

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "IULIU HAȚIEGANU"  
CLUJ-NAPOCA

## **STRES ȘI DEPRESIE. DE LA ADAPTARE LA PSIHOPATOLOGIE**

**Rezumatul tezei de doctorat**

**Doctorand:** Bogdan Nemeș

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

2011

# CUPRINS

<b>INTRODUCERE</b>	13
<b>STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII</b>	
<b>1. Stresul</b>	19
1.1. Definirea stresului	19
1.2. Stresorii	20
<b>2. Depresia</b>	23
2.1. Diagnostic	23
2.1.1. Criteriile de diagnostic CIM-10 pentru episodul depresiv sever	24
2.1.2. Criteriile de diagnostic DSM-IV-TR pentru episodul depresiv major	24
2.2. Etiologie	25
2.2.1. Studii genetice	25
2.2.2. Anomalii neurobiologice	26
2.2.3. Anomalii neurohormonale	27
2.2.3.1. Axa hipotalamo-hipofizo-tiroidiană	27
2.2.3.2. Axa hipotalamo-hipofizo-suparenaliană	28
2.2.3.3. Melatonina	28
2.2.4. Anomalii intracelulare	28
2.2.5. Factorii psihosociali și teoriile psihologice explicative ale depresiei	29
2.2.5.1. Teoria cognitivă a etiologiei depresiei	29
2.2.5.2. Teoria neajutorării învățate	29
<b>3. Relația stres - depresie</b>	31
3.1. Reacțiile la stres	31
3.2. Neurobiologia stresului	33
3.3. Stresul psihic	36
3.4. Mecanismele de coping	40
<b>CONTRIBUȚIA PERSONALĂ</b>	
<b>1. Ipoteza de lucru/obiective</b>	47
<b>2. Metodologie generală</b>	49
<b>3. Studiul 1 – Stresul cronic într-o populație de adolescenți români</b>	51
3.1. Introducere	51
3.2. Ipoteza de lucru/obiective	51
3.3. Material și metodă	52
3.4. Rezultate	53
3.5. Discuții	57
3.6. Concluzii	58
<b>4. Studiul 2 – Relația dintre evenimentele de viață și depresie la adolescenți</b>	61
4.1. Introducere	61
4.2. Ipoteza de lucru/obiective	61
4.3. Material și metodă	61
4.4. Rezultate	63

4.5. Discuții	67
4.6. Concluzii	68
<b>5. Studiul 3 - Stresul ca factor de risc pentru depresie.</b>	<b>71</b>
<b>Studiu prospectiv</b>	<b>71</b>
5.1. Introducere	71
5.2. Ipoteza de lucru/obiective	71
5.3. Material și metodă	71
5.4. Rezultate	72
5.5. Discuții	81
5.6. Concluzii	83
<b>6. Discuții generale</b>	<b>85</b>
<b>7. Concluzii generale</b>	<b>87</b>
<b>8. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei</b>	<b>89</b>
<b>REFERINȚE</b>	<b>91</b>
<b>ANEXE</b>	<b>99</b>

## CUVINTE CHEIE

Stres, evenimente de viață, suport social, depresie

## INTRODUCERE

Cercetările asupra stresului și asupra bolilor în general au atenționat asupra măsurii în care factorii de mediu fizic și social afectează sănătatea și au condus la recunoașterea legăturii dintre stres și boală, în general, și dintre stres și depresie în particular. Stresul este considerat un factor cauzal sau de exacerbare a multor afecțiuni, între care: afecțiunile cardio-vasculare și cerebro-vasculare (de exemplu: hipertensiunea arterială, infarctul miocardic acut, accidentul vascular cerebral, etc), gastrointestinale (precum: ulcerul gastric, ulcerul duodenal, etc), respiratorii (spre exemplu astmul bronșic) și chiar cancerul, însă cunoștințele actuale în ceea ce privește felul în care experiențele stresante pot duce la boală sunt destul de limitate.

Dovezi empirice privind implicarea stresului în etiopatogeneza depresiei există, însă ele sunt relativ puține și obținute în general prin studii retrospective, supuse erorilor sistematice de informare. Astfel, frecvența evenimentelor de viață, ca de altfel și gravitatea lor s-a demonstrat a fi crescute anterior instalării depresiei majore. Acest fapt este probabil valabil și pentru alte tipuri de depresie, spre exemplu: episodul depresiv mediu, cu sau fără simptome somatice, tulburarea mixtă anxios-depresivă, etc. Aceste date au fost obținute, în general, prin studii pe comunități, care au comparat indivizi care întruneau criteriile pentru depresia majoră cu indivizi fără depresie, și prin studii caz-martor care au comparat subiecți cu depresie majoră aflați sub tratament psihiatric cu martori fără depresie. Astfel, s-a estimat că aproximativ 75% dintre pacienții cu depresie majoră raportează evenimente de viață negative anterioare

depresiei, într-o populație de control acest procent ajungând la 25%, pe aceeași perioadă de timp.

Aceste date empirice susțin ipoteza conform căreia stresul ar juca un rol important în etiopatogeneza depresiei, însă pentru demonstrarea acestei ipoteze sunt necesare studii populaționale prospective, pe loturi suficient de mari pentru a analiza influența mediatorilor stresului, precum personalitatea sau istoricul personal al subiecților, și aducerea unor dovezi convingătoare privind existența unor modificări neuro-umorale specifice reacției la stres similare celor observate la pacienții depresivi. Astfel de studii sunt însă deosebit de dificil de realizat, din cauza costurilor foarte mari și a problemelor de logistică pe care le implică. Mai mult decât atât, este de așteptat ca specificul cultural al fiecărei populații să joace un rol deosebit de important în medierea efectelor stresorilor.

În aceste condiții, cercetarea de față își propune să facă o evaluare a stresorilor care afectează populația de adolescenți din România și relația acestora cu apariția sindromului depresiv. Vârsta adolescenței a fost aleasă întrucât adolescența reprezintă o perioadă marcată de o vulnerabilitate crescută, cauzată pe de o parte de schimbările biologice, cognitive și sociale importante survenite în viața individului, cât și de schimbările la nivelul creierului.

Valoarea acestui demers rezidă în design-ul prospectiv, culegerea datelor de tip eșantion reprezentativ și o talie a eșantionului suficient de mare pentru a asigura putere studiului.

Eșantionul utilizat este cel al adolescenților români participanți la proiectul „Saving and Empowering Young Lives in Europe (SEYLE): Promoting health through the prevention of risk-taking and self-destructive behaviors”. Proiectul SEYLE este finanțat de către Comisia Europeană prin Programul Cadru 7 și implementat de un consorțiu alcătuit din instituții de învățământ superior și cercetare din 12 țări ale Uniunii Europene și țări asociate.

## CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

### Studiul 1. Stresul cronic într-o populație de adolescenți români

#### Introducere

Cercetările desfășurate până în prezent indică faptul că stresul cronic, dat de stresorii care au o durată lungă de acțiune este un predictor mai bun al apariției depresiei, decât stresul acut. Aceste date sunt susținute și de rezultatele altor studii care au arătat că adulții consideră situațiile dificile care trenează mai stresante decât evenimentele de viață care au o rezolvare rapidă.

Pe de altă parte, reacțiile la stres depind într-o mare măsură de evaluarea pe care fiecare individ o face asupra stresorului (evaluarea primară), în principal pe baza istoricului său de viață. În acest context, ne putem aștepta ca evenimentele de viață care prezintă cea mai mare importanță pentru individ, și în consecință, sunt cele mai susceptibile de a influența riscul de a dezvolta o tulburare psihică, să varieze în funcție de vârstă, sex și diferiți factori socio-culturali.

În acest context, studiul de față își propune să studieze frecvența cu care adolescenții luați în studiu raportează diferite evenimente de viață, diferențele apărute în funcție de sex și să compare aceste date cu cele din literatură.

### Material și metodă

Au fost incluși în studiu 1143 de adolescenți români, în vârstă de 14-16 ani, aleși aleator din populație.

Datele referitoare la stresul cronic au fost recoltate pe baza chestionarului de evaluare inițială utilizat în proiectul SEYLE. Au fost colectate date despre stresorii relevanți pentru mediul familial, situația financiară a familiei, starea psihică, sănătatea fizică, și relațiile interpersonale. Stresorii referitori la starea psihică au fost evaluați întrebând adolescenții dacă consideră că au dificultăți emoționale, de concentrare, de comportament sau de relaționare, dificultăți care îi deranjează și/sau interferă cu viața de acasă, relațiile de prietenie, studiul în cadrul orelor la clasă sau activitățile recreative. În plus, adolescenții au fost întrebați cât de des se simt stresați, stresul fiind descris în chestionar ca o stare de tensiune, neliniște, îngrijorare, enervare, etc.

Analiza statistică a datelor a fost realizată utilizând aplicația Statistical Pack for Social Sciences (SPSS), versiunea 15.0. Diferențele semnificative din punct de vedere statistic, în funcție de sex, au fost identificate prin utilizarea testelor  $\chi^2$  și Fisher exact, după caz (rezultatele testului Fisher exact a fost utilizat în cazul prezenței în tabelul de valori așteptate a cel puțin unei valori mai mici sau egale cu 5).

### Rezultate

22.7% dintre subiecți au raportat prezența unor stresori cotidiani legați de mediul familial, 7.8% au raportat prezența unor stresori cotidiani legați de starea fizică, 59.6% au raportat prezența unor stresori cotidiani legați de starea psihică, 41.9% au raportat prezența unor stresori cotidiani legați de starea materială a familiei și 4.4% au declarat că sunt victime ale intimidării.

### Concluzii

1. Stresori cu durată lungă de acțiune care par a fi cei mai importanți pentru populația de adolescenți din România sunt dificultățile financiare ale familiei și dificultățile de ordin psihic.
2. Nu se evidențiază diferențe în funcție de sex în ceea ce privește agresiunea din partea semenilor (bullying), pe populația studiată și acest fenomen pare a fi mai rar întâlnit în România.
3. Migrația forței de muncă și dezagregarea familială reprezintă fenomene cu care se confruntă 1 din 5 adolescenți din eșantionul de studiu, eșantionul fiind reprezentativ pentru populația de adolescenți din România.

## Studiul 2. Relația dintre evenimentele de viață și depresie la adolescenți

### Introducere

Datele prezentate anterior arată că 12,7% dintre adolescenții români trăiesc fără unul dintre părinți, din cauza migrației forței de muncă, iar per total, 21% dintre adolescenții români trăiesc doar cu unul dintre părinți (în marea majoritate a cazurilor, doar cu mama). Efectele acestei situații asupra sănătății mintale a adolescenților au fost studiate foarte puțin până în prezent. Totuși, putem presupune că această stare de fapt ar putea avea un efect negativ important asupra sănătății mintale a adolescenților, întrucât un număr

important de studii au demonstrat că acei copii care nu beneficiază de un sprijin adecvat din partea părinților au un risc semnificativ mai mare de a dezvolta un episod depresiv. Astfel, relațiile cu părinții s-au dovedit a fi unii dintre cei mai buni predictorii ai simptomatologiei depresive, depresia fiind invers corelată cu nivelul de suport, atașament și aprobare de care beneficiază adolescenții în mediul familial.

În acest context, studiul de față are ca obiective evaluarea comparativă a nivelului simptomatologiei depresive și numărului evenimentelor de viață auto-raportate de adolescenții care trăiesc cu ambii părinți, față de cei care nu se află în această situație. De asemenea, s-a urmărit comparativ percepția stresului la adolescenții din aceste categorii.

### **Material și metodă**

Studiul de față a luat în calcul 1143 de adolescenți români, în vârstă de 14-16 ani din școli alese aleator, din județele Cluj și Maramureș, incluși în proiectul SEYLE.

Datele culese de la aceștia se bazează pe un număr de întrebări selectate din chestionarul de evaluare inițială utilizat în proiect. Au fost selectate întrebările referitoare la situația locativă (mai exact, dacă adolescentul locuiește cu mama și/sau tatăl), întrebările referitoare la simptomatologia depresivă, inclusiv cele cuprinse în Inventarul de Depresie Beck (BDI), două întrebări referitoare la percepția stresului (cât de des se simte stresat și dacă a simțit în ultimele două săptămâni că nu mai poate face față problemelor sale) și un inventar al evenimentelor de viață din ultimele 6 luni.

Datele au fost prelucrate utilizând pachetul SPSS 15.0. Pentru evidențierea diferențelor între grupuri în ceea ce privește variabilele calitative au fost utilizate testul  $\chi^2$  și Fisher exact, după caz, iar pentru evidențierea diferențelor între grupuri în ceea ce privește variabilele cantitative a fost utilizat testul ANOVA cu testele post hoc Tamhane și Tuckey B sau testul Kruskal Wallis, după caz. Testarea omogenității varianțelor a fost efectuată utilizând testul Levene, iar testarea distribuției normale utilizând testul Kolmogorov-Smirnov.

