



Universitatea
Transilvania
din Brașov

ȘCOALA DOCTORALĂ INTERDISCIPLINARĂ

Facultatea de Medicină

Paula-Simina PETRIC

**Corelații clinico-paraclinice și de tratament în evoluția
pacienților cu schizofrenie**

**Clinical-paraclinical and treatment correlations in the
evolution of patients with schizophrenia**

REZUMAT

Conducător științific

Prof.dr. Petru Iulian IFTENI

BRAȘOV, 2024



Cuprins

	Pg. teză	Pg. rezumat
Lista tabelelor	6	
Lista figurilor	6	
Lista abrevierilor	8	5
REZUMAT	10	6
ABSTRACT	12	
CAPITOLUL 1 - SCHIZOFRENIA	16	8
1.1 PREZENTARE GENERALĂ	16	
1.2 DIAGNOSTIC	17	
1.3 PREVALENȚĂ ȘI INCIDENȚĂ	19	
1.4 ETIOLOGIE	20	
1.4.1 Factori genetici	21	
1.4.2 Factori biologici	21	
1.4.3 Teoria neurodezvoltării	22	
1.4.4 Factori sociali și de mediu	23	
1.4.5 Teoria infecțioasă	24	
1.5 EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC	25	
1.6 CONCLUZII	26	
CAPITOLUL 2 -EXPLORĂRILE IMAGISTICE ÎN SCHIZOFRENIE	27	9
2.1 INTRODUCERE	27	
2.2 EVOLUȚIA IMAGISTICII CEREBRALE ÎN SCHIZOFRENIE	29	9
2.3 MODIFICĂRI STRUCTURALE CEREBRALE ÎN SCHIZOFRENIE	31	9
2.4 IMAGISTICA CEREBRALĂ FUNCȚIONALĂ ÎN SCHIZOFRENIE	32	10
2.4.1 Tomografia cu emisie de pozitroni (PET) și tomografia cu emisie de fotoni individuali (SPECT	32	10
2.4.2 Explorări imagistice prin rezonanță magnetică funcțională	35	10
2.4.3 Sarcinile cognitive și studiile de activare în schizofrenie	36	11
2.5 VALOAREA PREDICTIVĂ A IMAGISTICII CEREBRALE ÎN SCHIZOFRENIE: BIOMARKERI, MODELE PREDICTIVE, INTERACȚIUNI GENETICE ȘI AMBIENTALE, ȘI TRASEE DE NEURODEZVOLTARE	37	
2.6 CONCLUZII	38	
CAPITOLUL 3 - COGNIȚIA ÎN SCHIZOFRENIE	39	11
3.1 INTRODUCERE	39	
3.2 DEFICITELE COGNITIVE ÎN SCHIZOFRENIE	40	11



3.3 ETIOLOGIA DEFICITELOR COGNITIVE ÎN SCHIZOFRENIE	42	
3.4 FIZIOPATOLOGIA DEFICITELOR COGNITIVE ÎN SCHIZOFRENIE	44	
3.4.1 Dopamina	44	
3.4.2 Acetilcolina	45	
3.4.3 Echilibrul excitatori/inhibitor	47	
3.5 METODE DE EVALUARE A COGNIȚIEI ÎN SCHIZOFRENIE	50	12
3.5.1 Testele neuropsihologice	50	12
3.5.2 Interviuri clinice	53	13
3.6. MANAGEMENTUL DEFICITELOR COGNITIVE ÎN SCHIZOFRENIE	54	
3.6.1 Tratamente existente	54	
3.6.2 Noile tratamente	55	
3.6.3 Direcții viitoare	56	
3.7. CONCLUZIE	57	
CAPITOLUL 4 – PARTEA PRACTICĂ	59	15
4.1 OBIECTIVE GENERALE	59	15
4.2 IPOTEZE GENERALE	59	15
4.3 METODOLOGIE GENERALĂ	60	16
4.4 STUDIUL 1. EXPLORAREA MODIFICĂRILOR STRUCTURALE CEREBRALE: O ANALIZĂ COMPARATIVĂ ÎNTRE PRIMUL EPISOD PSIHOTIC ȘI SCHIZOFRENIA CRONICĂ	61	16
4.4.1 Introducere	61	
4.4.2 Obiective	64	16
4.4.3 Ipoteză	64	16
4.4.4 Materiale și metode	64	16
4.4.5 Rezultate	74	17
4.4.6 Discuții	111	
4.4.7 Concluzie	114	24
4.5 STUDIUL 2. ASPECTE IMAGISTICE ÎN SCHIZOFRENIE: RELAȚIA CU ANTIPSIHOTICELE DE A DOUA GENERAȚIE ȘI HIPERPROLACTINEMIA	116	24
4.5.1 Introducere	116	
4.5.2 Obiective	118	24
4.5.3 Ipoteză	119	34
4.5.4 Materiale și metode	119	24
4.5.5 Rezultate	123	25
4.5.6 Discuții	131	



4.5.7 Concluzie	133	33
4.6 STUDIUL 3. EVALUAREA COGNITIVĂ LA PACIENȚII CU SCHIZOFRENIE TRATAȚI CU ANTIPSIHOTICE INJECTABILE CU ACȚIUNE PRELUNGITĂ VS. ANTIPSIHOTICE ORALE	135	33
4.6.1 Introducere	135	
4.6.2 Obiective	136	33
4.6.3 Ipoteză	136	34
4.6.4 Materiale și metode	137	34
4.6.5 Rezultate	149	34
4.6.6 Discuții	157	
4.6.7 Concluzii	159	48
CAPITOLUL 5 – DISCUȚII FINALE	160	
CAPITOLUL 6 – CONCLUZII FINALE. ORIGINALITATEA TEZEI. DISEMINAREA REZULTATELOR. DIRECȚII VIITOARE DE CERCETARE	166	39
6.1 CONCLUZII FINALE	166	39
6.2 ORIGINALITATEA TEZEI	168	41
6.3 DISEMINAREA REZULTATELOR	168	41
6.4 DIRECȚII VIITOARE DE CERCETARE	169	42
Bibliografie	170	43
ANEXE	197	46
ANEXA 1. LISTA LUCRĂRILOR PREZENTATE ÎN CADRUL CONFERINȚELOR	197	46
ANEXA 2. BATERIA DE TESTE BACS	194	
LISTA LUCRĂRILOR PUBLICATE	198	47
DECLARAȚIA DE AUTENTICITATE	223	



MULȚUMIRI

Realizarea acestei cercetări științifice și elaborarea prezentei lucrări nu ar fi fost posibilă fără sprijinul și îndrumarea unor persoane remarcabile, care m-au susținut pe întregul parcurs profesional și, în mod deosebit, pe durata studiilor doctorale.

D-lui Prof. Dr. Petru Iulian Ifteni (îndrumător științific),

Îmi exprim profunda recunoștință și profund respect pentru ghidarea atentă, sprijinul constant și încurajările neprețuite de-a lungul întregului proces de cercetare. Fără îndrumarea de excepție și răbdarea domnului profesor, această teză nu ar fi fost posibilă.

Comisiei de îndrumare științifică,

Adresez sincere mulțumiri membrilor comisiei de îndrumare, doamnei Prof. Dr. Lorena Dima, doamnei Prof. Dr. Alina Pascu și doamnei Conf. Dr. Andrea Neculau, domnului Conf. Dr. Valentin Matei, pentru feedback-ul valoros, sugestiile constructive și susținerea lor continuă, care au contribuit semnificativ la perfecționarea acestei lucrări.

Mulțumesc familiei mele, părinților mei, pentru dragostea, sacrificiile și susținerea lor necondiționată, și soțului meu, pentru înțelegerea, răbdarea și încurajările constante. Dedic această lucrare bunicii mele, care și-ar fi dorit foarte mult să fie alături de mine la încheierea și susținerea acestei teze.

De asemenea, doresc să mulțumesc colegilor și prietenilor care m-au încurajat și sprijinit de-a lungul anilor.



Lista abrevierilor

BACS - Brief Assessment of Cognition in Schizofrenia

CBD – Cannabidiol

CI – interval de confidență

CONTROL - grup de control

CT - Tomografia computerizată

E - excitatori

E/I – echilibru excitatori/inhibitori

FGA – antipsihotice de prima generație

fMRI - Rezonanță magnetică funcțională

fMRS – Spectroscopie de rezonanță magnetică funcțională

GABA - Acidul gamma-aminobutiric

I - inhibitori

IQ – coeficient de inteligență

LAI - antipsihotice injectabile cu acțiune prelungită

LAI-AP – Lot de pacienți tratați cu antipsihotice injectabile cu acțiune prelungită

MATRICES - grupul de Măsurare și Tratament pentru Îmbunătățirea Cogniției în Schizofrenie

MCCB – Matrics Consensus Cognitive Battery

MRS - Spectroscopia de rezonanță magnetică

NIMH - Institutul Național de Sănătate Mintală

NMDA - N-metil-D-aspartat

OAP – Lot de pacienți tratați cu antipsihotice orale

PET - Tomografia cu Emisie de Pozitroni

SCH – lot de pacienți cu diagnosticul de Schizofrenie

SGA – antipsihotice de a doua generație

SPECT - Tomografie cu emisie de fotoni individuali

TAAR1 - Agoniștii receptorului 1 asociat cu amina Trace

PES – lot de pacienți aflați la primul episod de schizofrenie

VIP - peptida intestinală vasoactivă



REZUMAT

Introducere: Imagistica cerebrală reprezintă un instrument esențial în evaluarea pacienților cu schizofrenie, oferind o perspectivă detaliată asupra modificărilor morfologice și funcționale ale creierului asociate cu această afecțiune. Modificările cerebrale pot dezvălui mecanismele fiziopatologice ale bolii, contribuind la dezvoltarea unor terapii țintite. Analiza riguroasă a efectelor secundare ale antipsihoticelor ajută la echilibrarea beneficiilor și riscurilor tratamentului, promovând regimuri de tratament mai sigure și mai bine tolerate. În plus, evaluarea deficitelor cognitive, frecvent întâlnite în schizofrenie, este foarte importantă pentru îmbunătățirea funcționării zilnice și a integrării sociale a pacienților.

Obiective: Această teză își propune să investigheze modificările structurale cerebrale la indivizii diagnosticați cu schizofrenie. Obiectivul principal este de a evidenția tiparele și amploarea acestor modificări, utilizând tehnici de neuroimagică. Obiectivele secundare cuprind urmărirea longitudinală a modificărilor structurale de la debutul bolii, evaluarea modificărilor cerebrale în corelație cu vârsta, tipul de tratament și rezultatele obținute la investigațiile paraclinice cu scopul de a exclude tumorile cerebrale, inclusiv prolactinoamele la pacienții cu niveluri ridicate ale prolactinei. În plus, s-a efectuat o evaluare comparativă a funcției cognitive între pacienții tratați cu antipsihotice atipice orale și cei în tratament cu antipsihotice atipice injectabile cu acțiune prelungită.

Materiale și metode: Cercetarea constituită din trei studii, a primit aprobarea Comisiei de Etică a Spitalului Clinic de Psihiatrie și Neurologie din Brașov (Aviz nr.6/18.12.2018). Baza de date a fost creată utilizând software-ul Microsoft Excel 2021, iar analiza statistică s-a efectuat cu ajutorul software-urilor SPSS versiunea 20.00 și MedCalc. Pentru toate analizele, s-a ales un prag de semnificație statistică α de 0.05, cu un interval de confidență (CI) de 95%. Metodele de analiză statistică au inclus elemente de statistică descriptivă. Studiul I, *Explorarea modificărilor structurale cerebrale: o analiză comparativă între primul episod de schizofrenie și schizofrenia cronică* a fost un studiu prospectiv efectuat pe 150 de pacienți efectuat pe o perioadă de 36 de luni. Studiul II, *Aspecte imagistice în schizofrenie: Relația cu antipsihoticele de a doua generație și hiperprolactinemia* a fost un studiu cross-sectional, realizat pe 152 de pacienți pe o perioadă de 51 de luni. Studiul III, *Evaluarea cognitivă la pacienții cu schizofrenie tratați cu antipsihotice injectabile cu acțiune prelungită vs. antipsihotice orale* a fost un studiu transversal ce a inclus 100 pacienți, realizat pe o perioadă de 24 de luni.

Rezultate: Studiul I a comparat investigațiile neuroimagistice între trei grupuri distincte: 51 de pacienți aflați la primul episod de schizofrenie, 49 de pacienți diagnosticați cu schizofrenie de peste cinci ani și un grup de control alcătuit din 50 de indivizi fără diagnostic de schizofrenie sau alte



tulburări psihotice. Analiza imagistică cerebrală a evidențiat diferențe semnificative între aceste grupuri. Pacienții cu schizofrenie cronică au prezentat o lărgire semnificativă a ventriculilor frontali și laterali în comparație cu pacienții aflați la primul episod de schizofrenie, care, la rândul lor, au prezentat o lărgire ventriculară mai mare decât grupul de control. În ceea ce privește densitatea lobului frontal, aceasta a fost cea mai mare la pacienții cu schizofrenie cronică, urmată de cei aflați la primul episod de schizofrenie, cu cele mai scăzute densități observate în grupul de control.

Studiul II a inclus un eșantion de 152 de pacienți diagnosticați cu schizofrenie, toți fiind stabiliți sub tratament cu un singur antipsihotic atipic. Evaluările au cuprins scanări cerebrale CT, măsurători ale nivelului de prolactină și monitorizarea efectelor secundare ale tratamentului. Deși peste jumătate dintre pacienții studiați prezentau niveluri anormale de prolactină, scanările CT nu au indicat prezența prolactinoamelor sau a tumorilor cerebrale. Aceste rezultate sugerează că hiperprolactinemia observată a fost probabil indusă de tratamentul antipsihotic. Cele mai frecvente efecte adverse observate legate de tratamentul antipsihotic au fost creșterea în greutate, tremorul și amețea.

