

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"VICTOR BABEȘ" DIN TIMIȘOARA
ȘCOALA DOCTORALĂ
MEDICINĂ**



TEZA DE ABILITARE
UN DECENIU DE CERCETARE PSIHIATRICĂ -
IDENTIFICARE BIOMARKERI, METODE
TERAPEUTICE MODERNE, ABORDĂRI
PSIHOPATOLOGICE ȘI PSIHOSOMATICE

R E Z U M A T

CONF. UNIV. DR. ENĂTESCU VIRGIL RADU

Departamentul VIII: Neuroștiințe
Disciplina de Psihiatrie

Timișoara
2021

CUPRINS

Mulțumiri	5
Lista de abrevieri	6
1. THESIS SUMMARY/ REZUMATUL TEZEI	9
Thesis Summary	9
Rezumatul tezei	16
2. REALIZĂRI ȘTIINȚIFICE.....	23
2.1. Introducere în domeniul cercetărilor	23
2.2. Biomarkerii tulburării depressive majore	26
2.2.1. Circumscriere	30
2.2.2. Costul global al depresiei unipolare.....	34
2.2.3. Rolul citokinelor proinflamatorii în tulburarea depresivă majoră și în tratamentul acesteia.....	40
2.2.4. Epigenetica tulburării depressive majore.....	46
2.3. Tratamente moderne în Psihiatrie	52
2.3.1. Circumscriere	52
2.3.2. Costurile și prevalența schizofreniei și ale tulburărilor datorate consumului de alcool.....	55
2.3.3. Problema neaderenței la medicația orală și injectabilele cu acțiune prelungită la pacienții cu schizofrenie.....	58
2.3.4. Eficacitatea clonidinei și a altor medicamente psihotrope în tratamentul sindromului de sevraj la alcool	62
2.4. Rolul caracteristicilor perinatale și a factorilor de personalitate în psihopatologia asociată perioadei perinatale	66
2.4.1. Circumscriere	66
2.4.2. Prevalența entităților psihopatologice perinatale	68
2.4.3. Caracteristicile sociodemografice și clinice asociate cu anxietatea, depresia și ideea suicidară perinatală	74
2.4.4. Rolul personalității în predicția probabilității de apariție a anxietății, depresiei și ideei suicidare perinatale	81

2.4.5. Rolul parametrilor obstetricali și neonatalli ce influențează sănătatea mintală perinatală	92
2.5. Interacțiunea dintre tulburările psihice, factorii psihologici și sociodemografici și sănătatea somatică	96
2.5.1. Comorbiditățile medicale în tulburarea depresivă majoră	96
2.5.2. Comorbiditatea dintre tulburarea afectivă bipolară și bolile medicale cronice	110
2.5.3. Factori sociodemografici, dimensiunile psihopatologice și factori de personalitate ce influențează starea de sănătate fizică la pacienții cu boală arterială coronariană.....	115
2.5.4. Rolul personalității și a calității vieții asociate cu diabetul tip 2 și stilurile de coping la pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică	121
2.6. Alte cercetări relevante în domeniile cultural, psihologic și psihopatologic	126
2.6.1. Surse de stres și stiluri de coping la studenții mediciști	126
2.6.2. Nivelele informaționale ale psihicului și implicațiile acestora în normalitate și psihopatologie.....	131
3. EVOLUȚIA ȘI REALIZĂRILE ÎN DEZVOLTAREA PROFESIONALĂ, ȘTIINȚIFICĂ ȘI ACADEMICĂ	137
3.1. Dezvoltarea carierei profesionale	137
3.2. Dezvoltarea carierei științifice	138
3.3. Dezvoltarea carierei academice	142
4. PROIECTE PENTRU DEZVOLTAREA PROFESIONALĂ, ȘTIINȚIFICĂ ȘI ACADEMICĂ	144
4.1. Proiecte pentru dezvoltarea carierei profesionale	144
4.2. Proiecte pentru dezvoltarea carierei științifice.....	145
4.3. Proiecte pentru dezvoltarea carierei academice	146
5. BIBLIOGRAFIE	148
LISTA TITLURILOR CELOR 10 LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE REPREZENTATIVE ...	165

