

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN CRAIOVA
ȘCOALA DOCTORALĂ**

**TEZĂ DE DOCTORAT
- Rezumat -**

**PARTICULARITĂȚI CLINICO-TERAPEUTICE ȘI
NEUROBIOLOGICE ALE DEPRESIEI ÎN
CLIMATUL SUBALPIN**

**CONDUCĂTOR DE DOCTORAT:
Prof. Univ. Dr. Dragoș MARINESCU**

**STUDENT-DOCTORAND:
Ovidiu Doru ANDREESCU**

**CRAIOVA
2015**

CUPRINS

PARTEA GENERALĂ

Capitolul I Introducere. Importanța problemei.	6
1.1 Corelația Tuberculoză – Tulburare depresivă la personalități din literatură, politică, jurnalistică, pictură	7
Capitolul II Tulburările dispoziției afective	9
2.1 Date epidemiologice	9
2.2 Clasificarea tulburărilor afective	11
2.3 Aspecte clinice (tablou clinic de tip depresiv)	14
2.4 Simptome, semne și diagnostic în Episodul depresiv major	15
2.4.1 Criteriile DSM-IV-TR pentru episod depresiv major	16
2.5 Reacții psihotice de durată cu influențarea dezvoltării personalității	18
2.6 Criteriile de diagnostic pentru Tulburarea depresivă majoră, Episod unic	19
2.7 Criteriile de diagnostic pentru Tulburarea depresivă majoră recurentă	20
2.8 Criteriile de diagnostic pentru Tulburarea distimică	21
2.9 Tulburarea depresivă fără altă specificație	22
Capitolul III Mecanismele neurobiochimice ale depresiei.	24
3.1 Vulnerabilitatea neurochimică	24
3.1.1 Mecanismele noradrenergice ale depresiei	24
3.1.2 Mecanismele serotoninergice ale depresiei	24
3.1.3 Mecanismele dopaminergice ale depresiei	25
3.2 Modelul neuroendocrin	25
3.2.1 Rolul Axei Hipotalamo-Hipofizo-Adrenale (HHA)	25
3.2.2 Rolul Axei Hipotalamo-Hipofizo-Tiroidiene	25
3.2.3 Rolul citokinelor	25
3.3 Vulnerabilitatea hipocampică	26
3.4 Modelul neuroanatomic	26
Capitolul IV Tulburările depresive în asistența psihiatrică	27
4.1 Aspecte istorice	27
4.2 Evaluarea depresiei	28
4.2.1 Scala Hamilton	28
4.2.2 Scala Montgomery-Asberg	28
4.2.3 Inventarul de depresie Beck	28
4.3 Comorbiditatea în tulburările depresive	29
4.3.1 Comorbiditățile psihiatrice	29
4.3.1.1 Tulburările anxioase	29
4.3.1.2 Dependența de substanțe psihoactive	29
4.3.1.3 Tulburările de personalitate	29
4.3.2 Comorbiditățile somatice	29
4.3.2.1 Sindromul metabolic	30
4.3.3 Terapia psiho-farmacologică a depresiei	30
4.3.4 Clasificarea antidepresivelor	31
Capitolul V Sindromul de altitudine	32
5.1 Caracteristicile climatului alpin	32
5.2 Importanța bioclimatică și presiunea parțială a oxigenului	32
5.3 Indicațiile climatului alpin	33
5.4 Helioterapia și aeroterapia	34
5.4.1 Indicațiile helioterapiei	35

CERCETĂRI PROPRII

Capitolul VI Ipoteză. Obiective. Material și metodă	37
6.1 Ipoteza de lucru	37
6.2 Obiectivele lucrării	37