Studiul III a inclus 50 de pacienți diagnosticați cu schizofrenie, tratați cu antipsihotice injectabile cu acțiune prelungită, și 50 de pacienți diagnosticați cu schizofrenie tratați cu antipsihotice orale. Pacienții au fost evaluați cognitiv utilizând versiunea „A” a variantei în limba română a Scalei de Evaluare a Cognitionii în Schizofrenie (BACS) și Matricele Progresive ale lui Raven (RPM). S-a observat un coeficient de inteligență mai mare în rândul pacienților tratați cu antipsihotice injectabile cu acțiune prelungită, iar aceștia au obținut performanțe superioare în toate evaluările BACS. Analiza statistică regresivă nu a evidențiat variații semnificative în scorurile coeficientului de inteligență; totuși, discrepanțele semnificative în scorurile BACS au favorizat tratamentul cu antipsihotice injectabile cu acțiune prelungită pentru rezultate cognitive mai bune.

Concluzii: Această cercetare a utilizat tehnici de neuroimagistică și evaluări cognitive pentru a investiga modificările cerebrale și efectele tratamentelor antipsihotice la pacienții cu schizofrenie. Analiza a evidențiat diferențe semnificative în morfologia cerebrală între pacienții cu schizofrenie, cei aflați la primul episod de schizofrenie și subiecții sănătoși, subliniind lărgirea ventriculilor frontali și laterali și densitatea crescută a lobului frontal la pacienții cu schizofrenie. Hiperprolactinemia a fost identificată ca fiind probabil indusă de antipsihoticele atipice, fără a detecta prolactinoame sau alte tumori cerebrale. Pacienții tratați cu antipsihotice injectabile cu acțiune prelungită au obținut performanțe cognitive superioare în comparație cu cei tratați cu antipsihotice orale. Aceste constatări sugerează că antipsihoticele injectabile cu acțiune prelungită ar putea ajuta la conservarea funcției cognitive, evidențiind importanța evaluării atente a opțiunilor terapeutice pentru a optimiza funcționarea zilnică și integrarea socială a pacienților cu schizofrenie.

INTRODUCERE. MOTIVAȚIA ALEGERII TEMEI

Explorările neuroimagistice în schizofrenie prezintă un domeniu în continuă expansiune, care urmărește să descifreze mecanismele neuronale complexe ale acestei tulburări mentale severe. Schizofrenia, caracterizată prin simptome precum halucinații, idei delirante și deficite cognitive, prezintă provocări semnificative pentru diagnosticare și tratament. Tehnicile de neuroimagică, inclusiv tomografia computerizată, imagistica prin rezonanță magnetică, tomografia cu emisie de pozitroni și imagistica prin rezonanță magnetică funcțională, au devenit esențiale pentru înțelegerea anomaliilor structurale și funcționale ale creierului, care sunt frecvent asociate cu schizofrenia (Keshavan et al., 2020). CT-ul a fost printre primele tehnici utilizate, dezvăluind anomalii precum lărgirea ventriculară și reducerea volumului cortical, fiind de mare importanță în managementul pacienților cu schizofrenie (Reveley, 1985). Prin integrarea datelor de neuroimagică cu informații genetice, clinice și cognitive, se fac progrese în identificarea biomarkerilor pentru diagnosticarea precoce, prezicerea evoluției bolii și dezvoltarea intervențiilor țintite.

Deficitele cognitive sunt o caracteristică centrală a schizofreniei și afectează semnificativ calitatea vieții și funcționarea zilnică a persoanelor cu această tulburare. Aceste deficite pot apărea în diferite domenii cognitive, inclusiv atenția, memoria de lucru, funcția executivă, învățarea și memoria, viteza de procesare și abilitatea de a procesa informațiile sociale. Deficitele cognitive sunt adesea prezente încă din stadiile incipiente ale bolii și pot persista chiar și atunci când simptomele psihotice sunt gestionate eficient prin medicație (Gebreegziabhere et al., 2022). Tratamentul antipsihotic este esențial pentru gestionarea simptomelor schizofreniei. În managementul pacienților cu schizofrenie aflați în tratament cu antipsihotice orale lipsa complianței este adesea o provocare. Non-complianța la tratament poate duce la recăderi care sunt asociate cu o deteriorare progresivă a funcției cognitive. Tratamentul cu antipsihotice injectabile cu acțiune îndelungată asigură o administrare consistentă a medicației, reducând astfel riscul de non-aderență și de recăderi. Prin menținerea unei stabilități a simptomatologiei și prevenirea recăderilor, tratamentul cu antipsihotice injectabile cu acțiune îndelungată contribuie la protejarea funcției cognitive. Stabilitatea simptomatică pe termen lung facilitează menținerea funcțiilor cognitive la un nivel mai înalt, permițând pacienților să funcționeze eficient în viața de zi cu zi și să participe activ la activitățile sociale și profesionale (Correll et al., 2016).

Alegerea temei acestei teze este ancorată în potențialul evaluărilor neuroimagistice de a construi o punte între simptomele clinice și mecanismele neurobiologice subiacente în schizofrenie. Prin analiza rezultatelor neuroimagistice și a evaluărilor cuprinzătoare ale funcției cognitive, această cercetare își propune să contribuie la înțelegerea bolii și să îmbunătățească evoluția pe termen lung a pacienților. Teza se va concentra pe identificarea modificărilor structurale cerebrale la pacienții cu schizofrenie, modificări ce sunt prezente încă de la primul episod de schizofrenie și pe analiza acestora pe măsură ce boala progresează. De asemenea, va investiga prevalența prolactinoamelor și a tumorilor cerebrale la pacienții cu schizofrenie tratați cu antipsihotice atipice, legătura acestora cu hiperprolactinemia și modul



în care tipul de tratament antipsihotic administrat poate influența evoluția funcției cognitive a pacienților. Abordarea acestor aspecte va contribui la o mai bună înțelegere a schizofreniei și va deschide calea pentru inovații în diagnosticare precoce și tratamentul pacienților.

CAPITOLUL 2 -EXPLORĂRILE IMAGISTICE ÎN SCHIZOFRENIE

2.2 EVOLUȚIA IMAGISTICII CEREBRALE ÎN SCHIZOFRENIE

Evoluția tehnicilor de neuroimagistică în cercetarea schizofreniei a fost semnificativă, trecând de la tomografia computerizată, care oferea înțelegeri limitate asupra modificărilor anatomice ale creierului, la imagistica prin rezonanță magnetică (MRI), care permite vizualizarea unor schimbări subtile în structura creierului. MRI a revelat modificări mai complexe, cum ar fi alterările în anumite regiuni ale creierului și variațiile în volumul substanței cenușii și grosimea corticală, oferind o înțelegere mai profundă a schizofreniei (van den Heuvel et al., 2019).

Apariția tehnicilor de imagistică funcțională, cum ar fi tomografia de emisie de pozitroni și tomografia computerizată de emisie de fotoni, a revoluționat cercetarea funcției creierului în schizofrenie. Aceste metode permit explorarea fluxului sanguin cerebral, a metabolismului și a legării receptorilor, oferind informații despre substraturile neurochimice și funcționale ale tulburării. Dezvoltarea imagisticii funcționale prin rezonanță magnetică (fMRI) a consolidat și mai mult acest domeniu, permițând investigarea activării neuronale și a modelelor de conectivitate în timpul sarcinilor cognitive, dezvăluind perturbări intricate în rețelele cerebrale asociate cu schizofrenia (Wong et al., 2018).

În România, tomografia computerizată (CT) și imagistica prin rezonanță magnetică sunt cele mai folosite instrumente de imagistică, fiecare având avantaje și dezavantaje distincte. CT-ul este rapid și mai accesibil, fiind util în urgențe și pentru pacienții care nu pot rămâne nemișcați, însă utilizează radiații ionizante și are o rezoluție inferioară pentru țesuturile moi. În contrast, RMN-ul, care nu implică radiații ionizante, este mai sigur pentru investigații repetate și oferă o rezoluție superioară pentru evaluarea detaliată a structurii cerebrale. Totuși, RMN-ul are proceduri mai lungi, este mai costisitor și nu este potrivit pentru pacienții cu implanturi metalice sau stimulatori cardiaci (Lewis, 1990; Okubo et al., 2001).

2.3 MODIFICĂRI STRUCTURALE CEREBRALE ÎN SCHIZOFRENIE

În cercetarea schizofreniei, explorările neuroimagistice structurale au devenit esențiale pentru identificarea anomaliilor structurale ale creierului. Metodele de neuroimagistică structurală, în special imagistica prin rezonanță magnetică și tomografia computerizată, oferă perspective detaliate asupra arhitecturii creierului la persoanele cu schizofrenie. Aceste tehnici permit cuantificarea modificărilor



structurale, inclusiv ale volumului substanței cenușii, grosimii corticale, mărirea ventriculilor și integrității substanței albe. Analiza acestor modificări a furnizat informații valoroase despre modificările neuroanatomice la pacienții cu schizofrenie, contribuind la o înțelegere mai profundă a acestei afecțiuni.

Anomaliile substanței cenușii, precum deficitul de volum și subțierea corticală, sunt observabile atât înainte, cât și după debutul psihozei și sunt asociate cu deficite neuropsihologice și pierderea neuropilului post-mortem. Aceste anomalii depășesc atrofia normală legată de vârstă, cu o pierdere accelerată de volum a substanței cenușii la persoanele cu schizofrenie până la vârsta mijlocie, urmată de un platou după vârsta de 50 de ani. Cea mai semnificativă pierdere de substanță cenușie se regăsește în cortexul prefrontal medial, hipocamp și talamus. De asemenea, integritatea substanței albe se deteriorează progresiv cu vârsta, legându-se de deficite cognitive de bază în schizofrenie și alte afecțiuni degenerative. Studiile au arătat scăderi semnificative ale anizotropiei fracționale la pacienții cu schizofrenie, evidențiind modele de neurodezvoltare și îmbătrânire accelerată. Utilizarea tehnologiilor de învățare automată a permis estimarea „vârstei creierului substanței albe”, relevând diferențe semnificative între vârsta cronologică și cea cerebrală la pacienții cu schizofrenie, corelate cu funcții cognitive precum memoria de lucru și viteza de procesare (Cropley et al., 2017; Dietsche et al., 2017; Wang et al., 2021).

2.4 IMAGISTICA CEREBRALĂ FUNCȚIONALĂ ÎN SCHIZOFRENIE

2.4.1 Explorări imagistice PET și SPECT

Imagistica PET și SPECT permit vizualizarea activității cerebrale și a proceselor neurochimice prin substanțe radioactive. PET oferă perspective asupra funcțiilor neurotransmițătorilor și legăturilor acestora cu schizofrenia, iar SPECT se concentrează pe perfuzia cerebrală și activitatea neuroreceptorilor, oferind informații despre mecanismele neurobiologice ale tulburării (Cumming et al., 2021).

Studiile PET și SPECT au evidențiat abateri în legarea receptorilor de dopamină, în special D2, și sinteza crescută a dopaminei în striat, susținând ipoteza dopaminergică a schizofreniei. Aceste tehnici au investigat și alte sisteme neurotransmițătoare, precum sistemul serotoninergic, identificând modificări la nivelul receptorilor 5-HT_{2A}, sugerând implicarea serotoninei în schizofrenie (Howes et al., 2009; Takano, 2018).

2.4.2 Explorări imagistice prin rezonanță magnetică funcțională

Imagistica prin fMRI și studiile de tip „steady state” oferă perspective asupra activității și conectivității creierului în absența sarcinilor specifice. Aceste metode furnizează informații despre organizarea și dinamica rețelelor cerebrale, elucidând bazele neurobiologice ale tulburării.



fMRI în timpul sarcinilor cognitive relevă modele alterate de activare cerebrală în schizofrenie, evidențiind anomalii în regiunile implicate în memorie, atenție și reglare emoțională. Studiile de tip „steady state” arată perturbări în conectivitatea funcțională a rețelelor implicate în funcțiile cognitive superioare, precum rețeaua modului implicit și rețeaua semnificației, subliniind deficitul în organizarea funcțională a creierului chiar și în absența sarcinilor (Algumaei et al., 2022; Picó-Pérez et al., 2022).

2.4.3 Sarcinile cognitive și studiile de activare în schizofrenie

Sarcinile cognitive și studiile de activare fMRI în schizofrenie permit observarea activității cerebrale în timp ce indivizii desfășoară diverse sarcini cognitive, ajutând la identificarea corelațiilor neuronale ale deficiențelor cognitive. Cercetătorii utilizează sarcini precum memoria de lucru, atenția și recunoașterea emoțiilor pentru a evalua funcțiile cognitive afectate în schizofrenie, relevând anomalii în regiunile cerebrale responsabile de aceste funcții (Cruz-Martinez et al., 2022).

Studiile fMRI de activare la persoanele cu schizofrenie arată modele alterate de activare cerebrală, indicând perturbări în rețelele implicate în funcțiile cognitive, precum memoria de lucru, unde se observă activare aberantă în regiunile prefrontale și parietale (Picó-Pérez et al., 2022). Aceste studii contribuie la înțelegerea mecanismelor neuronale din spatele deficiențelor cognitive în schizofrenie, oferind informații valoroase despre activitatea cerebrală alterată și conectivitatea funcțională.