### **Rezultate**

Adolescenții care nu trăiesc cu ambii părinți prezintă o simptomatologie depresivă semnificativ mai intensă decât cei care trăiesc cu ambii părinți. Frecvența sindromului depresiv este semnificativ mai mare la adolescentele care nu trăiesc cu ambii părinți. Adolescencele au semnificativ mai multe dificultăți în relaționarea interpersonală decât adolescenții.

### **Concluzii**

1. Evenimentele de viață, în special cele din domeniul relațiilor interpersonale, reprezintă un factor de risc pentru apariția simptomatologiei depresive la adolescenți.
2. Această relație între evenimentele de viață și apariția simptomatologiei depresive este mai puternică în cazul adolescenților care nu trăiesc cu ambii părinți.
3. Lipsa cel puțin a unui părinte din mediul de viață al adolescenților reprezintă un factor de risc pentru apariția simptomatologiei depresive și chiar a unui sindrom depresiv, în special la fete.

### Studiul 3. Stresul ca factor de risc pentru depresie. Studiu prospectiv

#### Introducere

Studiile conduse anterior au sugerat existența unei relații între numărul evenimentelor de viață, prezența unor stresori cu durată lungă de acțiune (în special cei referitori la relațiile de familie, relațiile interpersonale și statusul socio-economic) și apariția depresiei. Studiul de față își propune evaluarea acestei ipoteze în cadrul unui studiu prospectiv.

#### Material și metodă

Studiul de față a luat în calcul 1143 de adolescenți români, în vârstă de 14-16 ani din școli alese aleator, din județele Cluj și Maramureș, incluși în studiul SEYLE. Din eșantionul inițial au fost excluși cei care au fost randomizați în brațul AWARENESS și cei care au participat la interviul PROFSCREEN deoarece aceștia au fost supuși unor intervenții de tip consiliere psihologică și/sau dispensarizare activă. Astfel, talia eșantionului pentru studiul de față a fost de 617 adolescenți.

Datele culese de la adolescenții incluși în studiu se bazează pe un număr de întrebări selectate din chestionarul de evaluare inițială și cel de reevaluare la 12 luni, utilizate în proiectul SEYLE. Au fost colectate date despre stresorii relevanți pentru mediul familial, situația financiară a familiei, starea psihică, sănătatea fizică, relațiile interpersonale, simptomatologia depresivă, inclusiv cele cuprinse în Inventarul de Depresie Beck (BDI), precum și pentru percepția stresului (cât de des se simte stresat și dacă a simțit în ultimele două săptămâni că nu mai poate face față problemelor sale) și un inventar al evenimentelor de viață. Datele referitoare la evenimentele de viață au fost culese pentru o perioadă de 6 luni, înainte de includerea în studiu, la evaluarea inițială și pentru o perioadă de 12 luni, la reevaluarea la 1 an. Prezența sindromului depresiv la adolescenți a fost decelată conform scorurilor publicate de Ambrosini și colaboratorii.

Datele au fost prelucrate utilizând pachetul SPSS 15.0. Testarea distribuției normale a valorilor variabilelor cantitative a fost realizată utilizând testul Kolmogorov-Smirnov. Pentru stabilirea corelațiilor între variabile cantitative, s-a utilizat corelația Pearson sau Spearman, după caz (în funcție de tipul distribuției valorilor variabilelor). Pentru evidențierea diferențelor între grupuri în ceea ce privește variabilele calitative au fost utilizate testul  $\chi^2$  și Fisher exact, după caz. Rata șanseii a fost calculată pentru a exprima riscul, și intervalul de confidență 95% al acesteia. Pentru estimarea efectelor variabilelor urmărite asupra probabilității de a dezvolta un sindrom depresiv a fost construit un model binar de regresie logistică. Introducerea variabilelor în modelul de regresie a fost făcută progresiv, pe baza rațiilor probabilității (LR). Testarea adecvării modelului de regresie la date a fost făcută pe baza testului Hosmer-Lemeshow. Pentru o testare mai aprofundată a acurateții modelului de regresie, a fost construit un alt model de regresie cu excluderea progresivă a variabilelor, pe baza LR. Ambele modele de regresie au fost construite pe baza a 70% dintre cazuri, alese randomizat, și testate pe celelalte 30% dintre cazuri. Pentru evaluarea influenței fiecărei variabile independente au fost luate în considerare atât rezultatele testului Wald, cât și rezultatele testării semnificativității modificării rației probabilității.

## Rezultate

Cele 2 modele de regresie construite au fost adecvate datelor ( $p > 0,05$  – testul Hosmer-Lemeshow), acuratețea lor predictivă fiind de peste 90% atât pentru cazurile selectate, cât și pentru cele neselectate. Variabilele evidențiate ca având efect asupra probabilității apariției sindromului depresiv prin modelele de regresie sunt: numărul de evenimente de viață raportate la reevaluarea la 1 an pentru perioada de urmărire, prezența stresorilor psihici cronici la reevaluarea la 1 an și prezența stresorilor cronici legați de starea materială.

## Concluzii

1. Numărul evenimentelor de viață la care un individ a fost expus în ultimul an reprezintă un factor predictiv pentru depresie.
2. Efectele stresorilor cronici din mediul familial, în special a separării de părinți, asupra riscului de apariție a depresiei ar putea să se concretizeze printr-o vulnerabilitate crescută în perioada adultă.
3. Prezența stresorilor cronici legați de starea psihică reprezintă un factor de risc pentru depresie.
4. Prezența stresorilor cronici legați de starea materială a familiei reprezintă un alt factor important de risc pentru depresie, în cazul adolescenților.

## CONCLUZII GENERALE

Din studiile prezentate mai sus se pot trage câteva concluzii importante:

1. Numărul evenimentelor de viață la care un individ a fost expus în ultimul an reprezintă un factor predictiv pentru depresie.
2. Stresorii cu durată lungă de acțiune care par a fi cei mai importanți pentru populația de adolescenți din România sunt dificultățile financiare ale familiei și dificultățile de ordin psihic pe care aceștia cred că le au, prezența acestora reprezentând factori predictivi pentru depresie.
3. 21% dintre adolescenții români trăiesc cu un singur părinte.
4. Lipsa cel puțin a unui părinte din mediul de viață al adolescenților reprezintă un factor de risc pentru apariția depresiei. Sunt aici însă câteva observații:
  - a. Efectete acestei situații asupra riscului de apariție a depresiei ar putea să se concretizeze printr-o vulnerabilitate crescută în perioada adultă, întrucât relația între evenimentele de viață și apariția simptomatologiei depresive este mai puternică în cazul adolescenților care nu trăiesc cu ambii părinți și întrucât influența acestei situații asupra riscului de apariție a depresiei nu a putut fi demonstrată pe o perioadă scurtă de acțiune.
  - b. Aceste rezultate reprezintă argumente solide pentru a susține cercetări viitoare asupra migrației forței de muncă și a efectelor acesteia asupra patologiei adolescentului și adultului tânăr.
5. Agresiunea din partea semenilor (bullying) este mai rar întâlnită în România, decât în alte țări din lume.



## ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE ALE TEZEI

Cercetarea de față prezintă câteva caracteristici importante care îi conferă un profund caracter de originalitate.

În primul rând, cercetarea de față include unul dintre puținele studii prospective pe populații de adolescenți. Dificultatea finanțării și implementării unor astfel de studii este larg recunoscută.

În al doilea rând, cercetarea de față oferă informații relevante pentru populația de adolescenți din România, populație foarte puțin studiată și expusă unor factori de risc socio-economici specifici. Eșantionul de studiu a fost construit pe baza unui procedeu de eșantionare probabilistică pe clustere, pentru includerea adolescenților în studiu fiind randomizate toate liceele din aria geografică accesibilă.

Talia eșantionului reprezintă un alt punct tare al cercetării de față, ea fiind mai mult decât suficientă pentru evidențierea relației stres – depresie.

O contribuție deosebit de importantă este adusă prin studierea efectelor generate de separarea de părinți din cauza migrației forței de muncă.

## CURRICULUM VITAE

- 1. Nume:** Nemeș
- 2. Prenume:** Bogdan
- 3. Data și locul nașterii:** 15 aprilie 1981, Oradea
- 4. Cetățenie:** Română
- 5. Stare civilă:** Căsătorit
- 6. Studii:**

<i>Instituția</i>	Colegiul Național „Emanuil Gojdu” Oradea	Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca; Facultatea de Medicină
<i>Perioada: de la (luna, anul) până la (luna, anul)</i>	Septembrie 1996 – Iunie 2000	Octombrie 2000 – Iulie 2006
<i>Grade sau diplome obținute</i>	Diploma de Bacalaureat Atestat Ajutor Programator	Diploma de licență Doctor – Medic

- 7. Titlul științific:** Doctorand (Domeniul Medicină), din noiembrie 2007

## 8. Experiența profesională:

<i>Perioada: de la ... (luna, anul) pana la ... (luna, anul)</i>	Noiembrie 2003 – Noiembrie 2006	Ianuarie 2007 – Septembrie 2007	Martie 2008 – Septembrie 2011	Octombrie 2011 – prezent
<i>Locul:</i>	Cluj- Napoca	Cluj-Napoca	Cluj-Napoca	Cluj-Napoca
<i>Instituția:</i>	Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj; Clinica Psihiatrie III	Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj	Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj- Napoca, Catedra de Psihologie Clinică și Sănătate Mintală	Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj- Napoca, Catedra de Psihologie Clinică și Sănătate Mintală
<i>Funcția:</i>	Asistent medical	Medic rezident sănătate publică și management	Preparator universitar	Asistent universitar
<i>Descriere:</i>	Activități în cadrul clinicii	Pregătire profesională de sănătate publică, igienă și epidemiologie	Activitate didactică și de cercetare științifică	Activitate didactică și de cercetare științifică

**9. Locul de muncă actual și funcția:** Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, Catedra de Psihologie Clinică și Sănătate Mintală: Asistent universitar, Doctorand cu frecvență

**10. Vechime la locul de munca actual:** 4 ani și 9 luni

**11. Brevete de invenții:** -

**12. Lucrări elaborate și / sau publicate:**

Lista de lucrări cuprinde un număr de 10 capitole de carte, 10 articole publicate în extenso în reviste indexate în baze de date internaționale, 8 articole publicate în reviste recunoscute CNCSIS și peste 40 de lucrări publicate în cadrul unor manifestări științifice naționale sau internaționale. Cele mai importante lucrări publicate sunt redate mai jos:

1. Nemeș B, Cozman D. Daily hassles in a population of Romanian adolescents. HVM Bioflux 2011;3(3):191-7. – **SCOPUS**
2. Wasserman D, Carli V, Wasserman C, Apter A, Balazs J, Bobes J, Bracale R, Brunner R, Bursztein-Lipsicas C, Corcoran P, Cosman D, Durkee T, Feldman D, Gadoros J, Guillemin F, Haring C, Kahn JP, Kaess M, Keeley H, Marusic D, Nemes B, Postuvan V, Reiter-Theil S, Resch F, Saiz P, Sarchiapone M, Sisask M, Varnik A, Hoven C. Saving and Empowering Young Lives in Europe (SEYLE): a randomized controlled trial. BMC Public Health. 2010 Apr 13;10(1):192. – **ISI (IMPACT FACTOR: 2,22)**

3. Coman H, Nemeş B, Nica S, Rusu I, Herţa D, Cosman D. Reaction time and implicit learning in multiple episode schizophrenia patients. J Cogn Behav Psychotherapies 2010;10(2):147-60. – **ISI (IMPACT FACTOR: 0,577)**
4. Paşca SP, Dronca E, Nemeş B, Kaucsár T, Endreffy E, Iftene F, Benga I, Cornean R, Dronca M. Paraoxonase 1 activities and polymorphisms in autism spectrum disorders. J Cell Mol Med 2010;14(3):600-7. – **ISI (IMPACT FACTOR: 6,807)**
5. Cozman D, Nemeş B, Nica S, Herţa DC. Verbal, visuospatial and face working memory impairment in multiple episode schizophrenia patients. J Cogn Behav Psychotherapies. 2009;9(1):21-32. – **ISI (IMPACT FACTOR: 0,577)**
6. Dronca M, Paşca SP, Nemeş B, Vlase L, Vlăduţiu D. Serum paraoxonase 1 activities and homocysteinemia in hemodialysis patients. Clin Chem Lab Med. 2008;46(6):880-1. – **ISI (IMPACT FACTOR: 1,741)**
7. Paşca SP, Nemeş B, Vlase L, Gagyi CE, Dronca E, Miu AC, Dronca M. High levels of homocysteine and low serum paraoxonase 1 arylesterase activity in children with autism. Life Sciences. 2005;78(19):2244-8. – **ISI (IMPACT FACTOR: 2,257)**