REZUMATUL TEZEI

Teza de abilitare actuală, intitulată “Un deceniu de cercetare psihiatrică - identificare biomarkeri, metode terapeutice moderne, abordări psihopatologice și psihosomatice” este centrată în principal pe informațiile referitoare la activitatea mea academică, științifică și profesională, acoperind perioada 2008 – 2020, după obținerea titlului de doctor în științe medicale, specialitatea psihiatrie. Teza mea de doctorat a avut ca temă “Evoluția tulburării depresive majore. Comorbiditatea cu patologia somatică”. Cercetarea realizată în cadrul tezei de doctorat a furnizat rezultate valoroase referitoare la aspectele clinice ale tulburării depresive majore cu și fără comorbidități somatice. Una din contribuțiile importante ale cercetării a fost aceea a cunoașterii avansate a amplitudinii comorbidităților somatice la pacienții cu depresie unipolară. În plus, am identificat profile particulare ale comorbidității somatice la pacienții cu tulburare depresivă majoră. O altă observație importantă desprinsă pe parcursul acestei cercetări a fost aceea că pacienții cu tulburare depresivă majoră au prezentat nivele semnificative mai mari de apariție a bolilor neoplazice și a diabetului zaharat tip 2 comparativ cu cele existente în populația generală. Mai mult, s-a observat că pacienții cu tulburare depresivă majoră au prezentat un risc crescut pentru afecțiuni precum cele cardiovasculare, osteoarticulare, digestive, ginecologice și metabolice.

Prima parte a tezei, conținută în capitolul 2, prezintă realizările mele științifice în patru domenii majore ale cercetării psihiatrice: biomarkeri în tulburarea depresivă majoră, abordări terapeutice moderne în psihiatrie, rolul caracteristicilor perinatale și al factorilor de personalitate în psihopatologia asociată cu perioada perinatală și interacțiunea dintre tulburările psihice, factorii sociodemografici și psihologici și sănătate fizică.

În domeniul *tulburării depresive majore (TDM)*, cercetările noastre au stabilit că în țara noastră costurile directe în spitalul de psihiatrie sunt de peste zece ori mai mari decât costurile directe din ambulatorul de specialitate pentru același episod, deci este imperativ necesar să se reducă, pe cât de mult ca posibil, rata reinternărilor psihiatrice. Mai mult, deși depresia unipolară a fost mai mult de două

ori răspândită în rândul femeilor, bărbații au prezentat forme clinico-evolutive mai severe, cel puțin în ceea ce privește riscul de sinucidere asociat cu episodul depresiv. În plus, subliniem încă o dată că depresia unipolară este și va continua să fie una dintre marile provocări ale secolului XXI în domeniul sănătății mintale și generale la nivel mondial, datorită ratei sale ridicate de prevalență, a sale recurenței crescute și a potențialului său semnificativ de cronicizare cu consecințe extrem de negative din cauza dizabilității profesionale a persoanelor suferinde. Prin urmare, având în vedere necesitatea unor biomarkeri veridici ca indicatori obiectivi în această patologie, am investigat rolul biomarkerilor proinflamatori și am ajuns la concluzia că detectarea markerilor inflamatori ar trebui să devină o abordare clinică de rutină și fezabilă, iar tratamentul cu suplimentarea cu celecoxib ar fi fost justificat în cazurile de TDM cu procese inflamatorii cronice coexistente. De asemenea, observarea mecanismelor patogenetice noi care stau la baza TDM reprezintă singura posibilitate de a găsi noi mecanisme de acțiune pentru o clasă îmbunătățită de medicație psihotropă sau pentru dezvoltarea unor algoritmi terapeutici mai eficienți clinic. Mai mult, alți biomarkeri, cum ar fi markerii epigenetici (metilarea ADN și micro-ARN), au fost, de asemenea, investigați de noi, sugerând un posibil rol al acestor markeri ca markeri diagnostici și prognostici în TDM, deschizând, de asemenea, noi posibilități pentru descoperiri terapeutice cu o mai mare specificitate de acțiune în comparație cu tratamentele existente.

În domeniul *abordărilor terapeutice moderne în psihiatrie*, cercetarea noastră a contribuit prin primul studiu românesc care a comparat eficacitatea și tolerabilitatea antipsihoticelor atipice sub formă injectabilă cu acțiune prelungită atipică (IAP) în raport cu cea a antipsihoticelor orale la pacienții cu schizofrenie. Rezultatele studiului nostru demonstrează eficacitatea antipsihoticelor IAP la o populație clinică din România; s-a observat că aceste antipsihotice sunt superioare antipsihoticelor orale, în principal prin îmbunătățirea neaderenței terapeutice și prin reducerea nivelului de efecte secundare cumulative și a posibilelor interacțiuni medicamentoase. De asemenea, am investigat eficacitatea clonidinei și a altor psihotrope în tratamentul sindromului de sevraj la alcool (SSA), arătând că Clonidina este o resursă terapeutică valoroasă pentru remisiunea simptomelor SSA legate de sistemul nervos vegetativ și ar trebui inclusă în protocoalele terapeutice la pacienții cu SSA eligibili.