CAPITOLUL 3 - COGNIȚIA ÎN SCHIZOFRENIE

3.2 DEFICITELE COGNITIVE ÎN SCHIZOFRENIE

Deficitele cognitive în schizofrenie sunt distincte de simptomele pozitive și negative ale bolii. Analizele factoriale ale Scalei PANSS au identificat un model cu cinci factori (pozitiv, negativ, dezorganizat, entuziasmat și deprimat), care capturează mai precis complexitatea simptomelor în comparație cu gruparea tradițională în simptome pozitive, negative și generale (Wallwork et al., 2012). În acest context, factorul de dezorganizare, care include dificultăți în gândirea abstractă și atenție redusă, se corelează puternic cu deficiențele cognitive, deși nu explică în întregime aceste aspecte (Rodriguez-Jimenez et al., 2013). De asemenea, deficitele în cogniția socială sunt clar separate de cele cinci dimensiuni PANSS și au un impact semnificativ asupra funcționării sociale și cotidiene a individului (Fett et al., 2011).

Întrebarea dacă deficitele cognitive în schizofrenie sunt generalizate sau specifice unor domenii particulare rămâne în dezbatere. Pacienții cu schizofrenie prezintă adesea o deteriorare generalizată a performanțelor cognitive, cu viteza de procesare fiind cel mai adesea afectată (August et al., 2012;



Fatouros-Bergman et al., 2014). Studiile au identificat șapte domenii cognitive distincte, inclusiv atenția, memoria de lucru, învățarea verbală și vizuală, raționamentul și cogniția socială, care sunt afectate în diverse grade în rândul acestor pacienți (Burton et al., 2013). Cu toate acestea, incertitudinile privind specificitatea acestor deficiențe sunt întărite de preocupări legate de efectele tratamentelor medicamentoase și de limitele actuale ale testelor cognitive disponibile (Harvey, 2019).

Variabilitatea funcționării cognitive între indivizii cu schizofrenie este semnificativă, cu analize de cluster care arată o diversitate în performanțele cognitive similară cu cea observată în populația generală. Aceste constatări sugerează că există modele variate de deficiențe cognitive în rândul pacienților, reflectând variații individuale în abilitățile cognitive premorbidă și în evoluția bolii (Shin et al., 2013). Este evident că înțelegerea acestei variabilități și impactul lor asupra funcționării zilnice și sociale este importantă pentru gestionarea și tratamentul eficient al schizofreniei.

3.5 METODE DE EVALUARE A COGNIȚIEI ÎN SCHIZOFRENIE

Evaluarea cogniției la persoanele cu schizofrenie este un aspect important al înțelegerii și abordării provocărilor asociate cu această tulburare de sănătate mintală. Deficiența cognitivă a apărut ca o țintă semnificativă de tratament, recunoscând impactul său profund asupra funcționării zilnice, a calității vieții și a bunăstării generale la persoanele afectate. Evaluarea funcției cognitive în schizofrenie implică o gamă diversă de metode, inclusiv testare neuropsihologică, interviuri clinice, tehnici de imagistică cerebrală și tehnologii inovatoare. Această abordare multidimensională este esențială pentru a surprinde natura complexă a deficitelor cognitive în schizofrenie și pentru a facilita intervențiile direcționate care vizează îmbunătățirea rezultatelor cognitive. În acest context, integrarea instrumentelor de evaluare de ultimă oră nu numai că îmbunătățește înțelegerea fundamentelor neurobiologice ale deficiențelor cognitive, dar deschide și calea pentru dezvoltarea de tratamente eficiente.

3.5.1 Testele neuropsihologice

Testarea neuropsihologică joacă un rol important în evaluarea funcției cognitive la persoanele cu schizofrenie, oferind o imagine detaliată a diverselor deficiențe cognitive asociate cu această tulburare. Aceste teste sunt concepute meticulos pentru a explora multiple domenii ale cogniției care pot afecta semnificativ funcționarea zilnică și calitatea vieții individului afectat. Ele permit evaluarea atât a deficiențelor cognitive generale, cât și a profilurilor individuale de abilități și deficite cognitive, facilitând astfel personalizarea intervențiilor terapeutice și ajustarea tratamentului în funcție de nevoile specifice ale pacientului.



MATRICES Consensus Cognitive Battery (MCCB) reprezintă un punct de referință în evaluarea funcției cognitive în schizofrenie. Dezvoltată de Institutul Național de Sănătate Mintală (NIMH) în colaborare cu experți din domeniul schizofreniei, această baterie cuprinzătoare de teste standardizate a fost concepută pentru a măsura zece domenii cognitive esențiale pentru evaluarea acestei tulburări. MCCB nu doar că oferă o evaluare detaliată a performanței cognitive în domenii precum viteza de procesare, atenția și memoria, dar permite și generarea unor profile cognitive individualizate, esențiale pentru adaptarea tratamentului și intervențiilor terapeutice specifice nevoilor fiecărui pacient (Nuechterlein et al., 2008).

Bateria Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) completează pe MCCB prin concentrarea sa pe evaluarea rapidă și eficientă a funcției cognitive în diverse domenii-cheie. Dezvoltată pentru a fi utilizată în medii clinice aglomerate, BACS include teste care evaluează memoria verbală, memoria de lucru, fluența verbală, funcția motorie și funcțiile executive, printre altele. Acest instrument este adaptabil la diverse contexte culturale și lingvistice, fiind tradus și validat în mai multe limbi pentru a asigura aplicabilitatea sa globală. Utilizarea sa extensivă în practica clinică și cercetare a consolidat statutul său ca un instrument de evaluare cognitivă fiabil și eficient în schizofrenie, sprijinind diagnosticarea precisă și monitorizarea evoluției pacienților în timp (Keefe et al., 2004).

Împreună, MCCB și BACS reprezintă două instrumente-cheie în arsenalul de evaluare a funcției cognitive în schizofrenie. Aceste baterii de teste au redefinit standardele de evaluare, facilitând o evaluare mai precisă și comparabilă a deficiențelor cognitive la nivel global. Utilizarea lor continuă în cercetare și practică clinică nu doar că contribuie la înțelegerea mai profundă a tulburării, dar și la dezvoltarea de noi strategii terapeutice menite să îmbunătățească funcționarea cognitivă și, implicit, calitatea vieții persoanelor afectate de schizofrenie.

3.5.2 Interviu clinic

Interviurile clinice pentru evaluarea cognitivă în schizofrenie reprezintă o metodă interactivă și flexibilă prin care clinicienii evaluează diverse aspecte ale funcționării cognitive ale pacienților. Spre deosebire de testele neuropsihologice standardizate, interviurile permit explorarea mai profundă a abilităților cognitive într-un cadru de conversație structurat sau semi-structurat. Aceste interviuri pot acoperi o gamă largă de domenii cognitive, inclusiv atenția, memoria, limbajul, rezolvarea problemelor și funcțiile executive. Structura lor permite clinicienților să adapteze întrebările și sarcinile în funcție de răspunsurile individuale, oferind o perspectivă calitativă valoroasă asupra capacităților cognitive și a dificultăților întâmpinate de pacient.

Interviurile clinice pot include evaluarea atenției și concentrării prin observarea modului în care individul menține atenția pe durata interviului. Evaluarea memoriei poate implica sarcini care testează



capacitatea de a-și aminti informații recente sau evenimente din trecut. De asemenea, clinicienii explorează abilitățile de înțelegere și exprimare a limbajului pentru a evalua coerența și fluența discursului. Evaluarea funcțiilor executive poate include discuții despre planificare, organizare și capacitatea de a rezolva probleme, oferind o imagine detaliată a modului în care individul gestionează sarcini complexe. Prin abordarea lor holistică și adaptabilă, interviurile clinice completează testele neuropsihologice standardizate, furnizând o evaluare comprehensivă a funcționării cognitive în schizofrenie și orientând strategiile de intervenție personalizate (Bucci et al., 2023).



CAPITOLUL 4 – PARTEA PRACTICĂ

4.1 OBIECTIVE GENERALE

Obiectivele tezei de doctorat intitulată *“Corelații clinico-paraclinice și de tratament în evoluția pacienților cu schizofrenie”* au constat în identificarea și corelarea modificărilor structurale cerebrale cu tratamentul și evoluția pacienților cu schizofrenie.

Primul obiectiv a fost identificarea modificărilor cerebrale la pacienții aflați la primul episod de schizofrenie. Am dorit ca toate tipurile de modificări analizate să fie comparate cu rezultatele obținute prin imagistica cerebrală la bolnavii cu o durată a bolii confirmată de cel puțin 5 ani precum și cu imaginile CT obținute de la persoanele fără psihoză și tratament antipsihotic. Toate aceste modificări supozate a fi prezente pot să reprezinte un factor de prognostic nefavorabil cu un impact semnificativ asupra răspunsului terapeutic și a nivelului de funcționare individuală.

Al doilea obiectiv a fost evaluarea modificărilor cerebrale în corelație cu vârsta, tipul de tratament și rezultatele obținute la investigațiile paraclinice. Scopul a fost de exclude tumorile cerebrale, inclusiv prolactinoamele la pacienții cu niveluri ridicate ale prolactinei.

Al treilea obiectiv a fost evaluarea cognitivă la pacienții cu schizofrenie aflați în tratament antipsihotic fie cu antipsihotice orale fie cu antipsihotice de tip LAI. Studiile anterioare au aratat rezultate diferite în funcție de tipul de tratament (FGA sau SGA), nivelul QI, vârsta, etc. Pentru a obține rezultate cât mai corecte am selectat doar pacienți cu schizofrenie stabiliți pe tratament antipsihotic.

4.2 IPOTEZE GENERALE

Pentru desfasurarea cercetării am luat în calcul următoarele ipoteze:

Ipoteza 1. Există pacienți care prezintă modificări structurale cerebrale încă de la primul episod de schizofrenie.

Ipoteza 2. Nu există tumori cerebrale care să justifice manifestările neurologice iar hiperprolactinemia este dată de tratamentul antipsihotic și nu de prolactinoame.

Ipoteza 3. Tratamentul cu antipsihotice de tip LAI ar putea să determine un nivel mai ridicat de neuroprotecție și consecutiv un nivel mai bun al performanței cognitive comparativ cu antipsihoticele orale.



4.3 METODOLOGIE GENERALĂ

Cercetarea efectuată în această teză a fost de natură non-intervențională. Toți participanții la cele trei studii au fost diagnosticați cu schizofrenie conform criteriilor DSM-5. Toate persoanele implicate în această investigație aveau vârsta de 18 ani și peste, dar nu depășeau 45 de ani; toți au fost internați voluntar și au semnat consimțământul informat la internare. Au fost stabilite criterii clare de includere și excludere pentru fiecare studiu, respectate de toți participanții. Toate etapele cercetării din cadrul tezei au fost aprobate de Comisia de Etică a Spitalului Clinic de Psihiatrie și Neurologie Brașov (Aviz Nr. 6/18.12.2018). În ceea ce privește evaluarea semnificației statistice, s-au folosit teste T, testul F sau testul Chi pătrat în funcție de situație. Analiza rezultatelor a fost efectuată folosind software-ul SPSS versiunea 20.00. Raportul de cote ajustat (AOR) a fost calculat cu un interval de încredere de 95% folosind metoda testului t. Regresia logistică multivariabilă a fost implementată acolo unde a fost necesar pentru a evidenția asocieri semnificative. Valorile p sub 0,05 au fost considerate semnificative statistic.

4.4 STUDIUL 1. EXPLORAREA MODIFICĂRILOR STRUCTURALE CEREBRALE: O ANALIZĂ COMPARATIVĂ ÎNTRE PRIMUL EPISOD DE SCHIZOFRENIE ȘI SCHIZOFRENIA CRONICĂ

4.4.2 Obiective

Obiectivul acestui studiu este de a evidenția prezența modificărilor structurale ale creierului la primul episod de schizofrenie prin investigații imagistice și de a le compara cu modificările structurale care apar după mai mult de 5 ani de boală.

4.4.4 Ipoteză

Există pacienți care prezintă modificări structurale cerebrale încă de la primul episod de schizofrenie.

4.4.5 Materiale și metode

4.4.5.1 Design-ul studiului

Acest studiu este un studiu prospectiv efectuat pe 100 de pacienți și un grup control de 50 de subiecți. Perioada de înrolare a fost de la 1 ianuarie 2019 până la 31 decembrie 2021 la Spitalul Clinic de Psihiatrie și Neurologie din Brașov, unitate medicală dotată cu 160 de paturi pentru pacienți acuti și 315 paturi pentru internări psihiatrice de lungă durată.



4.4.5.9 Analiza statistică

Analiza statistică a fost cuprinzătoare și a folosit diverse teste pentru a evalua riguros datele studiului. Testul F, aplicat pentru a evalua egalitatea varianțelor între diferite grupuri, a servit ca o explorare inițială a variabilității. Ulterior, testele t pentru eșantioane independente au fost folosite pentru comparații între două grupuri, oferind perspective valoroase asupra contrastelor specifice din cadrul datelor. Pentru analizele care implică trei sau mai multe grupuri, a fost utilizată analiza varianței (ANOVA), permițând examinarea diferențelor medii. Când rezultatele ANOVA au indicat semnificație, au fost efectuate teste post-hoc pentru a identifica variațiile specifice ale grupului. Toate testele statistice au fost executate la un nivel de semnificație predeterminat de 0,05. Software-ul statistic SPSS versiunea 20.00 a facilitat execuția acestor analize, oferind o bază solidă pentru interpretarea diferențelor și relațiilor observate în setul de date și asigurând fiabilitatea rezultatelor studiului.

4.4.6 Rezultate

Din cei 160 de pacienți identificați ca fiind eligibili pentru studiu după aplicarea criteriilor de includere și excludere, 60 de pacienți au fost eliminați. Cei 100 de pacienți rămași au fost împărțiți în două grupuri: grupul FES, care a inclus 51 de pacienți care erau la primul episod de schizofrenie și grupul SCH, format din 49 de pacienți cu schizofrenie cronică, cu o durată a bolii de peste 5 ani. Grupul de control (CONTROL) a fost compus din 50 de subiecți fără diagnostic de boală psihiatrică.