6.3	Material și metodă	37
6.4	Criterii de includere	38
6.5	Criterii de excludere	39
6.6	Metodologie	39
6.7	Aparat statistic	39
Capitolul VII Rezultate		42
7.1	Date generale asupra lotului	42
7.1.1	Structura lotului	42
7.1.2	Media de vârstă	42
7.1.3	Distributia valorilor medii ale scorurilor Hamilton în funcție de sex	43
7.1.4	Distributia valorilor medii ale scorurilor Hamilton în funcție de vârstă	44
7.1.5	Cuantificarea evoluției tulburării depresive în funcție de valorile medii ale scorului total Hamilton	44
	Depresie în ziua “0” și “21”	
7.1.6	Valorile din ziua “0” și “21” ale suprafactorilor Hamilton (HAM-A – HAM-D) în funcție de sex	45
7.1.7	Valorile din ziua “0” și “21” ale suprafactorilor Hamilton (HAM-A – HAM-D) în funcție de grupele evolutive	45
7.1.8	Repartiția între frecvența absolută și relativă la bărbați și femei	46
7.1.9	Repartiția în funcție de numărul de episoade la bărbați și femei sub și peste 40 ani	47
7.2	Corelații ale evoluției depresiei sub tratament medicamentos cu ISRS în climat subalpin între ziua 0 și ziua 21	48
7.3	Repartiția pe mediu de proveniență și altitudine, vârstă, nivel educațional și sex	50
7.3.1	Repartiția pe mediu urban, rural	51
7.3.2	Repartiția pe mediu, bărbați	52
7.3.3	Repartiția pe mediu, femei	53
7.3.4	Repartiția în funcție de altitudinea mediului de proveniență	54
7.3.5	Repartiția pe vârstă și mediu geografic de proveniență (bărbați)	56
7.3.6	Repartiția pe vârstă și mediu geografic de proveniență (femei)	57
7.3.7	Repartiția pe nivelul educațional	59
7.4	Corelația HAM-D și CGI-S pe grupe de vârstă și sex	61
7.5	Corelații între HAM-D și MMSE	64
7.6	Corelații HAM-A și MMSE	67
7.7	Corelația depresie și tulburări depresiv-anxioase	69
7.8	Corelația afecțiuni somatice și depresie	72
7.9	Corelații ale depresiei cu alte cauze favorizante	75
Capitolul VIII Discuții		79
8.1	Terapia depresiei în climatul subalpin	79
8.2	Comorbiditățile somatice asociate depresiei	81
8.3	Comorbiditățile psihiatrice asociate depresiei	84
8.4	Optimizarea oxigenării hemoglobinei în condițiile climatului subalpin	84
8.5	Repartiția tulburărilor depresive în funcție de numărul de zile, numărul de cazuri, durata medie de spitalizare (DMS) și costul unui episod depresiv între anii 2006 – 2010	86
Capitolul IX Concluzii		89
Bibliografie		91
Anexe		97
	Anexa 1 Formulare folosite la sanatoriu în funcție de afecțiunea depresivă și anxioasă	98
	Anexa 2 Clasificarea antidepresivelor	105
	Anexa 3 Studiul stațiunii și al vegetației	106

Capitolul I. Introducere. Importanța problemei

Dispoziția se definește ca un ton emoțional pervaziv care influențează profund punctul de vedere și percepția de sine, a altora și a mediului în general. Tulburările dispoziției sunt condiții frecvente, potențial letale și foarte tratabile, în care pacienții resimt dispoziții anormal de crescute sau scăzute. Anormalitățile dispoziției se însoțesc de multiple semne și simptome care afectează aproape toate domeniile de funcționare. Simptomele vegetative include modificări ale somnului, poftei de mâncare, libidoului și energiei.

Tulburările dispoziției includ tulburări depresive majore, tulburările bipolare (I și II), tulburarea distimică, tulburarea ciclotimică, tulburările dispoziției datorate unei condiții medicale generale, tulburarea dispoziției indusă de substanțe și categoriile generale ale tulburărilor depresive și bipolare nespecificate în alt mod.

Progresele din domeniul tratamentului includ o gamă din ce în ce mai largă de agenți farmacologici, o mai mare înțelegere a necesității intervențiilor combinate – biologice și psihosociale – recunoașterea naturii adeseori cronoce a acestor tulburări și a importanței tratamentelor de întreținere pe termen lung [1].

Depresia este o tulburare mentală caracterizată printr-o modificare profundă a stării timice, a dispoziției, în sensul tristeții, al suferinței morale și încetirii psihomotorii, asociindu-se în general cu anxietatea. Ea întreține la pacient o impresie dureroasă de neputință globală, de fatalitate disperată, iar uneori antrenează rumații subdelirante pe tema culpabilității, a indignității, a autoaprecierii, putând conduce la luarea în considerare a sinuciderii și uneori la realizarea acesteia.

După Kielholtz, sindromul depresiv constituie o modalitate de reacție de bază la diferite condiții și situații cu efect somatogen, psihogen sau endogen și care se manifestă prin triada: dispoziție depresivă, inhibiție psihomotorie și afectarea funcțiilor psihomotorii.

Capitolul II. Ipoteză. Obiective. Material și metodă

1.1. Ipoteza de lucru

Pornind de la premisele modelului neurobiologic în care s-a demonstrat importanța suportului metabolic și a oxigenării la nivelul structurilor neuronale am urmărit eficiența terapiei cu medicație antidepresivă la tulburările depresive internate în climatul subalpin, precum și a raportului acestora cu comorbiditățile somatice.

1.2. Obiectivele lucrării

1. Evaluarea rolului climatului subalpin ca și mijloc terapeutic adjuvant în tratamentul tulburării depresive în asociere cu mijloacele terapeutice medicamentoase (antidepresive din clasa Inhibitorilor Selectivi de Recaptare ai Serotoninei – ISRS).