Rolul caracteristicilor perinatale și al factorilor de personalitate în psihopatologia asociată cu perioada perinatală a fost investigat de noi prin mai multe

studii de cercetare, relevând că atât anxietatea, cât și simptomele depresive au fost suprareprezentate în populația noastră de studiu în perioada post-partum. De asemenea, frecvența depresiei post-partum în regiunea investigată a fost destul de reprezentativă: prezența depresiei post-partum a fost detectată prin utilizarea unei scale de autoevaluare consacrată (EPDS), care ar fi putut contribui la creșterea procentului de cazuri de depresie relevante de cercetarea noastră. În concluzie, simptomele depresive și anxioase au fost foarte frecvente în populația clinică studiată datorită metodologiei utilizate și există o corelație puternică între simptomele depresiei, anxietății și nivelurile de îngrijorare ale mamei. O nouă analiză comparativă a caracteristicilor socio-demografice și a prezenței riscului de sinucidere perinatală obținute de la două loturi de mame cercetate a relevat că, în stabilirea grupurilor de risc de sinucidere, trebuie luați în considerare parametrii socio-demografici ai femeilor însărcinate, precum și evaluarea nivelului de anxietate care s-a dovedit a se corela cu acesta. Mai mult, studiile noastre arată că dimensiunea trăsăturilor de personalitate aparținând anxietății și a celor corelate cu psihastenia, suspiciunea și agresivitatea au fost corelate semnificativ cu prezența simptomelor depresive la mamele cercetate, iar anxietatea trăsătură s-a dovedit a fi cel mai stabil factor de predicție a riscului de sinucidere pe întreaga perioadă a peri-partumului. În ceea ce privește rolul parametrilor obstetricali și neonatali care afectează sănătatea mintală perinatală, am constatat că primiparitatea, prezența complicațiilor în timpul sarcinii și nașterea prematură ar putea avea o valoare predictivă pentru o depresie post-partum ulterioară.

În ceea ce privește *interacțiunea dintre tulburările psihiatrice, factorii sociodemografici și psihologici și sănătatea fizică*, am investigat comorbiditățile medicale în tulburarea depresivă majoră, arătând că sunt frecvent mai semnificative diferențele existente pentru hipertensiunea arterială, boala coronariană și bolile cerebrovasculare, iar în cazul respectiv a diabetului zaharat și a tumorilor maligne, au existat variații anuale în ceea ce privește semnificația nivelului diferențelor între pacienții cu și fără TDM, sugerând, de asemenea, că există o relație bidirecțională între depresia majoră și unele dintre bolile medicale cronice. Mai mult, datele noastre indică faptul că doar tratamentul antipsihotic nu este un argument suficient pentru apariția comorbidității somatice la persoanele cu TDM. Numărul total al comorbidităților somatice dobândite a fost mai mare în grupul fără medicație antipsihotică, indicând faptul că acest tip de comorbiditate este mai degrabă legată

de fenomenul depresiv decât ar fi cauzată de efectele secundare ale medicamentelor antipsihotice. În cele din urmă, diferitele tipuri de personalitate evaluate atât dimensional cât și categorial ar putea modela profilul comorbidităților medicale la pacienții cu depresie majoră. În mod neechivoc, profilurile de coping utilizate pot favoriza apariția anumitor boli medicale cronice la pacienții cu depresie majoră.

De asemenea, am investigat factorii sociodemografici, dimensiunile psihopatologice și factorii de personalitate care influențează starea de sănătate fizică la pacienții cu boală ischemică coronariană (BIC), arătând că doar componenta afectivității negative a personalității de tip D a fost semnificativ corelată cu dizabilitatea în domeniile existențiale ale persoanelor studiate. În plus, prezența personalității de tip D s-a dovedit a avea un efect ușor mai mare asupra severității bolilor coronariene decât fumatul și, din punct de vedere clinic, personalitatea de tip D a fost asociată cu prezența mai frecventă a infarctului miocardic, cu un număr mai mare a vaselor coronare cu ocluzie în comparație cu grupul martor. De asemenea, prezența tipului D de personalitate la pacienții cu BIC a fost corelată semnificativ cu parametri ecocardiografici, sugestivi atât pentru disfuncția sistolică, cât și pentru cea diastolică. Mai mult, fumatul, dislipidemia, diabetul zaharat preexistent și nivelele de afectivitate negativă și de inhibiție socială au fost predictive pentru severitatea mai mare a bolii BIC reflectată de scorul Syntax.