În ceea ce privește datele demografice ale grupurilor, la lotul FES, vârsta medie a fost de 26,35 ani, cu o vârstă medie de debut a bolii în jur de 25 de ani. Procentul de pacienți de sex masculin a fost de 54,9%, iar toți pacienții se aflau la primul episod de boală, cu o durată medie a bolii de 1,2 ani. În grupul SCH, vârsta medie a fost de 40,08 ani, cu o vârstă medie de debut a bolii în jur de 25 de ani. Durata medie a bolii pentru pacienți a fost de 15,12 ani, iar procentul de bărbați a fost de 48,98%. În lotul de control, vârsta medie a pacienților a fost de 34,60, cu un procent de bărbați la 68% (Tabelul 1).

Tabel 1. Date demografice și caracteristici clinice ale participanților la studiu

	FES	SCH	Valoare p	CONTROL
Numărul de pacienți	51	49	-	50
Genul masculin (n,%)	28, 54.9%	24, 48.98%	0.5556	34, 68%
Vârstă medie (ani $\pm$ SD)	26.35 $\pm$ 3.81	40.08 $\pm$ 2.89	< 0.0001	34.60 $\pm$ 8.01
Vârsta de debut (ani $\pm$ SD)	25.12 $\pm$ 3.75	24.96 $\pm$ 2.99	0.8145	NA



Durata bolii (ani ± SD)	1.20±0.63		15.12±4.04		< 0.0001		NA	
Tratament antipsihotic								
	FES	Doză medie (mg)	Echivalentul în clorpromazi nă (mg)	SCH	Doza medie (mg)	Echivalentul în clorpromazi nă (mg)	Valoare P	
Amisulprid (n,%)	3, 5.88%	533.33	533.33	4, 8.16%	650	650	0.65	
Aripiprazol (n,%)	6, 11.77%	25	333.33	3, 6.12%	20	222.22	0.32	
Clozapină (n,%)	0	-	-	8, 16.33%	312.5	312.5	-	
Olanzapină (n,%)	16, 31.37%	19.06	381.25	21, 42.86%	16.75	285.71	0.23	
Quetiapină (n,%)	7, 13.73%	414.29	555.55	3, 6.12%	666.67	766.66	0.21	
Paliperidonă (n,%)	5, 9.80%	7.2	360	3, 6.12%	9	450	0.49	
Risperidonă (n,%)	14, 27.45%	3.93	196,43	7, 14.29%	5.14	256.14	0.11	

Tabelul 1 prezintă și detaliile referitoare la tratamentul antipsihotic administrat participanților în studiu. Amisulprid a fost utilizat de către 5.88% din pacienți, cu o doză medie de 533.33 mg și un echivalent în clorpromazină de 533.33 mg, fără diferențe semnificative între grupurile evaluate. Aripiprazol a fost administrat la 11.77% dintre participanți, cu o doză medie de 25 mg și un echivalent în clorpromazină de 333.33 mg, iar clozapina nu a fost utilizată în grupul FES, însă a fost administrată la 16.33% dintre pacienții cu schizofrenie, cu o doză medie de 312.5 mg. Olanzapina a fost folosită de 31.37% din participanți în grupul FES, cu o doză medie de 19.06 mg și un echivalent în clorpromazină de 381.25 mg, iar în grupul SCH, a fost administrată la 42.86% dintre pacienți, cu o doză medie de 16.75 mg și un echivalent în clorpromazină de 285.71 mg. Quetiapina a fost administrată la 13.73% din pacienții din grupul FES, cu o doză medie de 414.29 mg și un echivalent în clorpromazină de 555.55 mg, iar în grupul SCH, la 6.12% dintre pacienți, cu o doză medie de 666.67 mg și un echivalent în clorpromazină de 766.66



mg. Paliperidona a fost utilizată la 9.80% din participanţii în FES, cu o doză medie de 7.2 mg şi un echivalent în clorpromazină de 360 mg, iar în grupul SCH, la 6.12% dintre pacienţi, cu o doză medie de 9 mg şi un echivalent în clorpromazină de 450 mg. Risperidona a fost administrată în cazul a 27.45% dintre participanţi în grupul FES, cu o doză medie de 3.93 mg şi un echivalent în clorpromazină de 196.43 mg, şi la 14.29% dintre pacienţii cu schizofrenie, cu o doză medie de 5.14 mg şi un echivalent în clorpromazină de 256.14 mg. Valorile P asociate cu aceste tratamente nu au arătat diferenţe semnificative între grupuri.

Coarnele frontale, ventriculii laterali, ventriculul trei şi ventriculul patru au fost măsurate la pacienţii din toate cele trei grupuri. O lărgire mai mare a coarnelor frontale şi a ventriculilor laterali a fost observată la pacienţii cu SCH comparativ cu FES şi, în mod similar, la pacienţii cu FES comparativ cu grupul CONTROL. În ceea ce priveşte ventriculul trei, a existat o diferenţă în grupul SCH faţă de FES, dar nu a fost înregistrată nicio diferenţă între grupul FES şi grupul control. În ceea ce priveşte cel de-al patrulea ventricul, valorile medii au fost aceleaşi pentru grupurile FES şi SCH, ambele fiind mai mari decât grupul CONTROL. (Figura 1)

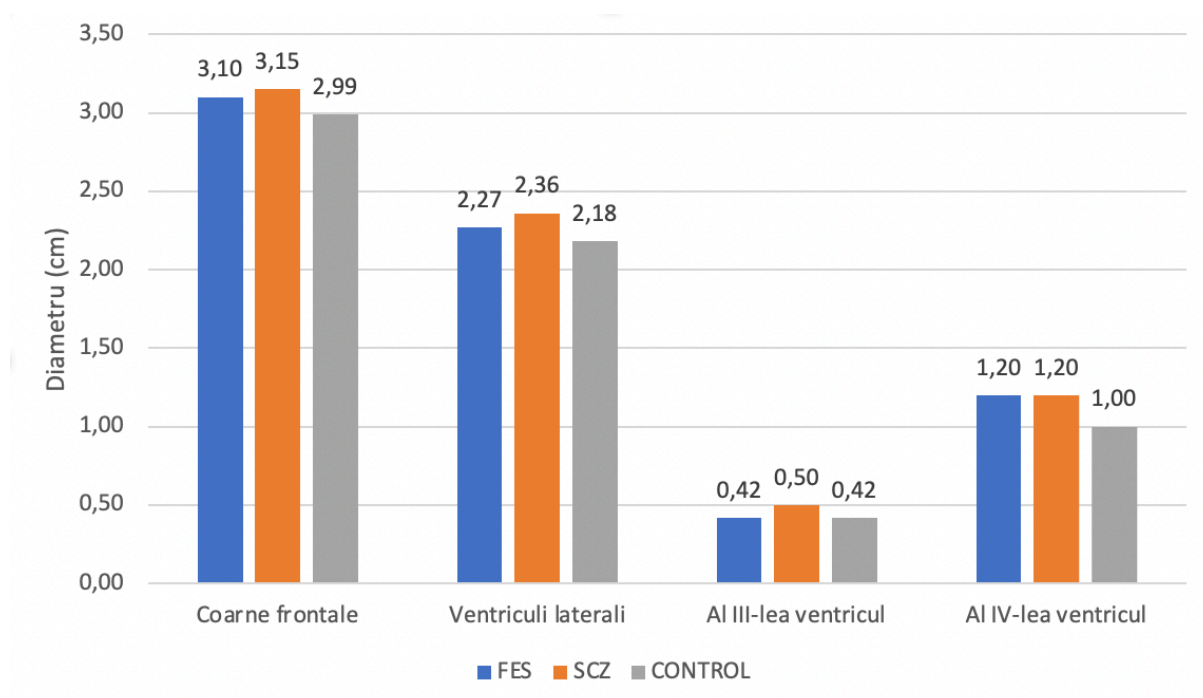


Figura 1. Variații de diametru între cele trei grupuri privind coarnele frontale și ventriculii cerebrali

Densitățile structurilor din lobul frontal au fost măsurate folosind exameniarea CT cerebrală. În regiunea corticală, o densitate mai mare este evidentă atât în porțiunea anterioară dreaptă și stângă, cât și în porțiunea posterioară dreaptă, la pacienții cu schizofrenie comparativ cu cei aflați la primul episod de boală și cei din lotul control. În zona corticală a regiunii posterioare stângi, cea mai mare densitate se observă la pacienții aflați la primul episod de schizofrenie. În special, în porțiunea subcorticală, o



densitate mai mare este înregistrată în regiunea anterioară stângă a lobului frontal la pacienții cu schizofrenie, cu cele mai mari densități observate în toate celelalte regiuni la pacienții din grupul FES. Cele mai scăzute densități din toate structurile măsurate au fost găsite în mod constant în grupul de control (Figura 2).

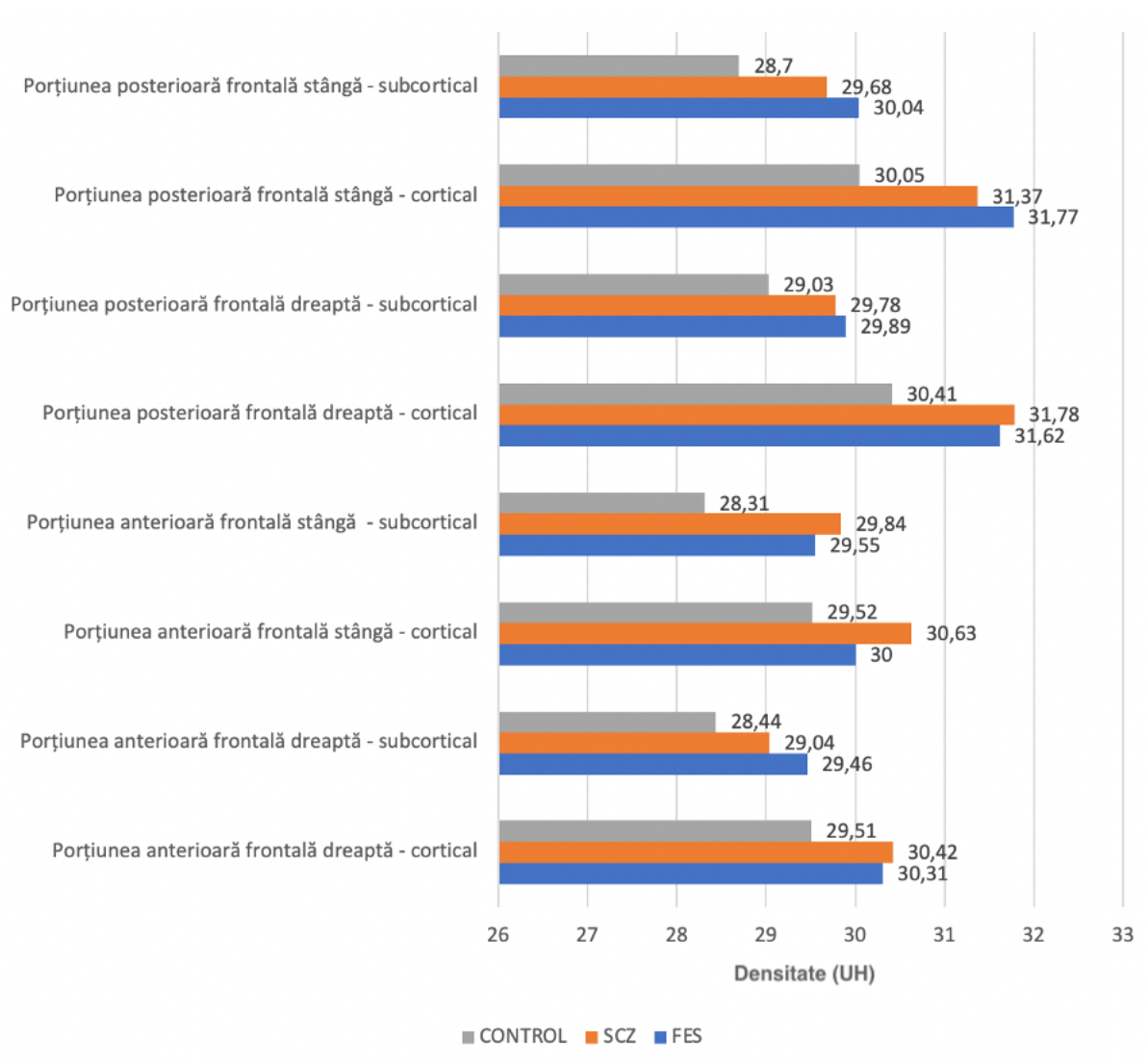


Figura 2. Densități în structurile lobului frontal

Figura 3 furnizează date referitoare la densitățile măsurate ale diferitelor structuri cerebrale pentru cele trei grupuri distincte: FES (primul episod psihotic), SCH (schizofrenie) și CONTROL (grup de control). În general, observăm variații subtile între aceste grupuri în ceea ce privește densitățile structurilor cerebrale investigate. Cu toate acestea, există anumite trenduri și diferențe subtile între grupuri. De exemplu, densitățile măsurate pentru nucleul caudat drept și stâng sunt relativ asemănătoare între cele trei grupuri, fără diferențe semnificative. În cazul putamenului, densitățile sunt în general similare, cu o ușoară creștere în grupul SCH pentru putamen drept. Globusul palidus drept și stâng prezintă densități comparabile între grupuri, fără diferențe semnificative. De asemenea, densitățile pentru talamusul drept



şi stâng nu diferă semnificativ între grupuri. Nucleul amigdalian drept şi stâng prezintă densităţi relativ constante între grupurile FES, SCH şi CONTROL. În ceea ce priveşte hipocampusul drept şi stâng, densităţile sunt în general omogene între grupuri, fără variaţii semnificative. Din datele prezentate în tabel, putem observa că grupul SCH a înregistrat densităţi mai mari faţă de celelalte două grupuri la nivelul nucleului caudat drept şi stâng, a putamenului drept, globus palidus drept, talamus drept şi stâng, nucleu amigdalian drept şi hipocampus drept şi stâng. Pacienţii din lotul FES au înregistrat densităţi mai mari decât celelalte două grupuri doar la nivelul globului palid stâng şi pacienţii din lotul control au înregistrat densităţi maxime comparativ cu celelalte două grupuri la nivelul nucleului amigdalian stâng şi putamenului stâng.