2. Obiectivarea principalelor comorbidităților somatice cardio- și cerebrovasculare asociate, în funcție de mediul geografic de proveniență al pacienților (litoral, șes-câmpie, deal-munte).

3. Identificarea unor potențiali indicatori de evoluție specifici serviciilor psihiatrice de tip sanatorial în climat subalpin pentru tulburarea depresivă (oxigenarea hemoglobinei).

1.3. Material și metodă

Studiu retrospectiv/prospectiv pe o perioadă de 5 ani (1 ianuarie 2006 – 31 decembrie 2010) efectuat în cadrul Sanatoriului de Nevroze Predeal, situat la o altitudine de 1.100 m asupra pacienților internați cu diagnosticul de tulburare depresivă și tulburare depresiv-anxioasă, urmărindu-se răspunsul terapeutic la 21 de zile de tratament antidepresiv cu substanțe antidepresive din clasa Inhibitori Selectivi de Recaptare ai Serotoninei (ISRS). Evaluarea intensității depresiei la ziua 0 și 21 a fost făcută prin utilizarea activă a scalelor Hamilton Depressive Rating Scale (HAM-D), Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A), Clinical Global Impression (CGI), precum și Mini Mental State Examination (MMSE) pentru evaluarea deficitului cognitiv eventual.

Pe baza criteriilor de includere și excludere s-a alcătuit un lot de lucru N=352 pacienți. Din foile de observație au fost extrași spre prelucrare o serie de itemi demografici, clinici, bioclinici, precum și aspecte legate de managementul terapeutic.

1.4. Metodologie

Pentru pacienții care au îndeplinit criteriile de includere în lot s-a procedat la extragerea itemilor în vederea prelucrării statistice și evaluarea intensității tulburării de depresive utilizându-se scalele Hamilton și CGI la ziua 0 (anterior introducerii terapiei antidepresive și a mijloacelor terapeuțice complementare – psihoterapie) și respectiv la ziua 21, efectuându-se ulterior analiza comparativă a principalilor itemi obținuți din scorurile de evaluare și studii de validare comparativă în funcție de variabile dependente și asociate.

Pentru tot lotul de pacienți studiat în intervalul ziua 1 – ziua 21, a fost inițiată terapia antidepresivă. În scopul evaluării uniforme a rezultatelor s-a folosit medicație antidepresivă din aceeași clasă de substanțe, respectiv Inhibitori Selectivi de Recaptare ai Serotoninei (ISRS): sertralina în doze de 50-100 mg /zi și cipralex în doze de 10-20 mg/zi, asociate cu terapie benzodiazepinică (alprazolam în doze de 1mg/zi) și timostabilizatori (carbamazepină în doze de 200-400 mg/zi).

S-a efectuat analiza indicatorilor demografici separat și comparativ, utilizându-se metoda analizei statistice.

Capitolul III. Rezultate și discuții

Studiul nostru abordează depresia în climatul subalpin în funcție de particularitățile clinico-demografice și a diferențelor de răspuns la medicația ISRS în funcție de particularitățile de evoluție anterioare intrării în studiu și a potențialului mediului subalpin de corectare a suportului neurobiologic menționat, prin creșterea valorii de oxigenare sanguină. Numărul mare de pacienți (352 pacienți) poate susține particularitățile terapeutice de evoluție ale depresiei în acest climat.

Principalii factori particulari ai lotului studiat au fost reprezentați atât la bărbați cât și la femei de factorii de psihostres social semnificativ prezenți în antecedentele personale, mai mult la femei comparativ cu bărbații (57 femei și 24 bărbați). O altă categorie de factori psihostresanți în cadrul lotului studiat a fost psihostresul socio-economic, reprezentat de pierderea locului de muncă sau șomajul (64 femei și 31 bărbați) sau pierderea locuinței (30 femei, 29 bărbați).

Psihotraumele majore reprezentate de decesele în familie în decursul ultimilor 2 ani au avut o pondere de asemenea importantă, de două ori mai mare pentru sexul feminin (60 femei, 31 bărbați) sau cele reprezentate de experiențele medicale traumatice (19 femei, 11 bărbați).

Analiza în funcție de altitudinea din mediul habitual obișnuit din care provine pacientul este justificată, deoarece pacienții internați la Sanatoriul de Nevroze Predeal ce compun lotul de studiu provin din toate zonele țării cu relief diferit (litoral, șes, câmpie, deal, munte). S-a remarcat că majoritatea pacienților fie femei, fie bărbați, tineri ori în vârstă provin din mediul geografic șes-câmpie (67.30%), iar ceilalți în proporție mult mai mică adică din zona litoralului (17%), iar cel mai puțin 15.70% din zona deal-munte, diferențele de altitudine putând reprezenta o componentă importantă a fiziopatologiei mecanismelor sanogenetice pentru depresie.