**13. Membru al asociațiilor profesionale:** -

**14. Limbi străine cunoscute:** Engleza, Italiana, Franceza

**15. Alte competențe:** -

**16. Specializări și calificări:** epidemiologie clinică, lifeguard, ajutor programator

**17. Experiența acumulată în programe naționale/internaționale de cercetare:**

<i>Programul/Proiectul</i>	<i>Funcția</i>	<i>Perioada: de la... pana la...</i>
Proiectul tip FP7 „WORKING in EUROPE to STOP TRUANCY AMONG YOUTH”, contractul nr. 241542, director: Prof. Danuta Wasserman (Institutul Karolinska, Stockholm, Suedia), responsabil: Prof. Dr. Doina Cosman	National Project Manager	Mai 2010 – prezent
Proiectul tip FP7 „SAVING AND EMPOWERING YOUNG LIVES IN EUROPE (SEYLE): Promoting health through the prevention of risk-taking and self-destructive behaviors”, contractul nr. 223091, director: Prof. Danuta Wasserman (Institutul Karolinska, Stockholm, Suedia), responsabil: Prof. Dr. Doina Cosman	Site Coordinator	Ianuarie 2009 – prezent
Proiectul CEEEX Modul I „Caracterizarea biochimică și genetică a metabolismului homocisteinei și statusului redox în autism. Implicații terapeutice – METGENAUTISM”, director: Conf. Dr. Maria Dronca	Asistent de cercetare	Octombrie 2006 – Decembrie 2008
Proiectul CEEEX Modul I “Corelatii între markeri biologici, particularitati clinice și terapie în depresia copilului și adolescentului”, director: Prof. Dr. Felicia Iftene	Asistent de cercetare	Octombrie 2006 – Decembrie 2008

Proiectul de cercetare de excelență (CEEX) Modul III "Reabilitare socială în schizofrenie", contractul nr. 66/10.02.2006, director: Prof. Dr. Doina Cosman	Asistent de cercetare	Februarie 2006 – Decembrie 2007
Proiectul de cercetare de excelență (CEEX) Modul I "Markeri endofenotipici și susceptibilitate genetică în schizofrenie", contractul nr. 64/12.10.2005, director: Prof. Dr. Doina Cosman	Asistent de cercetare	Octombrie 2005 – Noiembrie 2007

### 18. Alte mențiuni:

- a. Iunie 2008 – Bursă de cercetare/creație artistică pentru tinerii doctoranzi, tip BD
- b. Iulie 2006 – Premiul pentru cea mai bogată și meritorie activitate de cercetare științifică studențească – acordat de Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca și compania Farmaceutica REMEDIA S.A.
- c. Noiembrie 2005 – Premiul I la Al – VI-lea Congres Internațional al Studenților Mediciniști și Tinerilor Medici "MEDICALIS", Secțiunea Științe Fundamentale, Cluj-Napoca, România cu lucrarea "Hiperhomocisteinemia, activitatea arilesterazică redusă a paraoxonazei serice umane I și stresul oxidativ la copii cu autism"
- d. Decembrie 2003 – Premiul III la Sesiunea Națională de Comunicări Științifice a Societății Române de Biochimie și Biologie Moleculară (SRBBM), București, România
- e. Decembrie 2003 – Premiul I la Al IV-lea Congres Național al Studenților Mediciniști și Tinerilor Medici "MEDICALIS", Secțiunea Științe Fundamentale, Cluj-Napoca, România cu lucrarea "Model experimental al determinării activității antiperoxidante a paraoxonazei serice umane I"

### 19. Memoriu de activitate științifică

Am început activitatea de cercetare științifică în anul 2002, ca student. Activitatea de cercetare desfășurată în timpul studiilor din ciclul de licență s-a materializat într-o serie de publicații, unele dintre ele premiate la diverse manifestări științifice, un articol într-o revistă indexată ISI și obținerea premiului universității pentru cea mai bogată și meritorie activitate de cercetare științifică studențească. Tot pe parcursul anilor de studii universitare din ciclul de licență, am fost angajat în echipele de cercetare a mai multor proiecte finanțate prin Programul Național de Cercetare Dezvoltare și Inovare. În total, am făcut parte din echipele a 4 proiecte finanțate prin acest program. Începând cu anul 2007, an în care mi-am început studiile universitare de doctorat, sub conducerea D-nei Prof. Dr. Doina Cozman, am fost inclus în echipele de cercetare a 2 proiecte finanțate prin Programul Cadru 7 al Comisiei Europene și în echipele a 8 trialuri clinice internaționale finanțate de diverse companii farmaceutice. Activitatea științifică pe care am desfășurat-o până în prezent s-a materializat în publicarea a 10 capitole de carte, 10 articole in extenso în reviste indexate în baze de date internaționale, 8 articole în reviste recunoscute CNCSIS și peste 40 de lucrări comunicate în cadrul unor manifestări științifice naționale sau internaționale.

“IULIU HAȚIEGANU” UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY  
CLUJ-NAPOCA

**STRESS AND DEPRESSION. FROM ADAPTATION TO  
PSYCHOPATOLOGY**

**Summary of the PhD Thesis**

**PhD Candidate:** Bogdan Nemeș

**Scientific Advisor:** Prof. Dr. Doina Cozman

2011

## TABLE OF CONTENTS

<b>INTRODUCTION</b>	13
<b>CURRENT KNOWLEDGE</b>	
<b>1. Stress</b>	19
1.1. Defining stress	19
1.2. Stressors	20
<b>2. Depression</b>	23
2.1. Diagnosis	23
2.1.1. ICD-10 diagnostic criteria for the severe depressive episode	24
2.1.2. DSM-IV-TR diagnostic criteria for the major depressive episode	24
2.2. Etiology	25
2.2.1. Genetic studies	25
2.2.2. Neurobiological alterations	26
2.2.3. Neurohormonal alteration	27
2.2.3.1. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis	27
2.2.3.2. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis	28
2.2.3.3. Melatonin	28
2.2.4. Intracellular alterations	28
2.2.5. Psycho-social factors and psychological theories on depression	29
2.2.5.1. The cognitive theory on the etiology of depression	29
2.2.5.2. The learned helplessness theory	29
<b>3. The relation between stress and depression</b>	31
3.1. Stress reactions	31
3.2. The neurobiology of stress	33
3.3. Psychological stress	36
3.4. Coping mechanisms	40
<b>PERSONAL CONTRIBUTIONS</b>	
<b>1. Hypothesis/objectives</b>	47
<b>2. General methodology</b>	49
<b>3. 1st Study – Chronic stress in a population of Romanian adolescents</b>	51
3.1. Introduction	51
3.2. Hypothesis/objectives	51
3.3. Material and methods	52
3.4. Results	53
3.5. Discussions	57
3.6. Conclusions	58
<b>4. 2nd Study – The relationship between life events and depression in adolescents</b>	61
4.1. Introduction	61
4.2. Hypothesis/objectives	61
4.3. Material and methods	61
4.4. Results	63
4.5. Discussions	67

4.6. Conclusions	68
<b>5. 3rd Study – Stress as a risk factor for depression. A prospective study</b>	71
5.1. Introduction	71
5.2. Hypothesis/objectives	71
5.3. Material and methods	71
5.4. Results	72
5.5. Discussions	81
5.6. Conclusions	83
<b>6. General discussions</b>	85
<b>7. General conclusions</b>	87
<b>8. Originality and innovative contributions</b>	89
<b>REFERENCES</b>	91
<b>ANNEXES</b>	99

## KEYWORDS

Stress, life events, social support, depression

## INTRODUCTION

Research on stress and disease has long recognized the influence of various physical and social environmental factors on health and hypothesized the existence of a relationship between stress and disease in general, and between stress and depression in particular. Stress is considered to be an etiological or aggravating factor in many diseases, i.e. cardio-vascular (high blood pressure, myocardial infarction, stroke, etc.), gastro-intestinal (gastric or duodenal ulcer), respiratory (asthma), and even cancer, but current knowledge regarding the mechanism through which adverse experiences can lead to disease is limited.