În ceea ce privește rolul personalității și calitatea vieții asociate cu diabetul zaharat de tip 2, a arătat că, oarecum neașteptat, prezența personalității de tip D nu a influențat complicațiile diabetului de tip 2, dar este de remarcat faptul că a contribuit semnificativ la reducerea calității vieții în mai multe domenii de existență a acestei categorii de pacienți. În ceea ce privește stilurile de coping la pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică, am constatat că acestea au fost corelate în mod semnificativ cu parametrii spirometrici.

A doua parte a tezei, capitolele 3 și 4, este dedicată prezentării evoluției și realizărilor mele în dezvoltarea profesională, științifică și academică, urmată de planurile de dezvoltare ulterioară în aceste domenii.

Am absolvit facultatea de Medicină a Universității de Medicină și Farmacie “Victor Babeș” Timișoara (UMFVBT) în anul 1999, am obținut gradul profesional de medic specialist psihiatrie în 2006 și de medic primar psihiatrie în 2010. Lucrez la

Clinica de Psihiatrie “Eduard Pamfil” Timișoara (alcătuită din două Secții Clinice Psihiatrie în cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență “Pius Brînzeu” Timișoara) din 2001. Între 2001 – 2006 am lucrat ca medic rezident psihiatrie și apoi am continuat ca medic specialist psihiatru între 2006 – 2011. În 2011, am devenit medic primar psihiatrie la aceeași instituție după ce am promovat examenul. În 2017, ca o recunoaștere a abilităților mele profesionale și organizatorice, am fost promovat ca medic șef Secție Clinică Psihiatrie I Timișoara după ce am promovat un concurs. De asemenea, am fost numit coordonator al programului de rezidențiat în Psihiatrie. La recomandarea universității noastre, am fost numit și ca reprezentant al Consiliului Județean Timiș în consiliul de administrație a două spitale de psihiatrie din județul nostru.

În 2003 am promovat ca preparator universitar, pe bază de concurs, la Disciplina de Psihiatrie a UMFVBT. Dezvoltarea carierei mele academice a urmat pașii ierarhiei universitare; în 2006 asistent universitar, în 2013 șef de lucrări și în 2017 conferențiar universitar. Din 2012, am fost ales în mod continuu ca membru în Consiliul Departamentului Neuroștiințe Nr. VIII a UMFVBT.

În 2007, am absolvit masterul în Psihoterapie Medicală iar în anul 2017 am promovat examenul final al Master Psychopharmacology Program susținut de Neuroscience Education Institute, Carlsbad, California, S.U.A., ediția 2015 – 2017. În 2015 am absolvit cursul “Managementul Serviciilor de Sănătate”, organizat de Ministerul Sănătății - Școala Națională de Sănătate Publică, Management și Perfecționare în Domeniul Sanitar București. În 2016 am absolvit cursul “Departamentul pentru pregătirea personalului didactic”, nivel I și II, ediția 2013-2014, Universitatea de Vest din Timișoara, Studii postuniversitare cu frecvență. Am absolvit formarea în “Managementul Serviciilor de Sănătate” organizat Ministerul Sănătății - Școala Națională de Sănătate Publică, Management și Perfecționare în Domeniul Sanitar București, 2014 – 2015.

Am fost membru în echipa grantului de cercetare CNCSIS tip A număr de cod 755, desfășurat între 2006 – 2008 și membru în echipa proiectului educațional NEC-LINK finanțat de Fundația Noua Europă, seria Martie – Iulie 2007, rector Profesor Andrei Pleșu, București. Am fost director de grant de cercetare “Studiul asupra rolului markerilor inflamatori IL-6 și Proteina C Reactivă” finanțat de SC BIOCLINICA SA, numărul 8/07.03.2016 și număr de contract UMFVBT 2668/07.03.2016, ce s-a desfășurat între 2016 – 2020. Sunt membru echipei grantului de cercetare UMFVBT