Noi am folosit ca scală de evaluare Scala HAM-D (21 itemi) pentru a aprecia starea clinică a pacienților începând din ziua "0" a internării și ziua 21 de internare.

Menționăm că am luat ca interval la internare ziua 0-21. Astfel că la femei în ziua "0" scorul mediu HAM-D a fost de 16.20, iar în ziua 21 scorul mediu 8.5. La bărbați în ziua "0" scorul mediu a fost de 15.79, iar la nivelul zilei 21 9.68, scoruri ce sugerează o remisiune incompletă cu factori reziduali dependenți de condiția somatică și durata relativ mică (3 săptămâni a evaluării eficienței terapeutice).

3.1. Comorbiditățile asociate depresiei

În cadrul comorbidității somatice ce a influențat semnificativ evoluția depresiei a fost pentru femei o predominantă a afecțiunilor cardio-vasculare și de metabolism în ordinea descrescătoare.

La bărbați din punct de vedere al afecțiunilor somatice se observă o predominantă a afecțiunilor cardio-vasculare și de metabolism, în ordine descrescătoare pe primele locuri se situează factorii somatogeni din totalul de 20 de bărbați 7 (35%) sub 40 de ani și 13 (65%) peste 40 de ani.

Dependența între afecțiunile somatice și sexul pacienților este semnificativ statistic.

În evaluarea riscurilor evoluției tulburării depresive principalele comorbidități pe care le-am prezentat mai sus detaliat pot fi grupate sintetic în 3 mari categorii și anume:

- cardio-vasculare și cerebro-vasculare
- tulburări dismetabolice
- tulburări neoplazice.

Particularitățile evolutive clinico-terapeutice și neurobiologice ale lotului de studiu au condus la încadrarea patologiei depresive în trei subtipuri:

- tulburarea depresivă – episoade depresiv 144 cazuri
- tulburarea depresivă anxioasă – 123 cazuri
- depresia pe fond vascular – 85 cazuri

Primele 2 categorii se suprapun modelului neurobiologic al depresiei prin deficit serotoninergic, motiv pentru care tratamentul de eiecție în intervalul 0-21 a fost făcut din substanțe din clasa

Inhibitorilor selectivi de recaptare a serotoninei (ISRS) în timp ce a treia categorie a putut fi corelată pe modelul neurobiologic al depresiei prin deficit de serotonina asociat cu hipoperfuzie cerebrală.

Comorbiditatea somatică prezintă în același timp a 2 sau mai multe afecțiuni la aceeași persoană pentru o perioadă definită de timp.

Conceptul își are originea în medicina generală dar a fost aplicată ulterior și în psihiatrie ca o consecință a introducerii criteriilor explicite, operaționale pentru afecțiunile neurometabolice.

Comorbiditățile psihiatrice se referă la 3 regiuni:

- tulburări anxioase – 2/3 din pacienți cu o depresie majoră în decursul vieții au rezultat cel puțin încă o altă tulburare psihică. Cea mai puternică comorbiditate este între depresie și tulburare anxioasă
- comorbiditățile între abuzul de substanțe psihoactive și tulburările dispoziționale sunt frecvent întâlnite, iar media subtipului de tulburare afectivă are consecințe nefaste. Prevalența tulburării depresive la pacienții cu abuz sau dependență de alcool în momentul intrării într-un program terapeutic este de 15-67%, peste 15% din aceștia comit suicidal, problema de mare actualitate și responsabilitate psihiatrică, medicală pe plan mondial
- al treilea subcapitol al comorbidității psihiatrice se referă la tulburarea de personalitate în sensul că psihopatologia afectivă duce la răspunsuri maladaptative care pot fi codificate sub forma unor distorsiuni cognitive și a conflictelor produse de dezechilibrul emoțional. Totodată ele pot fi interpretate în contextul persono-genezei. Cea mai mare problemă afectivă apare în cazul TP borderline care apare frecvent la adolescenți și femeile tinere cu un istoric familial de tulburări dispoziționale. Riscul apariției depresiei la acești pacienți crește odată cu speranța de viață, iar astfel de pacienți reprezintă o preocupare atât pentru medicii specialiști psihiatrii cât și medicii de familie. La acești pacienți apariția depresiei influențează nu doar nivelul de funcționare al lor ci și evoluția bolii. Afecțiunile somatice și cele psihiatrice se interinfluentează reciproc fapt care duce la dificultatea cazurilor respective și impune o abordare complicată din punct de vedere psihiatrică.