Empirical evidence regarding the role of stress in the etiopathogenesis of depression does exist, but it is relatively scarce and generally obtained through retrospective studies. The frequency and severity of life events have been proven to be higher before the instalation major depression, and this is probably true for other types of depression also. This data has been obtained generally through community studies, comparing individuals that met the criteria for major depression with depression-free individuals, and through case-control studies, comparing patients with major depression with healthy controls. Based on such studies, it has been estimated that 75% of major depression patients report negative life events prior to the onset of their symptoms, whereas only 25% of controls do so, over the same time period.

Such empirical evidence support the hypothesis that stress plays a major role in the etiopatogenesis of depression, but in order to prove this hypothesis, prospective populational studies are needed, on samples large enough to allow

for the assessment of mediating factors, like personality or personal history. Furthermore, the existence of common neuro-biological changes need to be proven both in stress-reaction and depression. Such studies are very difficult to develop because of economical and technical/logistic difficulties. Also, cultural aspects might play an important role in mediating the influence of stressors.

Under these circumstances, this research aims to perform an evaluation of the stressors that affect the Romanian adolescents and their relationship with depressive symptomatology. Adolescents were chosen because of their high vulnerability due to the multiple biological, cognitive and social changes they go through.

The main strength of this research resides in its prospective design. Also, the selected sample is representative for Romanian adolescents, and the sample size is large enough to confer proper statistical power.

This research is based on the sample recruited for the SEYLE study - „Saving and Empowering Young Lives in Europe (SEYLE): Promoting health through the prevention of risk-taking and self-destructive behaviors”. The SEYLE study is funded by the European Commission through the 7<sup>th</sup> Framework Program, and implemented by a consortium of 12 higher education and research institutions in the European Union and partner countries.

## **PERSONAL CONTRIBUTION**

### **1<sup>st</sup> Study. Chronic stress in a population of Romanian adolescents**

#### **Introduction**

Research conducted to date indicate that chronic stress is a better predictor of the occurrence of depression than acute stress, i.e. adults report that long-lasting difficult situations are more stressful than situations that have a rather quick resolution.

On the other hand, responses to stress depend to a large extent on the assessment that each individual makes on the stressor (primary assessment), assessment that is mainly based on his/her life history. Therefore, we can expect that life events that are most important for the individual, and are most likely to influence the risk of developing a mental disorder, would vary according to age, sex and various socio-cultural factors.

In this context, this study aims to examine the frequency with which adolescents report various life events, gender differences emerged and to compare these data with those in the literature.

#### **Material and methods**

1143 randomly selected, 14 to 16 years old, Romanian adolescents were included.

Data on chronic stress were extracted from the SEYLE baseline questionnaire. Data on family stressors, family financial situation, mental health, physical health and interpersonal relationships were collected. Stressors related to mental status were assessed by asking adolescents if they think that they have emotional, concentration, behavior or relational difficulties that disturb them and / or interfere with home life, friendships, classroom learning or leisure activities. In addition, adolescents were asked how often they feel stressed.



Stress is described in the questionnaire as a state of tension, anxiety, worry, inability to concentrate, etc.

Statistical analysis of data was performed using the Statistical Pack for Social Sciences (SPSS) version 15.0. Statistically significant differences, according to sex, were identified by using the  $\chi^2$  and Fisher exact tests, as appropriate.

### Results

22.7% of the adolescents reported the presence of daily hassles related to their family environment, 7.8% reported the presence of stressors related to their physical health, 59.6% reported the presence of stressors related to their mental status, 41.9% reported the presence of stressors related to the financial status of their family, and 4.4% of them reported being bullied.

### Conclusions

1. Long-acting stressors that seem most important for Romanian adolescents are the financial difficulties of their family and psychological difficulties.
2. No gender difference in reporting being bullied are present, and this phenomenon seems rather rare in Romania.
3. Workforce migration and family disintegration are phenomena encountered in 1 in 5 teenagers in our study sample (the study sample was representative of the population of adolescents in Romania).

## 2<sup>nd</sup> Study. The relationship between life events and depression in adolescents

### Introduction

Previous research has shown that 12.7% of Romanian teenagers are living without a parent due to workforce migration, and overall, 21% of Romanian adolescents live with only one parent (in most cases, only the mother). The possible effects of this situation on the mental health of adolescents have received little attention so far. Nevertheless, we can assume that this situation could have an important negative effect on the mental health of adolescents, as a large number of studies have shown that children who do not receive adequate support from parents have a significantly higher risk of to develop a depressive episode. Furthermore, relationships with parents proved to be one of the best predictors of depressive symptoms.

In this context, the present study aims to evaluate depressive symptoms and the number of life events self-reported by adolescents living with both parents, compared to those who are not living with both parents. The perception of stress was also evaluated for adolescents in these categories.

### Material and methods

1143 randomly selected, 14 to 16 years old, Romanian adolescents were included.

All data was extracted from the SEYLE baseline questionnaire. The questions referring to housing arrangements (ie, if the teenager lives with his/her mother and/or father), depressive symptoms (including the Beck Depression Inventory – BDI), stress perception (how often do they feel stressed

and if they felt that they could not cope with their problems during the last two weeks), and an inventory of life events for the last 6 months.

Statistical analysis of data was performed using the Statistical Pack for Social Sciences (SPSS) version 15.0. Statistically significant differences between the groups were identified by using the  $\chi^2$  and Fisher exact tests, as appropriate, for categorical variables, and the ANOVA or Kruskal Wallis tests, as appropriate, for scale variables. The Tamhane and Tukey B tests were used as post hoc tests for ANOVA. Equality of variances was tested using the Levene statistic, and the normal distribution of data was tested using the Kolmogorov-Smirnov test.