“Exosomal miRNAs as biomarkers for major depressive disorders”, Cod proiect 4EXP/2020, contract nr.1232/30.01.2020. Am deschis mai multe direcții inovative de cercetare, cu fonduri proprii, cum ar fi: rolul factorilor de personalitate și dimensiunile psihopatologice asociate ale pacienților cu boală ischemică coronariană, rolul caracteristicilor personalității, a factorilor obstetricali și neonatali în dezvoltarea anxietății și depresiei perinatale inclusiv a ideății suicidare, comorbiditățile medicale cronice în tulburările psihice majore precum depresia majoră și tulburarea afectivă bipolară, valoarea predictivă a caracteristicilor sociodemografice în stabilirea diagnosticului schizofreniei prin comparație cu alte psihoze neafective, un studiu de tip imagine în oglindă privind eficacitatea și tolerabilitatea antipsihoticelor atipice sub forma injecțiilor cu acțiune prelungită în comparație cu antipsihoticele orale la pacienții cu schizofrenie. Majoritatea cercetărilor se bazează pe colaborări cu psihiatri, psihologi, medici rezidenți, studenți în medicină, dar și cu obstetricieni, neonatologi, cardiologi de la universitatea noastră și alte universități naționale și internaționale. Ca direcții viitoare, vreau să extind aria de cercetare, cum ar fi markerii epigenetici în schizofrenie, rolul neuromodulării în tratamentul pacienților cu depresie majoră, biomarkeri proinflamatori în profilul clinic și răspunsul la tratament al pacienților bipolari și cu schizofrenie, rolul tehnicilor biofeedback în tulburările de anxietate și tulburarea somatoformă.

După ce am devenit doctor în științe medicale, vizibilitatea activității mele de cercetare a fost asigurată de 71 de prezentări orale și postere la diferite congrese naționale și internaționale, dar și de 42 de articole în rezumat publicate în reviste ISI Web of Science cu un **factor de impact totalizând = 134.354** și 15 articole în rezumat publicate în reviste indexate BDI (International Database Indexed).

Am publicat 5 lucrări în volume de congres indexate ISI Web of Science ca autor principal și 16 articole în extenso în reviste indexate BDI.

În calitate de autor principal, am publicat 13 articole originale în extenso cu un **factor de impact totalizând = 25.920** din care 2 sunt în curs de postare în Web of Science și unul este acceptat pentru publicare în numărul viitor al revistei, iar ca și coautor 6 articole originale cu un **factor de impact totalizând = 9.842** în reviste internaționale indexate ISI Web of Science, precum Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology, Psychiatry Investigation, Journal of Mental Health, Farmacia, Applied Sciences, Antioxidants și altele. Publicațiile din diferite reviste internaționale ISI au avut un impact științific și recunoscute, acumulând un număr de 119 citări în sistemul ISI Web of Science și un indice Hirsch, **h-index = 6**.

Sunt membru al comitetului de redacție la două reviste indexate BDI, Medical Connection și Psihiatru.ro

De când am devenit doctor în științe medicale, am publicat 6 monografii și 1 tratat, în edituri recunoscute de CNCSIS. Am publicat 9 capitole ca prim autor și alte 6 capitole ca și coautor, unele dintre ele în edituri prestigioase precum **Cambridge Scholars Publishing, Newcastle upon Tyne, Marea Britanie**.

Am organizat, prezidat și am fost speaker invitat la 17 simpozioane, workshopuri și cursuri postuniversitare atât organizate independent, cât și în congrese internaționale, dintre care aș dori să menționez: Al nouălea workshop de costuri și evaluare în psihiatrie „Calitate și rezultate în economie și politica de sănătate mintală”, Veneția, Scuola Grande di San Giovanni Evangelista, 27-29 martie, Italia, 2009; două workshopuri internaționale pentru studenții în medicină, organizate de Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” Timișoara; Primul congres internațional de sănătate perinatală TOTALĂ, “Perinatal TOTAL Health: The First Thousand Days of Life Innovations and Transdisciplinary Collaborations”, 27 - 30 iunie 2018 Sinaia, România; și al 23-lea Congres Mondial de Psihiatrie Socială - Determinanții Sociali ai Sănătății / Sănătății Mintale și Accesului la Îngrijiri, 25 - 28 octombrie 2019, București, România și altele.

Am făcut parte din comitetul de organizare a 13 conferințe regionale și naționale cu participare internațională. De asemenea, am făcut parte din comitetul științific la 5 Congrese Naționale și Internaționale. Am coordonat un curs național intitulat „Curs educațional de schizofrenie” finanțat de Eli Lilly România, care a fost format din cinci module distincte. Materialul rezultat a fost transferat Asociației Române de Psihiatrie și Psihoterapie sub formă de broșuri. Drept apreciere pentru această activitate educațională, am primit premiul Eli Lilly România constând dintr-o „Diplomă de Excelență”.

Am coordonat 35 de lucrări de licență, dintre acestea 34 în specializarea Medicină Generală și 1 în specializarea Asistent Medical.

Ca o recunoaștere a contribuției mele științifice la cercetarea internațională, din 2014, am fost ales consilier în conducerea Secțiunii Asociației Europene de Psihiatrie de Legătură și Psihosomatică. De asemenea, începând din 2004 am devenit membru activ al **Academiei de Științe din New York**.