3.2. Optimizarea oxigenării hemoglobinei în condițiile climatului subalpin

Un punct esențial al lucrării îl constituie afinitatea hemoglobinei față de oxigen, în condițiile climatului subalpin se referă după cum era de așteptat în cazul lotului în studiu la o creștere a oxigenării hemoglobinei care a variat de la 12.6% la 13.2% și de asemenea de la 15.9% la 16.5% la pacienții proveniți din zona șes ceea ce traduce un efect benefic mai mare la cei din zona de câmpie decât la cei din zona deal-munte ori litoral unde creșterile au fost sub cele menționate mai sus adică de la 14.1% la 14.7% și de la 13.7% la 14.3% indiferent ca acestea provin de la bărbați sau de la femei.

Rezultatele dominate de evoluții favorabile ale terapiei depresiei în climat subalpin utilizând medicație proserotonergică (ISRS) pot fi explicate prin ameliorarea calității perfuziei vasculare prin îmbunătățirea oxigenării hemoglobinei în climatul subalpin. Am studiat posibilitățile creșterii hemoglobinei față de climatul subalpin (Tabelul 24), în speță afinitatea hemoglobinei față de oxigen, care la lotul nostru, provenit de pe litoral, șes, deal – munte, este în creștere la toate categoriile provenite din aceste medii diferite.

În lotul nostru am căutat să avem cazuri din cele trei zone menționate, litoral, șes munte, care să reflecte și să întărească ideea că, în toate cazurile internate, hemoglobina a cunoscut valori crescute evident față de cele de la internare. De asemenea, trebuie să menționăm că, în cazurile selectate de noi, vârstele au fost cuprinse între 29 ani și 68 ani, am căutat să avem predominant cele de la șes, urmate de deal-munte și litoral, fiecare caz având o varietate de tulburări somatice lângă diagnosticul de tulburare depresivă sau depresiv-anxioasă: HTA, cardiopatie ischemică, arteriopatie periferică, obezitate, diabet zaharat II, stenoză de carotidă stângă, tulburare afectivă organică.

Am studiat afinitatea hemoglobinei față de oxigen, în condițiile climatului, la bărbați și femei, care provin de la altitudini diferite (litoral, șes, deal), cu vârste cuprinse între 29 și 65 de ani, cu afecțiuni în care predomină tulburarea depresivă recurentă, cardiopatia, depresia organică, hipertensiunea arterială, tulburare afectivă organică, obezitate, diabet zaharat, ASC și am observat la lotul nostru de

bărbați și femei că, indiferent de mediul de unde au provenit, se observă o creștere a oxigenării hemoglobinei, variind de la 12.6% la 13.2%, 15.4% la 16%, de la 14.4% la 15.2% și de la 15.9% la 16.5% la cei proveniți de la șes. La cei proveniți din mediul de deal, variațiile sunt între 14.1% - 14.7%, 14.2% - 14.9%. La cei proveniți din zona litoralului variațiile au fost între 13.7 % la 14.3%.

3.3. Repartiția tulburărilor depresive în funcție de numărul de zile, numărul de cazuri, durata medie de spitalizare (DMS) și costul unui episod depresiv între anii 2006 – 2010

În tabelul 25 a fost analizată relația din punct de vedere al managementului spitalicesc dintre costul unui episod, DMS și numărul de cazuri cu numărul de zile.

În funcție de numărul de zile începând cu anul 2006 și terminând cu 2010 se observă unele variații în sensul că cel mai mic număr de zile este în anul 2006 și cel mai mare număr este în 2009 (21586 zile în 2006 și 28226 zile în 2009). Între aceste valori se înscriu ceilalți ani, 2007, 2008 și 2010, cu valorile din tabel. În funcție de numărul de cazuri se observă o creștere de la 1222 în anul 2006 la 1577 în anul 2009, restul sunt valori intermediare cu diferențe apropiate. Luând în considerare DMS observăm că aceasta variază de la 16, 95 zile în anul 2010 la 18, 66 zile în anul 2006. Între aceste două valori se observă cifre apropiate pentru ceilalți ani. În sfârșit, referindu-ne la costul unui episod depresiv se constată a variație mai mare în corelație cu numărul de zile, numărul de cazuri și DMS și anume:

- cel mai ieftin cost al unui episod a fost în anul 2006 și anul 2007,
- urmează o creștere semnificativă pentru anii 2008, 2009 și față de acești ani o descreștere ne semnificativă în anul 2010 (949,25 RON),
- referitor la costul unui episod se observă între primii doi ani și următorii trei o creștere de peste 700 RON ceea ce denotă o creștere a costurilor legate de situația economică de criză din ultimii ani, începând cu 2008 și în prezent.

Pe numărul de zile între anii 2006 și 2010 se observă o creștere cu excepția anului 2010. În funcție de numărul de cazuri este în creștere în primii patru ani (2006-2009) de la 1200 la 1600 cazuri, cu o ușoară descendență în anul 2010, (1400 cazuri).

