei de doctorat

- 1. Andrei Gabriel Mangalagiu, Sorin Riga, Octavian Vasiliu, Bogdan Mircea Petrescu.** "Stress and pathogenesis of major depressive disorder. A narrative review". *International Journal of Medical Dentistry*, Vol 25, Issue 1, 20. Indexare: ISI. <https://ijmd.ro/2021/stress-and-pathogenesis-of-major-depressive-disorder-a-narrative-review/> (**Capitolul 3, pagina:30,34,35,37**).
- 2. Andrei Gabriel Mangalagiu, Sorin Riga, Octavian Vasiliu.** "Exploring the Interplay between Family History of Depression, Negative Life Events, and Social Support in First-Episode Major Depression: Insights from a Pilot Case-Control Study". *Psychiatry International*, Volume 5, Issue 3, 2024. Indexare: ISI. **Factor de impact: 1.2.** <https://doi.org/10.3390/psychiatryint5030021> (**Capitolul 6, pagina 61**).
- 3. Andrei Gabriel Mangalagiu, Sorin Riga, Octavian Vasiliu.** "The impact of life events on the severity of depressive symptomatology in patients with a first major depressive episode". *Psihiatru.ro*, Anul XX, Nr. 77 (2), 2024. Indexare: BDI. <https://medichub.ro/reviste-de-specialitate/psihiatru-ro/the-impact-of-life-events-on-the-severity-of-depressive-symptomatology-in-patients-with-a-first-major-depressive-episode-id-9743-cmsid-66%C2%A0> (**Capitolul 8, pagina 90**).