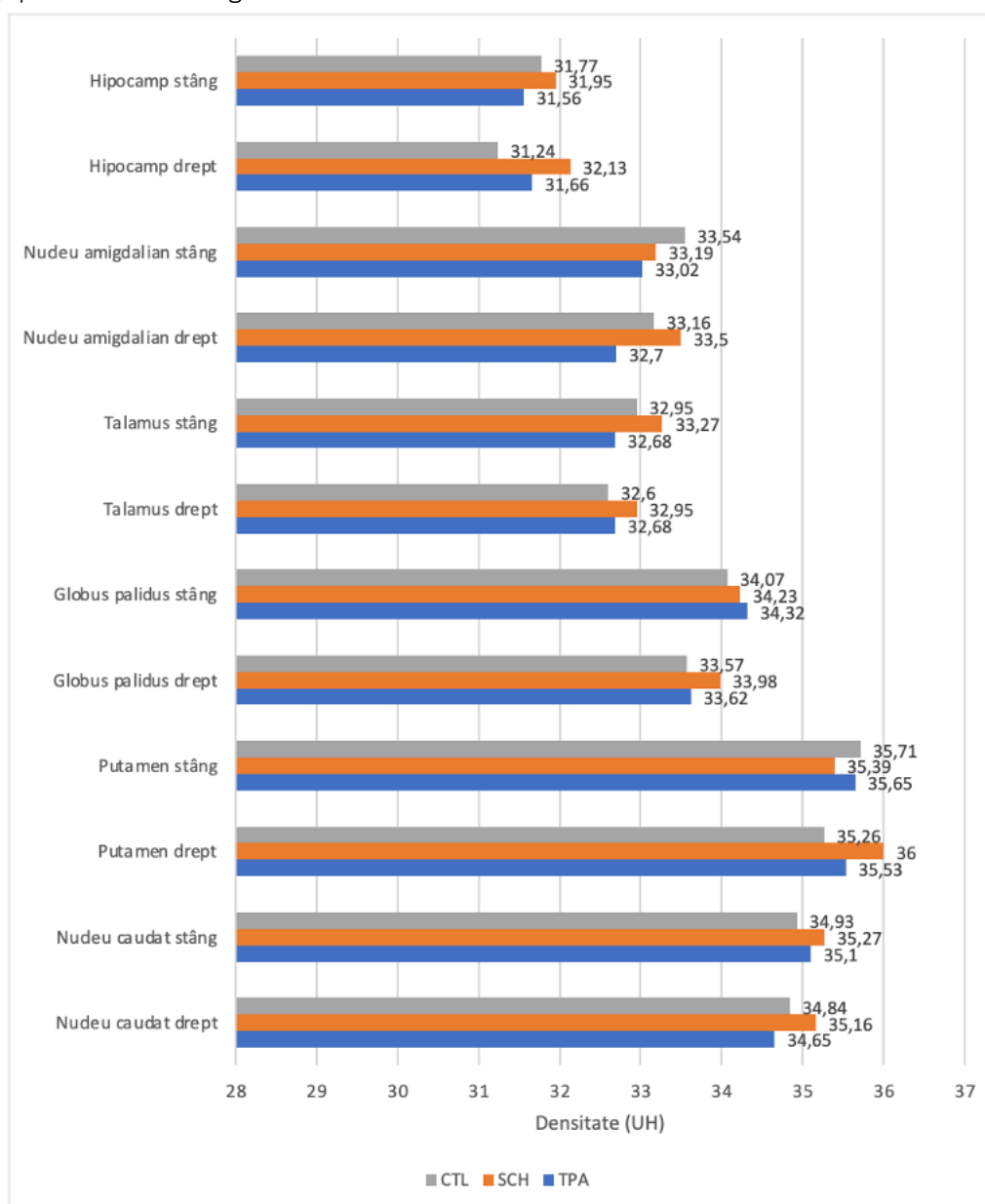


Figura 3. Densităţi la nivelul altor structuri cerebrale



Tabelul 2 exemplifică localizarea atrofiei cerebrale în cele trei loturi studiate. În ceea ce priveşte prezenţa generală a atrofiei cerebrale, se constată că acest fenomen este mai frecvent în grupul SCH, cu 30 de pacienţi reprezentând 58.82% din totalul acestui grup. În comparaţie, grupul FES prezintă o prevalenţă mai mică, cu 18 pacienţi (36.73%), iar grupul de control are cea mai mică proporţie, cu doar 6 pacienţi (12%).

Referitor la localizarea atrofiei cerebrale, se evidenţiază diferenţe notabile între grupuri. De exemplu, atrofia în lobul frontal este mai frecvent întâlnită în grupul SCH, cu 26 de pacienţi (50.98%), în timp ce în grupul FES aceasta este prezentă la 16 pacienţi (32.65%) şi la doar 5 pacienţi din grupul de control (10%). În ceea ce priveşte atrofia în lobul parietal, aceasta este mai prevalentă în grupul FES, cu 18 pacienţi (35.29%), comparativ cu grupul SCH, care înregistrează 9 pacienţi (17.65%), şi cu grupul de control, cu doar 2 pacienţi (4%). De asemenea, atrofia în vermis este mai des întâlnită în grupul SCH, cu 15 pacienţi (29.41%), în timp ce grupul FES prezintă 9 pacienţi (17.64%), iar grupul de control are 2 pacienţi (4%). Aceste descoperiri indică faptul că există variaţii semnificative în distribuţia atrofiei cerebrale între diferitele tulburări psihiatrice şi sănătatea mentală generală.

Tabel 2. Distribuţia zonelor de atrofie în grupul SCH si FES şi Control

Atrofie cerebrală			
	SCH (N, %)	FES (N, %)	CONTROL (N, %)
Numărul pacienţilor care prezintă atrofie	30, 58.82%	18, 36.73%	6, 12%
	Localizare		
Lobul frontal	26, 50.98%	16, 32.65%	5, 10%
Lobul parietal	9, 17.65%	18, 35.29%	2, 4%
Lobul temporal	1, 1.96%	1, 1.96%	1, 2%
Lobul insular	13, 25.49%	4, 7.84%	1, 2%
Vermis	15, 29.41%	9, 17.64%	2, 4%
Lobul occipital	1, 96%	0	0

Severitatea atrofiei în grupurile SCH, FES şi Control este prezentată în Figura 4, împărţită în trei categorii: uşoară, moderată şi severă. Analizând prevalenţa severităţii atrofiei raportat la numărul de pacienţi care prezintă atrofie din fiecare grup, se poate observa o diferenţă în prevalenţa atrofiei uşoare, cu 77.78% dintre indivizii din grupul FES faţă de 43.34% din grupul SCH, comparativ cu 50% din grupul control. În lotul SCH, 46.67% dintre pacienţi prezintă atrofie moderată, în grupul FES 16.67% dintre pacienţi iar în grupul CONTROL, acest procent este de 33.34%. Din totalul de 18 pacienţi din grupul FES 5.56% prezintă atrofie severă, din totalul de 30 de pacienţi ce prezintă atrofie din grupul SCH, 10% prezintă atrofie severă şi din totalul de 6 pacienţi din grupul Control care prezintă atrofie, 16.67% prezintă atrofie severă.

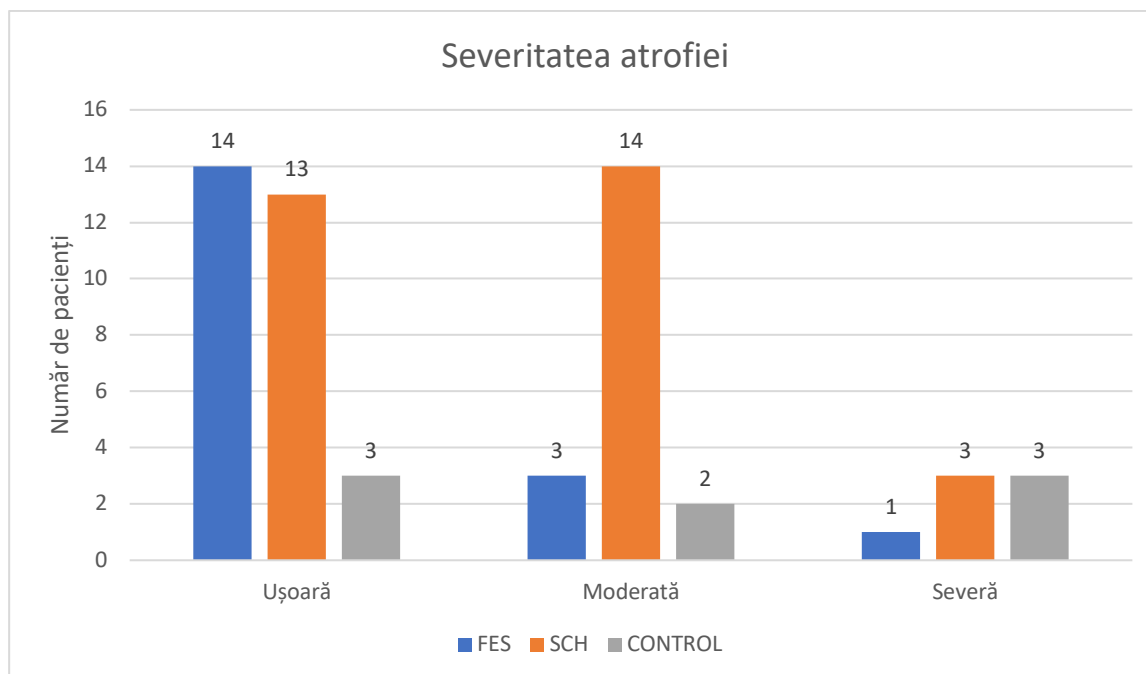


Figura 4. Severitatea atrofiei în loturile studiate

Toți pacienții erau la primul episod de boală ce a necesitat spitalizare și durata maximă a bolii este de 2 ani. Toți pacienții urmau tratament cu antipsihotice atipice, 27.78 urmau tratament cu olanzapină, 11.12 cu aripiprazol, 11.12 cu quetiapină, 33.34 cu risperidonă și 16.67 cu paliperidonă. Cei 30 de pacienți diagnosticați cu schizofrenie care au prezentat atrofie au avut o vârstă medie de aproximativ 40 de ani ($SD \pm 2,97$), cu un debut mediu al bolii în jur de 26 de ani ($SD \pm 3,01$). Durata bolii a arătat o medie de 15 ani, marcată de o medie de 25 episoade care au necesitat internare în spital. Toți pacienții au urmat tratament cu antipsihotice atipice, astfel: 50% au primit olanzapină, 6.67% aripiprazol, 3.34% quetiapină, 6.67% risperidonă, 3.34% paliperidonă, 6.67% amisulprid și 23.34% clozapină. Frecvența reinternărilor în cadrul acestei cohorte determină luarea în considerare a potențialelor provocări în menținerea aderenței la medicamentele antipsihotice. Această observație subliniază importanța explorării ulterioare a factorilor care influențează aderența la medicamente și impactul acesteia asupra traiectoriei clinice a persoanelor cu schizofrenie și atrofie cerebrală asociată.

Evaluările CT au aratat prezența calcificărilor plexului coroid. Astfel, 35.29% din grupul FES, 69.39% dintre pacienții din grupul SCH și 35.29% din grupul CONTROL au prezentat aceste calcificări. În timp ce calcificările plexului coroid sunt adesea constatări întâmplătoare, acestea au fost legate de atrofiile regionale ale creierului, care afectează în special cortexul frontal, regiunile parietal-temporale și cerebeloase. Identificarea acestor calcificări, în special în grupul SCH, poate susține etiologia de dezvoltare neurologică a schizofreniei și poate explica afectarea cognitivă asociată cu schizofrenia.



4.3.6 Concluzie

Explorările imagistice ale creierului la pacienții cu schizofrenie, primul episod de schizofrenie, și un grup de control au relevat diferențe semnificative în morfologia cerebrală. SCH prezintă expansiuni evidente ale coarnelor frontale și ventriculilor laterali, indicând progresia schimbărilor structurale pe parcursul bolii. În contrast, FES prezintă ventriculi mai mari decât CONTROL, sugerând afectare structurală la debutul bolii. În plus, SCH arată densități corticale crescute în lobul frontal, în timp ce FES prezintă cea mai mare densitate corticală în regiunea posterioară stângă, reflectând variații în distribuția modificărilor corticale în funcție de stadiul bolii. Aceste constatări subliniază importanța înțelegerii evoluției și implicațiilor clinice ale modificărilor cerebrale în schizofrenie.

4.5 STUDIUL 2. ASPECTE IMAGISTICE ÎN SCHIZOFRENIE: RELAȚIA CU ANTIPSIHOTICELE DE A DOUA GENERAȚIE ȘI HIPERPROLACTINEMIA

4.5.2 Obiective

Scopul acestui studiu a fost de a explora prezența tumorilor cerebrale, a prolactinoamelor și a altor modificări structurale ale creierului la pacienții cu schizofrenie tratați cu antipsihotice de a doua generație folosind tomografie computerizată cerebrală (CT).

4.5.3 Ipoteză

Nu există tumori cerebrale care să justifice manifestările neurologice iar hiperprolactinemia este dată de tratamentul antipsihotic și nu de prolactinoame.