Durata medie de spitalizare este cuprinsă între 16, 95 și 18, 66 zile. Cea mai mică durată medie de spitalizare este înregistrată în anii 2010 și 2007, iar cea mai mare în anii 2006 și 2008.

La nivelul costului unui episod valorile mici sunt în primii doi ani, 2006 și 2007. În anii 2008 și 2009 se observă o creștere semnificativă, iar în anul 2010 valori apropiate acestora, în scădere.

Capitolul IV. Concluzii

1. Tulburarea depresivă în cadrul lotului studiat $N=352$ pacienți a fost de două ori mai frecventă la femei decât la bărbați (65,34%, față de 34,65%), media de vârstă pentru bărbați fiind de 44,03 ani, cu o dispersie de 71,27 și abatere standard de 8,44, iar pentru femei 37,77 ani, cu o dispersie de 71,46 și abatere standard de 8,45.
2. Analiza variabilelor care ar fi putut să influențeze evoluția depresiei sub tratament a scos în evidență faptul că numărul mare (peste 4 episoade) a fost apanajul femeilor (38,6%), iar mediul social de proveniență urban a fost predominant atât pentru femei cât și pentru bărbați (65,1% la femei și 65,8% la bărbați). În funcție de nivelul educațional la întreg lotul studiat pentru ambele sexe a fost predominant nivelul de pregătire cu studii medii (53,3% din totalul pacienților – 47,6% femei și 51,2% bărbați).
3. Repartiția lotului în funcție de mediul geografic de proveniență în funcție de altitudine a scos în evidență faptul că din întreg lotul, majoritatea pacienților și pacientelor proveneau din mediul șes-câmpie (total 67,3%), de la nivelul litoralului 17%, iar din mediul deal-munte 15,7%.
4. Distribuția valorilor medii în funcție de sex a intensității depresiei evaluată pe scala Hamilton a scos în evidență faptul că la nivelul zilei 0 pentru femei, scorul mediu HAM-D a fost de 16,0%, iar pentru bărbați de 15,79%, iar la nivelul zilei 21, 8,85 (reziduu fenomen 17,35) pentru femei, respectiv 9,68 pentru bărbați (reziduu fenomen 6,11). În scop operațional, întregul lot a fost divizat pentru omogenizarea rezultatelor în prelucrarea statistică pentru ambele sexe în două categorii, sub și peste 40 de ani, permițând o divizare a lotului în trei categorii în funcție de rezultatele terapeutice la ziua 21: eșec terapeutic, succes terapeutic incomplet, succes terapeutic total. Diferențele semnificative ($t=9,81$, $p<0,01$) sunt relevante ca și diferență între grupa cu succes terapeutic total și cea cu eșec terapeutic.
5. Analizând rezultatele în funcție de mediul geografic de proveniență, se remarcă o majoritate absolută (62%) a celor provenind din zona de șes-câmpie, indiferent de mediul urban sau rural, vârstă și sex a celor cu succes terapeutic total pentru sublotul peste 40 de ani, în timp ce pentru eșecul terapeutic și succesul terapeutic incomplet, majoritatea absolută (66%) a fost din rândul celor proveniți din zona de deal-munte.
6. La pacienții din sublotul sub 40 de ani, indiferent de sex, mediul geografic de proveniență nu s-a corelat semnificativ statistic cu succesul terapeutic total.
7. Principalele comorbidități somatice ce au influențat semnificativ evoluția depresiei ($p<0,05$) au fost pentru femei hipertensiunea arterială (17,39%), cardiopatia ischemică (16,96%), polineuropatia (11,30%), obezitatea (10,43%), diabetul zaharat tip II (9,13%), iar pentru bărbați hipertensiunea arterială (14,75%), cardiopatia ischemică (13,11%), diabetul zaharat tip II (11,48%), obezitatea (7,38%) și dislipidemia (dependența între afecțiunile somatice și sexul pacienților este semnificativă statistic). În analiza comorbidităților somatice surprinde numărul mare de neoplasme (7 pentru femei și 8 pentru bărbați) la care se asociază numărul egal de tumori cerebrale (5 pentru femei și 5 pentru bărbați).
8. Studiul afinității hemoglobinei față de oxigen în condițiile climatului subalpin pe un eșantion din lotul de studiu a scos în evidență o creștere a oxigenării hemoglobinei ce a variat de la 12,6% la 13,2% și, respectiv, 15,9% la 16,5% la pacienții proveniți de la șes, în timp ce pentru cei proveniți de la mediul deal—munte, cât și de la nivelul litoralului au fost mai puțin spectaculoase (14,1% până la 14,7% și, respectiv 13,7% până la 14,3%), indiferent de sex, conturând valoarea unui potențial indicator biologic al evoluției tulburării depresive în climat subalpin.
9. Tratamentul cu substanțe antidepressive din clasa ISRS în climatul subalpin poate ameliora semnificativ intensitatea depresiei. Rezultatele favorabile ale tratamentului în climatul subalpin pot fi augmentate și de ameliorarea calității perfuziei vasculare prin îmbunătățirea oxigenării hemoglobinei.