### Results

Teenagers who do not live with both their parents shown a significantly more intense depressive symptomatology than those living with both parents. The frequency of the depressive syndrome was significantly higher in girls who do not live with both their parents. Teenage girls reported significantly more interpersonal difficulties than teenage boys.

### Conclusions

1. Life events, particularly in interpersonal relations, increase the risk for developing depressive symptoms in adolescents.
2. This relationship between life events and depressive symptoms is stronger for adolescents who do not live with both their parents.
3. The absence of at least one parent from the adolescent's living environment is a risk factor for developing depressive symptoms and even a depressive syndrome, especially in girls.

## 3<sup>rd</sup> Study. Stress as a risk factor for depression. A prospective study

### Introduction

Previously conducted studies have suggested a relationship between the number of life events, the presence of long-acting stressors (especially those related to intrafamilial relationships, interpersonal relationships and socio-economic status) and depression. This study aims to assess this hypothesis in a prospective study.

### Material and methods

The 1143 randomly selected, 14 to 16 years old, Romanian adolescents, included into the SEYLE project were considered. Adolescents that were randomized within the SEYLE protocol into the AWARENESS arm and the ones that participated to the PROFSCREEN interviews were eliminated because they participated in interventions that involved psychological counseling and/or active screening and follow-up procedures. The final sample size for the present study was 617 adolescents.

Data collected for this study is based on the baseline and 12 months follow-up questionnaires, used in the SEYLE protocol. Data on stressors related to family environment, family financial situation, mental health, physical health and interpersonal relationships were collected. Also, data on depressive symptoms (including BDI), stress perception and life events were collected. Data on life events was collected for a period of 6 months prior to the baseline

evaluation, and for the 12 months following the baseline. The presence of a depressive syndrome was assessed as described by Ambrosini et al.

Statistical analysis of data was performed using the Statistical Pack for Social Sciences (SPSS) version 15.0. The normal distribution of data was tested using the Kolmogorov-Smirnov test. Correlations were evaluated using both Spearman and Pearson methods, as appropriate. Statistically significant differences between the groups were identified by using the  $\chi^2$  and Fisher exact tests, as appropriate, for categorical variables. Odds ratios and their respective 95% confidence intervals were calculated to express risk. A binary logistic regression model was constructed in order to assess the effects of the various factors taken into consideration on the risk of developing depression. A forward stepwise model of regression was used, based on likelihood ratios. The Hosmer-Lemeshow statistic was used to evaluate the goodness of fit of the regression model. For a more accurate evaluation, a backwards stepwise model of binary logistic regression was also constructed, based on likelihood ratios. Both models were constructed using 70% of the cases (randomly selected) and tested on the other 30%. Both the Wald statistic and the significance of the change in likelihood ratio were used to evaluate the influence of each independent variable on the risk of developing a depressive syndrome.

### Results

The goodness of fit of the 2 regression models was appropriate ( $p > 0,05$  – Hosmer-Lemeshow test), their predictive accuracy being over 90% for both selected and not selected cases. The variables shown as having an effect on the risk of developing a depressive syndrome in the regression models are: the number of reported life events for the 1 year follow-up period, the presence of chronic psychological stressors during the 1 year follow-up period and the presence of chronic stressors related to the family financial status.

### Conclusions

1. The number of life events to which an individual is exposed during the previous year is a predictor for depression.
2. The effects of chronic stressors in the family environment, especially the separation from parents, on the risk of developing depression may be manifested in increased vulnerability during adulthood.
3. The presence of chronic stressors related to mental status is a risk factor for depression.
4. The presence of chronic stressors related to the financial status of their family is another important risk factor for depression in adolescents.

## GENERAL CONCLUSIONS

Based upon the studies presented above some important conclusions can be drawn:

1. The number of life events to which an individual is exposed during the previous year is a predictor for depression.
2. Long-acting stressors that seem most important for Romanian adolescents are the financial difficulties of their family and

- psychological difficulties they think they have, their presence being predictive for the instalation of a depressive syndrome.
3. 21% of Romanian adolescents live with only one of their parents.
  4. The absence of at least one parent from the adolescent's living environment is a risk factor for developing depression. Several observations must be mentioned at this point:
    - a. The effects this has on the risk of developing depression may be manifested in an increased vulnerability in adulthood, as the relationship between life events and depressive symptoms emergence is stronger for adolescents who do not live with both parents and the influence this situation on the risk for developing depression could not be demonstrated in a short period of follow-up.
    - b. These results are strong arguments to support future research on workforce migration and its impact on adolescents and young adults.
  5. Bullying seems to be less frequent in Romania than in other countries.

## ORIGINALITY AND INOVATIVE CONTRIBUTIONS

This research has several important features that give it a profoundly original character.

First, this research includes one of the few prospective studies on adolescent populations. The difficulty of financing and implementing such studies is widely recognized.

Second, the present research provides relevant information for Romanian adolescents, a population that was scarcely studied although it seems to be exposed to specific socio-economic risk factors. The study sample was constructed based on a probabilistic sampling method, using clusters (i.e. highschoools in the accessible geographical area were randomized)

The sample size is another strength of the present research, it is more than enough to study the relationship between stress and depression.

A particularly important contribution is made by studying the effects of the separation from parents due to workforce migration.

## CURRICULUM VITAE

- 1. Last name:** Nemeş
- 2. First name:** Bogdan
- 3. Date and plase of birth:** April 15<sup>th</sup>, 1981, Oradea
- 4. Citizenship:** Romanian
- 5. Marital status:** Married

## 6. Education:

<i>Institution</i>	Colegiul Național „Emanuil Gojdu” Oradea	Iuliu Hațieganu University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca
<i>Period</i>	September 1996 – June 2000	October 2000 – July 2006
<i>Degrees obtained</i>	Baccalaureate Junior Programmer	Medical Doctor

**7. Scientific title:** PhD Student, since november 2007

## 8. Professional experience:

<i>Period</i>	November 2003 – November 2006	January 2007 – September 2007	March 2008 – September 2011	October 2011 – present
<i>Location:</i>	Cluj-Napoca	Cluj-Napoca	Cluj-Napoca	Cluj-Napoca
<i>Institution:</i>	Cluj County Emergency Hospital; 3 <sup>rd</sup> Psychiatry Clinic	Cluj County Emergency Hospital	Iuliu Hațieganu University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca, Clinical Psychology and Mental Health Department	Iuliu Hațieganu University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca, Clinical Psychology and Mental Health Department
<i>Position:</i>	Nurse	Resident in public health sciences	Junior Teaching Assistant	Senior Teaching Assistant
<i>Description:</i>	Patient care	Professional education in public health, epidemiology and management	Didactic and research activities	Didactic and research activities