4.5.4 Materiale și metode

4.5.4.1 Design-ul studiului

Prezentul studiu este un studiu cross-sectional, care a fost realizat pe 152 de pacienți diagnosticați cu schizofrenie, în perioada 1 ianuarie 2020 – 31 martie 2024, în Spitalul Clinic de Psihiatrie și Neurologie Brașov, România. Spitalul este o unitate academică cu 150 de paturi pentru bolnavii acuti și 300 de paturi pentru pacienții cronici. Deservește o populație heterogenă cu peste 500 000 de locuitori, inclusiv români, germani și maghiari.

Toți pacienții aveau între 18 și 45 de ani, diagnosticați cu schizofrenie și tratați cu antipsihotice atipice. Baza de date a inclus date demografice de bază, informații despre tratament, cum ar fi tipul, doza, examinările CT cerebrale și nivelurile de prolactină.



4.5.4.9 Analiza statistică

Analiza statistică a fost realizată de către un statistician cu experiență, utilizând o serie de teste pentru a evalua în detaliu datele studiului. Explorarea inițială a variabilității a implicat utilizarea testului F pentru a evalua egalitatea varianțelor între diferite grupuri. Ulterior, au fost aplicate teste t pentru mostre independente pentru comparații între grupuri, dezvăluind contrastele specifice din cadrul datelor. Toate testele statistice au aderat la un nivel de semnificație predeterminat de 0,05. Software-ul statistic SPSS versiunea 20.00 a fost esențial în executarea acestor analize, oferind un cadru robust pentru interpretarea diferențelor și relațiilor observate în setul de date, asigurând astfel fiabilitatea rezultatelor studiului.

4.5.5 Rezultate

4.5.5.1 Caracteristicile pacienților

Analizând caracteristicile demografice, s-a observat că vârstă medie a lotului de studiu este de 42,79 ($\pm 11,66$ SD) ani, din care 39,04% erau bărbați. Durata medie a bolii a fost de 17,89 ani ($\pm 11,56$ SD) cu o medie de 25 de episoade de spitalizare pe toată durata bolii (Tabelul 8).

Tabelul 8 prezintă, de asemenea, distribuția și caracteristicile tratamentului antipsihotic. Olanzapina a fost cel mai frecvent prescris antipsihotic, constituind 46,05% din cohortă, cu o doză medie de 14,5 mg/zi ($\pm 4,43$ SD). Risperidona a fost prescrisă la 36,84% dintre pacienți, cu o doză medie de 3,33 mg ($\pm 1,61$ SD). iar sub 10% dintre pacienți au primit tratament cu amisulpridă, aripiprazol, quetiapină, paliperidonă și clozapină.

Tabel 3. Caracteristicile demografice și clinice ale populației de studiu

Parametrii			
Numărul de pacienți	152		
Genul masculin (n;%)	57; 37.5%		
Vârsta medie (ani ± SD)	42.79 ± 11.66		
Durata bolii (ani ± SD)	17.89 ± 11.56		
Numărul de episoade (n ± SD)	25.19 ± 13.56		
Fumători (n;%)	93; 61.18%		
Tratamentul antipsihotic			
	Număr de pacienti, %	Doză medie (mg) ± SD	Echivalentul în clorpromazină (mg)



Amisulprid (n; %)	4; 2.63%	450 ± 100	450
Aripiprazol (n; %)	9; 5.92%	16.12 ± 7.41	214.94
Clozapină (n; %)	4; 2.63%	400 ± 70.71	400
Olanzapină (n; %)	70; 46.05%	14.5 ± 4.43	290
Quetiapină (n; %)	6; 3.94%	566.66 ± 150.55	755.55
Paliperidonă (n; %)	3; 1.97%	8 ± 1.73	400
Risperidonă (n;%)	56; 36.84%	3.33 ± 1.61	333

Atât la bărbați, cât și la femei, cel mai frecvent prescris tratament antipsihotic a fost olanzapina, 43,86% dintre pacienții de sex masculin și 47,37% dintre pacienții de sex feminin primind-o. După olanzapină, risperidona a fost al doilea cel mai prescris tratament în ambele grupuri, cu 40,35% bărbați și 34,73% femei (Tabelul 4).

Tabel 4. Tratamentul antipsihotic în funcție de gen

Antipsihotic	Genul masculin N=57	Genul feminin N=95	Valoare <i>p</i>
Amisulprid (n;%)	2, 3.51%	2, 2.11%	0.60
Aripiprazol (n;%)	0	9, 9.47%	-
Clozapină (n;%)	2, 3.51%	2, 2.11%	0.60
Olanzapină (n;%)	25, 43.86%	45, 47.37%	0.67
Quetiapină (n;%)	3, 5.26%	3, 3.16%	0.52
Paliperidonă (n;%)	2, 3.51%	1, 1.05%	0.29
Risperidonă (n;%)	23, 40.45%	33, 34.73%	0.48



4.5.5.2 Efectele adverse determinate de tratamentul antipsihotic

Efectele secundare ale medicamentelor antipsihotice au fost extrase din foile de observație clinică generală ale pacienților și au clasificate folosind Scala de evaluare a efectelor secundare Uku (Lingjaerde et al., 1987) ca referință. Aceste efecte adverse au fost împărțite în patru categorii: efecte psihice, neurologice, autonome și alte efecte secundare. Efectele secundare psihice au inclus dificultăți de concentrare, astenie, sedare, tulburări de memorie, depresie, tensiune interioară/neliniște, modificări ale duratei somnului și ale activității viselor și aplatizare afectivă. Efectele secundare neurologice au inclus distonie, rigiditate, scăderea sau creșterea frecvenței mișcărilor, tremor, acatisie, convulsii, paretezii și cefalee. Efectele secundare autonome au implicat tulburări de acomodare, hiper sau hiposalivație, probleme gastrointestinale (greață/vărsături, diaree, constipație), probleme urinare, amețea ortostatică, tahicardie și hipersudorație. Categoria alte efecte secundare secundare a inclus modificări de greutate, tulburări menstruale, galactoree, ginecomastie, modificări ale dorinței și funcției sexuale și uscăciunea vaginală.

Din 152 de pacienți, 97 (61,78%) au prezentat reacții adverse, în timp ce 55 (36,18%) nu au avut niciun efect advers specificat în foile de observație clinică generală. Dintre cei 97 de pacienți cu reacții adverse, 56 (57,73%) au fost femei.

În categoria reacțiilor adverse psihice, cel mai frecvent raportat efect secundar a fost: dificultăți de concentrare, raportat de 23 (23,71%) pacienți, urmat de astenie, raportată de 18 (18,55%) pacienți. Cel mai puțin raportat efect advers din această categorie a fost creșterea activității viselor, menționată de doar 2 (2,06%) pacienți (Figura 5).

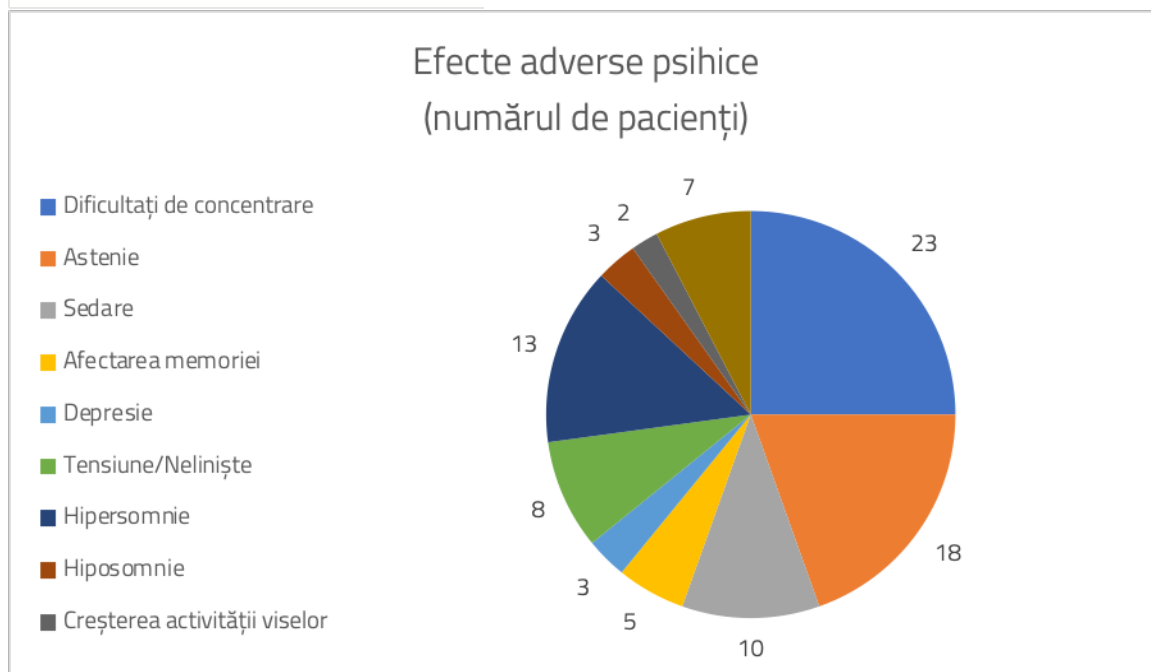


Figura 5. Efecte secundare psihice

În ceea ce privește efectele adverse neurologice, 25 (25,77%) pacienți au raportat tremor, iar 15 (15,46%) pacienți au raportat rigiditate. Doar un pacient (1,03%) a raportat crize epileptice (Figura 6).

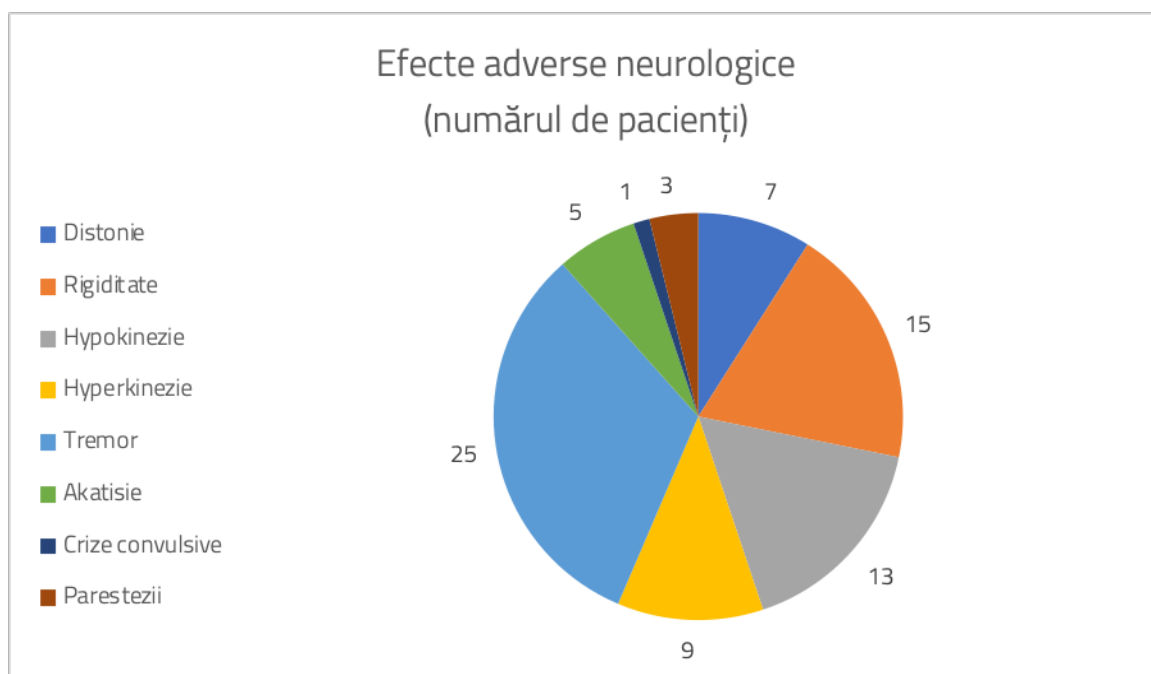


Figura 6. Efecte secundare neurologice

Dintre categoria efecte secundare autonome, amețea ortostatică a fost cel mai frecvent resimțit efect advers, raportat de 19 persoane (19,59%). Au urmat palpitațiile/tahicardia, observate de 16 indivizi



(16,49%). Tulburările de micţiune au fost efectul advers cel mai puţin întâlnit, afectând doar 2 indivizi (2,06%) (Figura 7).