Bibliografie selectivă

1. Kaplan, Saddock – Manual de buzunar de psihiatrie clinică, Ediția a III-a, Editura Medicală, 2009.
2. West R. Depression. London: Office of Health Economics, pp. 1 – 40, 1992.
3. American Psychiatric Association [APA]. (2000). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) (4th ed.). Washington D.C.
4. Olsen LR, Mortensen EL, Bech P. Prevalence of Major Depression and Stress Indicators in the Danish General Population, *Acta Psychiatr. Scand.*, 2004 Feb;109(2):96-103.
5. Ayuso-Mateos JL, Vázquez-Barquero JL, Dowrick C et al. Depressive Disorders in Europe: Prevalence Figures from the ODIN Study. *British Journal of Psychiatry*, 2001, 179, 308–316.
6. Greenberg PE, Kessler RC, Birnbaum HG, Leong SA, Lowe SW, Berglund PA, Corey-Lisle PK. The Economic Burden of Depression in the United States: How Did It Change Between 1990 and 2000? *J. Clin. Psychiatry*, 64:12, 2003.
7. Davidson RJ, Pizzagalli D, Nitschke JB, Putnam K. Depression: Perspectives from Affective Neuroscience, *Annu. Rev. Psychol*, 2002,53:545–74
8. Enăchescu C. *Tratat de psihopatologie*, Editura Tehnică, București, 2005.
9. Carlezon Jr WA, Nestler EJ. Elevated Levels of GluR1 in the Midbrain: a Trigger for Sensitization to Drugs of Abuse? *Trends Neurosci.*, 2002, 25, 610-615.
10. Adveev D. *Depresia ca patima si ca boala*, Ed. Sophia si Cartea Ortodoxa, Bucuresti, 2005
11. Gheorghe MD, *Depresia, Orientari clinic-terapeutice*, Ed. Farmamedia, 2007, Tg. Mures
12. Gabos-Grecu I. *Depresie si boli psihosomatice*, Ed. University Press, Tg. Mures 2005
13. Marinescu D. *Tratamentul modern al schizofreniei si psihozelor afective*, ed. Aius, Craiova, 244-260, 1997
14. Udristoiu T., Marinescu D., Gheorghe MD., *Actualitati in terapia psiho-farmacologica*, Ed.Scorilo, Craiova, p 89-109, 2000
15. Marinescu D., Udristoiu I., *Evaluarea riscului suicidar in schizofrenie* *RJ Pshyhofarmacology BA 2010* p 95
16. Chirita V. Papari A., *Tratat de psihiatrie*, Ed. Fundatia Andrei Saguna, Constanta 2002
17. Enachescu C. *Tratat de psihanaliza si psihoterapie*, Ed. Polirom Ias 2003
18. Cornutiu G. , *Breviar de psihiatrie*, Ed. Imprimeriei Vest , Oradea 2003
19. Selaru M. Furtuma V. *Tulburarile dispozitiei afective*, Ed. Speranta Iasi p 221,2006
20. Cosman D. *Compediu de suicidologie*, Ed. Casa Cartii de stiinta Cluj 2006
21. Zohar J. *Fluvoxamina in tratamentul depresiei severe- Primary Care Psychiatry 2004* 115-119
22. Davit Taylor, C. Paton, R. Kerwin , *Ghid de terapeutica psihiatrica* , Ed. VII, ED. Med. 2005
23. Boisteanu P., Grigorescu A.M., *Prevenirea recaderilor in tulburările depresive*, *Revista Romanda de Sanatate Mintala* 2006, p. 18
24. Andrei S. *Stress, diabet si depresie*, *Revista de Psihofarmacologie*, 2006
25. Maj M. *Clinical depression understandable sadness : is differenceclear, and it is relevant to treatment deciziones ? J. of Psychopatplogy, Blog Archive*, p1-3, 2010
26. Toma N. *Risc factors for Suicide in Schizophrenya*, *R.J. Psyhofarmacology 2010*, p. 449
27. Panzaru C., Marinescu D. , *Cognitive functioning in depressed people treated with SSRI or TCA*, *R. J. Psyhofarmacology 2010*, p. 448
28. Podea D., Suciu R., Suciu A.C., Marinescu I. *The role of dopamine in depression* *R. J. Psyhofarmacology 2010*, p. 408
29. Booji W., Van der Does L., *Residual cognitive Impairments in Remitted Depressed Patients, Depres, anxiety,25,E-27E36-merens*, 2008
30. Neu P, Bajbou J M., Schilling A., Goderman F., Bermen R. M., Schlattman P. *Cognitive functinover the tratament depression in middle age patients : correlation with brain MRI signal hyperintensities*, *J.Psychiatr. Res.* , 39, 2005