**9. Current place of work and position:** Iuliu Hațieganu University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca, Clinical Psychology and Mental Health Department: Senior Teaching Assistant, PhD Student

**10. Time worked at the current workplace:** 4 years and 9 months

**11. Patents:** -

**12. Publications:**

The publication list includes 10 book chapters, 10 papers in internationally indexed journals, 8 papers in CNCSIS indexed journals and over 40 publications in national and international congresses and conferences. The most important publications are listed below:

1. Nemeș B, Cozman D. Daily hassles in a population of Romanian adolescents. HVM Bioflux. 2011;3(3):191-7. – **SCOPUS**

2. Wasserman D, Carli V, Wasserman C, Apter A, Balazs J, Bobes J, Bracale R, Brunner R, Bursztein-Lipsicas C, Corcoran P, Cosman D, Durkee T, Feldman D, Gadoros J, Guillemin F, Haring C, Kahn JP, Kaess M, Keeley H, Marusic D, Nemes B, Postuvan V, Reiter-Theil S, Resch F, Saiz P, Sarchiapone M, Sisask M, Varnik A, Hoven C. Saving and Empowering Young Lives in Europe (SEYLE): a randomized controlled trial. BMC Public Health. 2010 Apr 13;10(1):192. – **ISI (IMPACT FACTOR: 2,22)**
3. Coman H, Nemeş B, Nica S, Rusu I, Herța D, Cosman D. Reaction time and implicit learning in multiple episode schizophrenia patients. J Cogn Behav Psychotherapies 2010;10(2):147-60. – **ISI (IMPACT FACTOR: 0,577)**
4. Paşca SP, Dronca E, Nemeş B, Kaucsár T, Endreffy E, Iftene F, Benga I, Cornean R, Dronca M. Paraoxonase 1 activities and polymorphisms in autism spectrum disorders. J Cell Mol Med 2010;14(3):600-7. – **ISI (IMPACT FACTOR: 6,807)**
5. Cozman D, Nemeş B, Nica S, Herța DC. Verbal, visuospatial and face working memory impairment in multiple episode schizophrenia patients. J Cogn Behav Psychotherapies. 2009;9(1):21-32. – **ISI (IMPACT FACTOR: 0,577)**
6. Dronca M, Paşca SP, Nemeş B, Vlase L, Vlăduțiu D. Serum paraoxonase 1 activities and homocysteinemia in hemodialysis patients. Clin Chem Lab Med. 2008;46(6):880-1. – **ISI (IMPACT FACTOR: 1,741)**
7. Paşca SP, Nemeş B, Vlase L, Gagyi CE, Dronca E, Miu AC, Dronca M. High levels of homocysteine and low serum paraoxonase 1 arylesterase activity in children with autism. Life Sciences. 2005;78(19):2244-8. – **ISI (IMPACT FACTOR: 2,257)**

**13. Member in professional associations: -**

**14. Foreign languages known:** English, Italian, French

**15. Other competences: -**

**16. Specialisations and qualifications:** clinic epidemiology, lifeguard, junior programmer

**17. Experience in national/international research programmes:**

<i>Program/Project</i>	<i>Position</i>	<i>Period:</i>
FP7 Project: „WORKING in EUROPE to STOP TRUANCY AMONG YOUTH”, contract no. 241542, director: Prof. Danuta Wasserman, MD, PhD (Karolinska Institute, Stockholm, Sweden), Leader: Prof. Doina Cosman, MD, PhD	National Project Manager	May 2010 – present
FP7 Project „SAVING AND EMPOWERING YOUNG LIVES IN EUROPE (SEYLE): Promoting health through the prevention of risk-taking and self-destructive behaviors”, contract no. 223091, director: Prof. Danuta Wasserman, MD, PhD (Karolinska Institute, Stockholm, Sweden), Leader: Prof. Doina Cosman, MD, PhD	Site Coordinator	January 2009 – present
CEEX Module I Project „Biochemical and genetic characterisation of the homocysteine metabolism and redox status in autism. Therapeutic implications – METGENAUTISM”, director: Assoc. Prof. Maria Dronca, PhD	Research Assistant	October 2006 – December 2008

CEEX Module I Project "Correlations between biological markers, clinical features and therapy in child and adolescent depression", director: Prof. Felicia Iftene, MD, PhD	Research Assistant	October 2006 – December 2008
CEEX Module III Project "Social rehabilitation in schizophrenia", contract no. 66/10.02.2006, director: Prof. Doina Cosman, MD, PhD	Research Assistant	February 2006 – December 2007
CEEX Module I Project "Endophenotypical markers and genetic susceptibility in schizophrenia", contractul no. 64/12.10.2005, director: Prof. Doina Cosman, MD, PhD	Research Assistant	October 2005 – November 2007

### 18. Other relevant facts:

- f. June 2008 – BD scientific research scholarship
- g. July 2006 – The prize for the richest and most meritorious scientific research activity, granted by the Iuliu Hațieganu University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca and REMEDIA S.A.
- h. November 2005 – 1<sup>st</sup> Prize at the 6<sup>th</sup> International Congress for Medical School Students and Young Doctors "MEDICALIS", Cluj-Napoca, Romania for the paper: "Hyperhomocysteinaemia, reduced arylesterase activity of the human serum paraoxonase I and oxidative stress in children with autism"
- i. December 2003 – 3<sup>rd</sup> Prize at the National Conference of the Romanian Society for Biochemistry and Molecular Biology (SRBBM), Bucharest, Romania
- j. December 2003 – 1<sup>st</sup> Prize at the 4<sup>th</sup> International Congress for Medical School Students and Young Doctors "MEDICALIS", Cluj-Napoca, Romania for the paper: "Experimental model for the assessment of the antiperoxydant activity of the human serum paraoxonase I"

### 19. Memo concerning the scientific activity

I started research activity in 2002 as a student. Research conducted during the undergraduate studies has resulted in several publications, some of them awarded at various scientific meetings, an article in an ISI indexed journal and the university prize for the richest and most meritorious student scientific research activity. Also, during the years of undergraduate university studies, I was included in the research teams of several projects funded by the National Research Development and Innovation Programme. Overall, I was involved four projects funded under this programme. Since 2007, when I began my doctoral studies under the direction of Prof. Doina Cozman, MD, PhD, I was included in the research teams of two projects funded by the European Commission through the 7<sup>th</sup> Framework Programme and in the teams of 8 international clinical trials funded by various pharmaceutical companies. The scientific activity that I have had so far resulted in publishing 10 book chapters, 10 papers in internationally indexed journals, 8 papers in CNCSIS indexed journals and over 40 publications in national and international congresses and conferences.