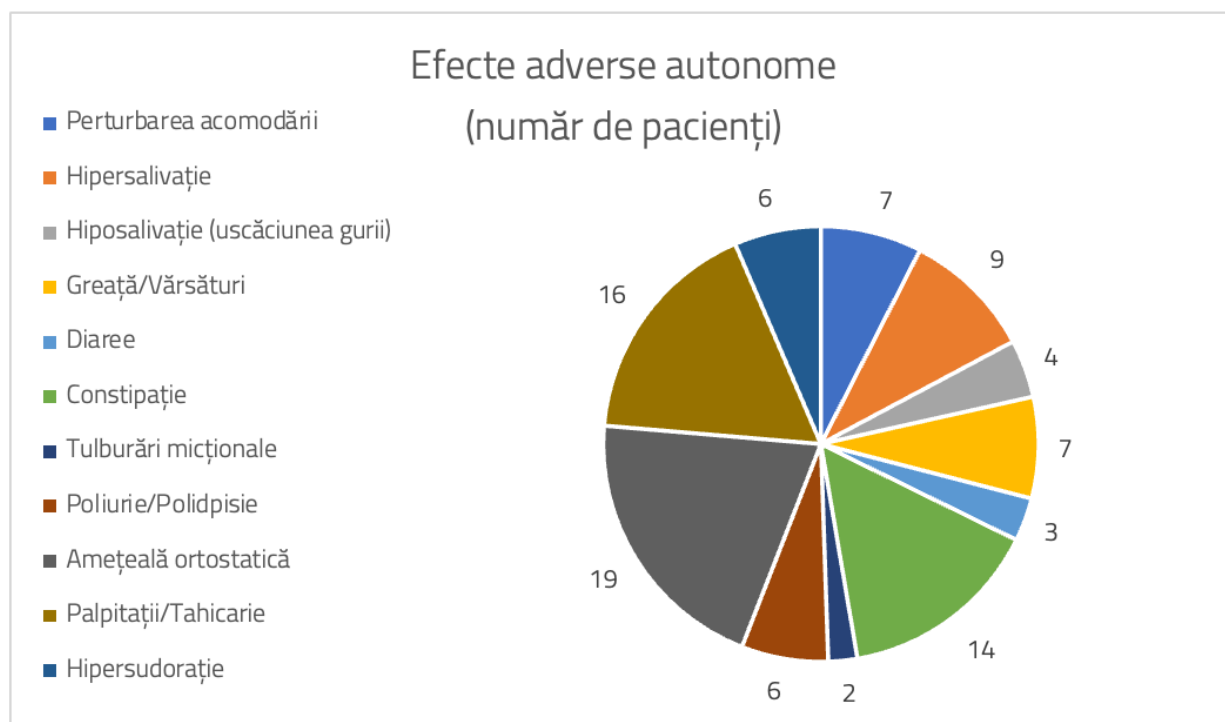


Figura 7. Efecte secundare autonome

În categoria alte efecte secundare, creșterea în greutate a fost cel mai frecvent efect secundar, raportat de 23 de persoane (23,71%), urmată de scăderea libidoului experimentată de 19 persoane (19,59%). Ginecomastia a fost cel mai puțin efect secundar raportat, afectând doar 2 persoane (2,06%). Niciunul dintre pacienți nu a experimentat pierderea în greutate sau creșterea libidoului (Figura 8). Având în vedere că o parte semnificativă a pacienților au prezentat efecte adverse în această categorie, multe dintre acestea fiind simptome asociate cu hiperprolactinemie, am emis ipoteza că nivelurile crescute de prolactină pot induce aceste efecte.

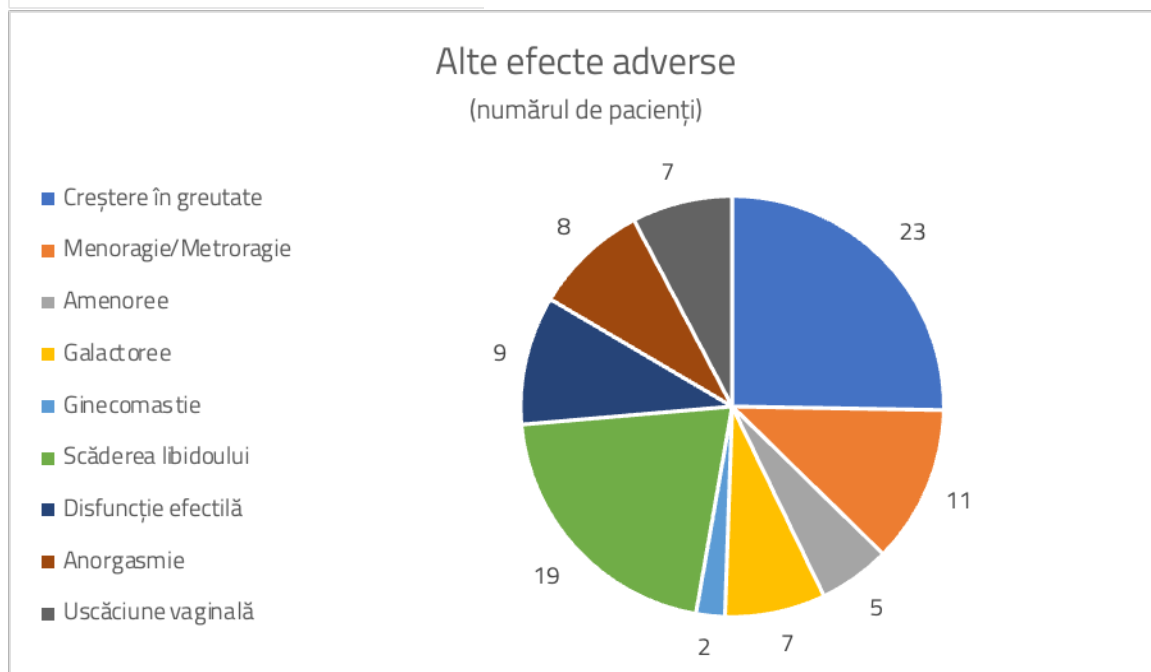


Figura 8. Alte efecte secundare

4.5.5.3. Nivelurile de prolactină

Am examinat nivelurile de prolactină la toți pacienții înscriși în studiu. Din cei 152 de pacienți, 82 (53,95%) au avut niveluri anormale de prolactină. Dintre cei 82 de pacienți cu niveluri anormale, 30 (36,58%) erau bărbați și 52 (63,41%) femei. Laboratorul unde au fost testate nivelurile de prolactină a definit valorile normale astfel: 2,80 – 29,20 ng/ml (59,4 – 619,04 UI/ml) pentru femeile adulte și 2,10 – 17,70 ng/ml (44,52 – 375,24 UI/ml)) pentru bărbați adulți.

Tabelul 11 prezintă caracteristicile pacienților cu niveluri crescute de prolactină. Dintre bărbații cu niveluri crescute de prolactină, risperidona este cel mai frecvent prescris antipsihotic, cu 12 cazuri (40%), în timp ce printre femeile cu niveluri crescute de prolactină, olanzapina este cel mai frecvent, cu 32 de cazuri (61,54%). Niciunul dintre pacienții care au primit tratament cu aripiprazol nu a prezentat niveluri ridicate de prolactină.

Tabel 5. Caracteristicile pacienților cu niveluri crescute de prolactină

	Bărbați	Femei	Valoare <i>p</i>
Numărul de pacienți	30	52	-
Vârstă medie ($\pm$ SD)	37.67 $\pm$ 7.98	39.85 $\pm$ 6.52	0.25
Tratament antipsihotic			



	Bărbați		Femei	
	Numărul de pacienți (n;%)	Doză medie (mg) ± SD	Numărul de pacienți (n;%)	Doză medie (mg) ± SD
Amisulprid	1; 3.33%	-	2; 3.85%	500 ± 141.42
Aripiprazol	0	-	0	-
Clozapină	3; 10%	416.67 ± 160.73	0	-
Olanzapină	11; 36.67%	16.82 ± 4.04	32; 61.54%	15.74 ± 4.98
Quetiapină	2; 6.67%	500 ± 141.42	2; 3.85%	500 ± 141.42
Paliperidonă	1; 3.33%	-	1; 1.92%	-
Risperidonă	12; 40%	4.67 ± 1.3	15; 28.84%	4.8 ± 1.01

La pacienții de sex masculin cu niveluri anormale de prolactină, cea mai mică valoare înregistrată a fost de 18,49 ng/ml, iar cea mai mare a fost de 45,64 ng/ml. Pentru femeile cu niveluri anormale de prolactină, cea mai mică valoare observată a fost de 32,31 ng/ml, iar cea mai mare a fost de 111,56 ng/ml (Figura 9).

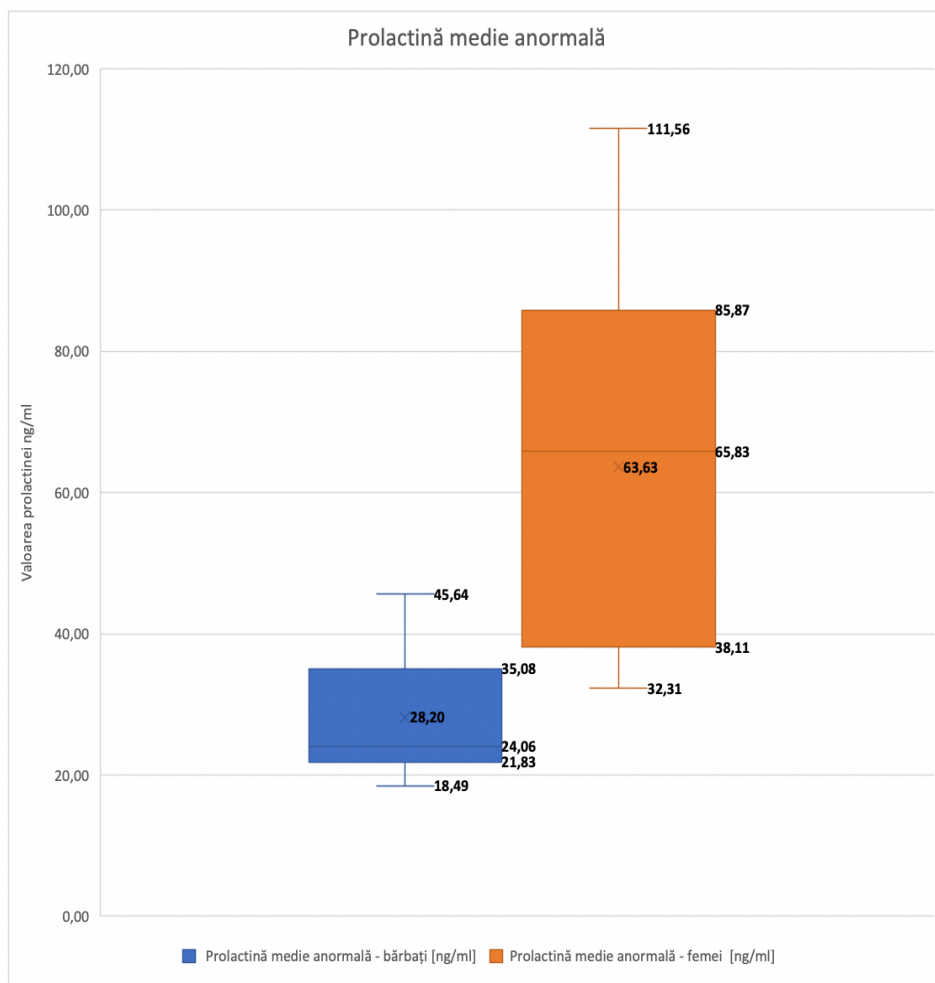


Figura 9. Valori anormale de prolactină

4.5.5.4 Rezultatele explorărilor CT

În toate cele 152 de cazuri, CT-ul nu a identificat prolactinoame sau alte tumori cerebrale. Totuși, rezultatele sunt conforme cu un studiu precedent (Paula S Petric et al., 2024a), evidențiind lărgirea coarnelor frontale și a ventriculilor laterali, precum și semne de atrofie precoce la pacienți. De asemenea, 7% dintre aceștia au prezentat afecțiuni sinusale, inclusiv sinuzită și polipi nazali.

Atrofia a fost observată la un număr semnificativ de pacienți (n=98, 64,47%), în ciuda vârstei fragede. Lobul frontal (n=72, 73,47%) și temporal (n=56, 57,14%) au fost cele mai afectate regiuni, mulți pacienți prezentând atrofie în mai multe zone. Majoritatea pacienților au avut atrofie ușoară (n=68, 69,39%), urmată de atrofie moderată la 26 (26,53%) și atrofie severă la doar 4 (4,08%), așa cum este ilustrat în Figura 10.

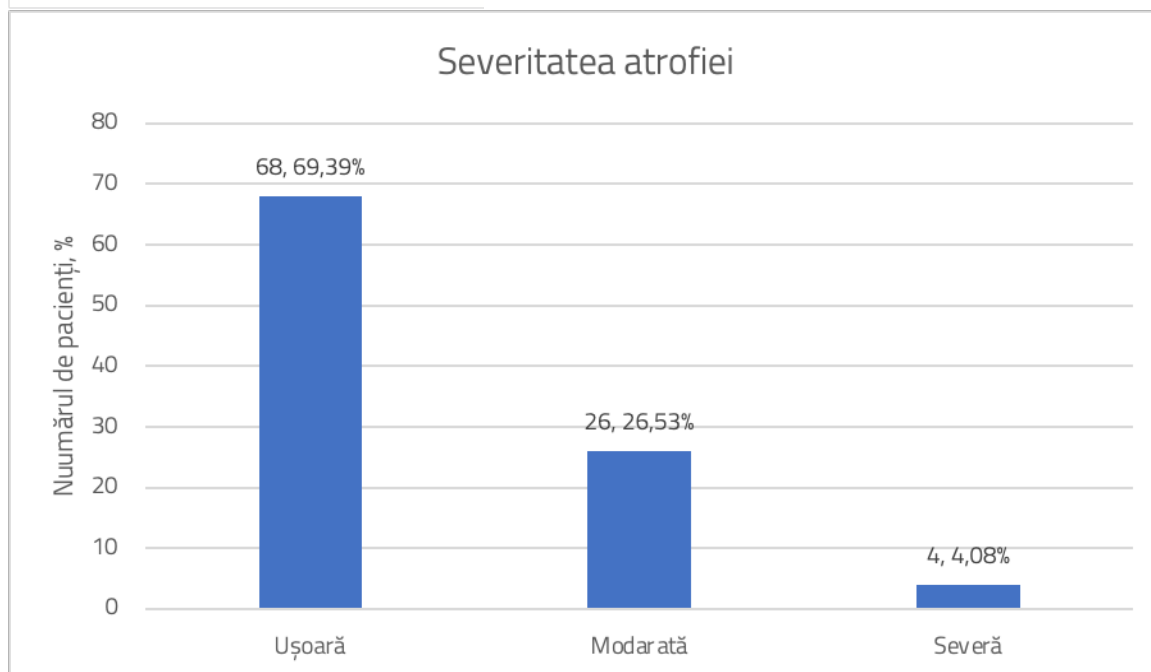


Figura 10. Severitatea atrofiei

4.5.7 Concluzie

În ciuda provocărilor datorate unui stil de viață nesănătos și accesului limitat la investigațiile medicale asociate cu schizofrenia, incidența tumorilor cerebrale și a prolactinomiilor la acești pacienți este relativ scăzută. Monitorizarea regulată a nivelurilor de prolactină este esențială în managementul schizofreniei, optimizând strategiile terapeutice și reducând efectele adverse.