31. Porter R.J. Gallagher P.,Thompson J.M., Young A.H. Neurocognitive impairment in drug free patients with major depressive disorder, Br. J. Psychiatry 82, 2003
32. Rogers MA, Kasa IK, Matsuo K., Fukuda R., Iwanami A., Nakagome K., Fukuda M., Nobumasa K. Exacutive and prefrontal disfunction unipolar depression : a review of neurophychological and imaging evidence, Neusci., 2004
33. Clec GE, Ruimy P, Verdeau-Palles J. A Double-Blind Comparison of Venlafaxine and Fluoxetina in patients hospitalized for major depression and melancholia. The velanfaxine French Inpatient Study Group, Int.Clin. Psychofarmacol.,9,1994
34. Ninan PT , Berger J., Symptomatic and syndromal anieity and depression, epreDs. Anxiety, 14 , 2001
35. Rothschild AJ.Challanges in the treatment of depression with psycolitic features, Biol. Psychiat. , 53, 2003
36. Rush A, Trivedi M, Carmody T. et. Al. Response in relation in baseline anxiety levels in major depressive disorder treated with sustained release of sertralina, Neuropsychopharmacol., 25, 2001
37. Montgomery SA , Kasper S. Severe depression and antidepressants.Focus on a pooled analysis of placebo-controlled studies on agmelatine, Int. Clin. Psychopharmacol., 2006
38. Rouillon F. Efficacy and tolerance profile of agomelatine and practical use in depressee, Eds patients. Int. Clin. Psychopharmacol., 2006
39. Montgomery S. The under- recognized of dopamine in the treatment of major depressive disorder, International Clinical PsychoHarmacology, Vol. 23, 2008
40. Robinson D. The role of dopamine and norepinephrine in depression, Primary Psychiatry, 2007
41. Akiskal HS. Temperament, personality and depression, in research in Mood Disorders, (eds. H. Hippus, C. N. Stefains), Hogrefe and Huber, Ben 1994
42. Nelson JC, Davis JM. DST studies in psychotic depression : a mataanalysis, Am. J. Psychiatry, 1997
43. Clinciu Al.Psihologie generala, Ed. Universitatii Transilvania, Brasov, 2001
44. Jude I. interactiunea educatie-afectivitate- motivatie, Ed. Omnia Uni S.A.S.T., Brasov, 2001
45. Zlate M. Psihologia la raspantia mileniilor Ed.Polirom Bucuresti, 2001
46. Schneider M. Morti imaginare, Ed. Art, 2010, Bucuresti
47. Dictionarul General al Literaturii Romane, Ed. Univers Enciclopedic, 2004, Bucuresti
48. Lazarescu M. Bazele psihopatogiei clinice, Ed. Academiei 2010
49. Nirestean A., Adriana Mihai Depresii rezistente la tratament actualitati clinic-terapeutice, Ed. Tg. Mures, 2003
50. Udristoiu T. , Marinescu D., Boisteanu P. Ghid therapeutic- Depresie majora, Ed. Medicala Universitara Craiova, p.45-54, 2001
51. Udristoiu T. , Marinescu D. ,Boisteanu P. Ghid therapeutic- Tulburare bipolar, Ed. Medicala Universitara Craiova, p.24-34, 2001
52. Marinescu D., Udristoiu T. Actualitati neurobiologice, mecanisme colinergice, consideratii psihofarmacologice si terapeutice, Aius, Col. Hipocrate, Craiova 2004
53. Tudose C., Tudose F. Pihiatrice in practica medicala, Ed. Infomedica, 2007
54. Nirestean A.(Coord.), Personalitatea normala si patologica, Tulburari anxioase si de dispozitie, Ed. Prisma, Targu Mures 2011
55. Chirita Roxana – Depresie si suicid, dimendiuni biologice si axiologice, Ed. Fundatia Andrei Saguna, 2002, Constanta
56. Lupascu Ş. – Universul Psihic, Ed. Institutul European Iasi, 2000
57. Tudose F., Catalina Tudose, Letitia Dobronici, - Tratat de Psihopatologie si psihiatrie pentru psihologi, Ed.Trei, Buc., 2011
58. Prelipceanu D., Mihailescu R, Teodorescu R. – Tratat Sanatate Mintala, Vol.I, Ed. Enciclopedica, Bucuresti, 2000 .