4.6 STUDIUL 3. EVALUAREA COGNITIVĂ LA PACIENȚII CU SCHIZOFRENIE TRATAȚI CU ANTIPSIHOTICE INJECTABILE CU ACȚIUNE PRELUNGITĂ VS. ANTIPSIHOTICE ORALE

4.6.2 Obiective

Acest studiu și-a propus să investigheze dacă există diferențe la rezultatele evaluărilor cognitive între pacienții care au primit antipsihotice orale și cei care au primit antipsihotice injectabile cu acțiune prelungită. Obiectivul principal este centrat pe o analiză comparativă a rezultatelor evaluării BACS între aceste două grupuri.



4.6.3 Ipoteză

Tratamentul cu antipsihotice de tip LAI ar putea să determine un nivel mai ridicat de neuroprotecție și consecutiv un nivel mai bun al performanței cognitive comparativ cu antipsihoticele orale.

4.6.4 Materiale și metode

4.6.4.1 Design-ul studiului

Prezentul studiu este un studiu transversal în care s-au folosit metode analitice. Perioada de înrolare a pacienților în studiu a fost între 1 ianuarie 2020 și 1 ianuarie 2022. Studiul a fost realizat în Spitalul Clinic de Psihiatrie și Neurologie Brașov, o unitate medicală cu 150 de paturi pentru spitalizări psihiatrice acute și 315 paturi pentru spitalizări psihiatrice prelungite.

4.6.4.10 Analiza statistică

Au fost efectuate analize descriptive pentru a caracteriza profilul caracteristicilor demografice și clinice ale pacientului. Mediile $\pm$ SD (deviația standard) sau datele procentuale au fost utilizate pentru rezumarea atributelor grupului. Analizele statistice au fost efectuate folosind SPSS Statistics versiunea 27.0 (SPSS Inc., 2020), utilizând testul t pentru comparații medii și testul chi-pătrat pentru proporții. Semnificația statistică a fost stabilită la o valoare p mai mică de 0,05. Studiul a încorporat tehnici de analiză de regresie pentru a examina și a rezuma caracteristicile și modelele cheie din datele colectate.

4.6.6 Rezultate

4.6.5.1 Date demografice și clinice

Caracteristicile demografice și clinice ale populației studiate sunt prezentate în Tabelul 12. Vârsta medie a fost mai mare în grupul OAP și vârsta de debut a fost mai mare în grupul LAI-AP. Nivelul de educație între cele două grupe a fost aproape același: aproximativ 12 ani în ambele grupuri.

Toți pacienții din ambele grupuri au primit tratament cu antipsihotice atipice și niciunul dintre subiecți nu a primit tratament cu mai mult de un antipsihotic atipic. În grupul OAP, cel mai frecvent utilizat antipsihotic oral atipic a fost olanzapina ($n=20$, 40%), urmată de clozapină ($n=10$, 20%). Dozele medii zilnice de antipsihotice orale atipice în grupul ORAL-AP au fost de 650 ± 100 pentru amisulprid, 22.5 ± 8.66 pentru aripiprazol, 305 ± 92.65 pentru clozapină, 18.25 ± 3.35 pentru olanzapină, 9 ± 4.24 pentru



paliperidon, 450 ± 100 pentru quetiapină şi 4 ± 1.26 pentru risperidonă. În grupul LAI-AP cel mai utilizat antipsihotic atipic a fost olanzapina ($n= 24, 48\%$) cu o doză medie de $425 \pm 151,08$ (Figura 11). În ultimii ani, s-au făcut mai multe eforturi pentru a informa mai bine pacienţii şi rudele lor cu privire la beneficiile tratamentului cu LAI şi consecinţele menţinerii medicaţiei orale la pacienţii necomplianţi. Este deci firesc ca vârsta celor care primesc LAI să fie mai mică decât a celor cu OAP.

Tabel 6. Caracteristici clinice şi demografice

Caracteristici	Grupul LAI-AP	Grupul OAP		Valoare P
	n=50	n=50		
Gen masculin (n, %)	18 (36%)	27 (54%)		0.07
Vârstă (ani, medie ± SD)	32.12 ± 3.28	35 ± 5.99		0.0036
Fumători (n, %)	29 (58%)	33 (66%)		0.41
Vârstă debut boală (ani, medie ± SD)	24.28 ± 2.76	25.1 ± 5.57		0.35
Durata bolii (ani, medie ± SD)	7.84 ± 1.46	10.18 ± 5.79		0.0067
Educație (ani, medie ± SD)	12.02 ± 1.63	11.84 ± 2.21		0.63
Medicație utilizată în grupul LAI-AP				
Medicație	Numărul de pacienți (n, %)	Doză medie (mg)± SD	Echivalentul în doza orală (mg)	Echivalentul în clorpromazină (mg)
Aripiprazol LAI	9, 18%	400	20	266,66



Olanzapină LAI	24, 48%	425 ± 14.16 151.08	250
Paliperidonă LAI	2, 4%	100	9 450
Risperidonă LAI	15, 30%	71.67 ± 8.79	2,39 250
Medicație utilizată în grupul OAP			
Medicație	Numărul de pacienți	Doză medie (mg) ± SD	Echivalentul în clorpromazină (mg)
Amisulprid	4, 8%	650 ± 100	650
Aripiprazol	4, 8%	22.5 ± 8.66	275
Clozapină	10, 20%	305 ± 92.65	600
Olanzapină	20, 40%	18.25 ± 3.35	375
Quetiapină	4, 8%	450 ± 100	600
Paliperidonă	2, 4%	9 ± 4.24	450
Risperidonă	6, 12%	4 ± 1,26	400

4.6.5.2 Coeficientul de inteligență

Grupul tratat cu antipsihotice injectabile cu acțiune prelungită prezintă un coeficient de inteligență ușor mai mare în comparație cu grupul cu antipsihotice orale (102,2 vs 101,32, $p=0,54$) (Figura 44). Această



observație implică faptul că utilizarea antipsihoticelor injectabile cu acțiune prelungită poate fi asociată cu o funcționare cognitivă îmbunătățită, așa cum este evidențiată de scorurile IQ mai mari în comparație cu persoanele care urmează terapie antipsihotică orală. Vârsta poate fi un factor care face diferența între două grupuri. În cazul nostru, există posibilitatea ca tratamentul anterior cu mai multe recăderi în cazul grupului OAP să determine afectarea cognitivă și scăderea scorului IQ sau ca LAI să ofere această protecție tocmai prin evitarea neurotoxicității episoadelor psihotice acute. Această ipoteză este mai probabilă întrucât cele două grupuri au aproximativ aceeași durată de școlarizare, provin din aceeași zonă geografică și sunt tineri.

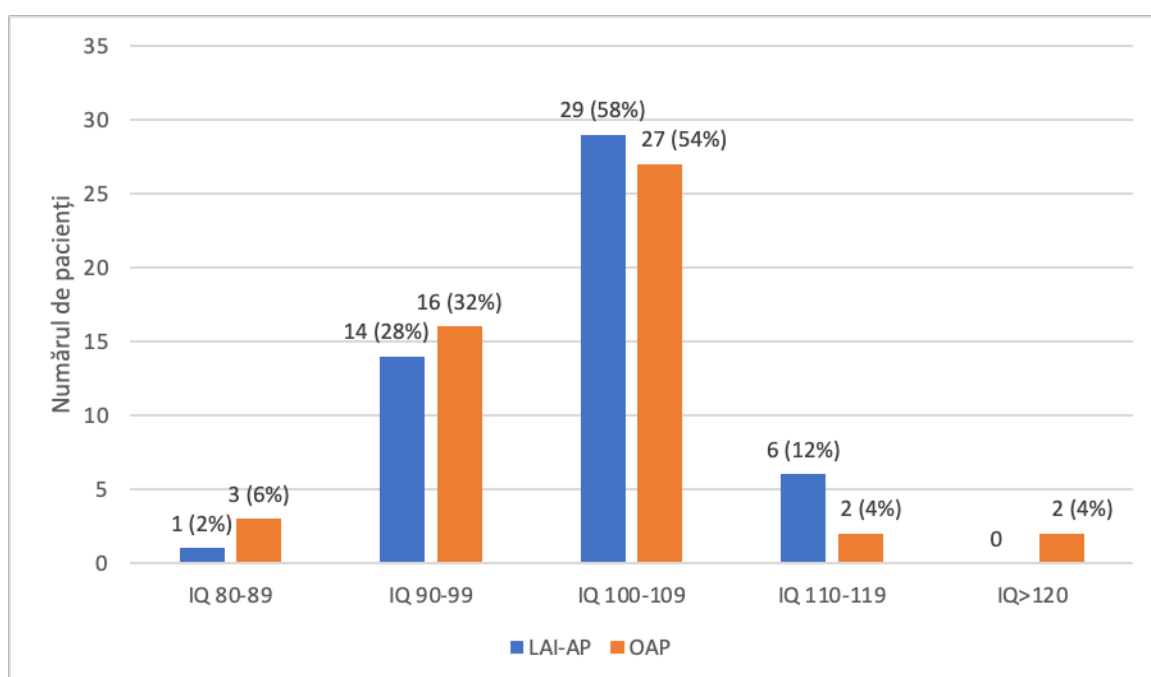


Figura 11. Numărul de pacienți pe intervale de IQ

4.6.5.3 Rezultate BACS

Tabelul 7 prezintă rezultatele obținute de cele două grupuri la evaluarea BACS. Au fost analizate memoria verbală, secvențierea cifrelor, funcția motorie, fluența semantică și testul literei, codarea simbolurilor și testul Turnul Londrei.

Tabel 7. Evaluarea BACS

Evaluare BACS	Grupul LAI-AP n=50		Grupul OAP n=50		Valoare P
	Medie ± SD	Interval	Medie ± SD	Interval	



Memoria verbală	36.58 ± 2.88	30-44	30.02 ± 5.68	19-41	< 0.0001
Secvența numerică	17.24 ± 2.15	13-23	14.60 ± 3.45	4-23	< 0.0001
Funcția motorie	57.78 ± 17.03	10-76	50.04 ± 18.82	8-78	0.0335
Fluența semantică	19.70 ± 2.10	17-26	15.48 ± 4.61	5-24	<0.0001
Testul literei	21.74 ± 2.75	16-28	19.68 ± 6.47	4-32	0.0409
Codificarea simbolurilor	34.30 ± 12.84	7-50	30.48 ± 10.69	10-58	0.10
Turnul Londrei	17.26 ± 2.61	8-22	15.48 ± 3.47	7-22	0.0046
Total	204.60 ± 21.89	141-245	175.78 ± 28.07	118-227	<0.0001

Grupul LAI-AP a avut rezultate mai bune la toate evaluările. Cea mai semnificativă diferență a fost la testul jetoanelor în evaluarea funcției motorii ($57,78 \pm 17,03$ vs. $50,04 \pm 18,82$, $p=0,0335$), în timp ce cea mai mică diferență a fost la testul Turnul Londrei ($17,26 \pm 2,61$ vs. $15,48 \pm 18,82$, $p=0,47$). În ceea ce privește intervalul de scoruri obținute de grupul OAP are un minim mai mare decât grupul LAI-AP doar la codificarea simbolurilor și un maxim mai mare la funcția motorie, fluența literelor și codificarea simbolurilor. Grupul LAI-AP are un total mai mare decât grupul OAP ($204,6 \pm 21,8$ vs. $175,78 \pm 28,07$, $p<0,0001$). A existat o semnificație statistică în memoria verbală, secvențierea cifrelor, motorul simbol, fluența semantică, fluența literelor și Turnul Londrei.

4.6.7 Concluzii

Utilizarea antipsihoticelor cu acțiune prelungită în tratamentul schizofreniei aduce beneficii semnificative în menținerea funcțiilor cognitive. Acest studiu subliniază îmbunătățirea clară a performanței cognitive, cu impactul protector evident al acestor medicamente asupra funcției cognitive și reducerea recidivelor, susținând calitatea vieții și gestionarea eficientă a simptomelor schizofrenice.

CAPITOLUL 6 – CONCLUZII FINALE. ORIGINALITATEA TEZEI. DISEMINAREA REZULTATELOR. DIRECȚII VIITOARE DE CERCETARE.

6.1 CONCLUZII FINALE

Teza de doctorat a examinat două perspective majore asupra pacienților diagnosticați cu schizofrenie, explorarea imagistică și evaluarea funcției cognitive. Prima parte a cercetării s-a axat pe investigația imagistică a pacienților în diferite stadii ale bolii și a cuprins două studii distincte. Primul studiu a analizat modificările structurale cerebrale prezente la debutul bolii și a urmărit evoluția acestora în timpul progresiei bolii. Al doilea studiu s-a concentrat pe incidența tumorilor cerebrale în rândul pacienților cu schizofrenie. Partea a doua a cercetării a examinat evaluarea funcției cognitive la pacienții cu schizofrenie, având în vedere utilizarea diferitelor variante de tratament antipsihotic.

Primul studiu a inclus o analiză imagistică comparativă care a examinat pacienți aflați la primul episod de schizofrenie, pacienți cu schizofrenie diagnosticată de mai mult de 5 ani și un grup de control. Pacienții cu schizofrenie au prezentat diferențe în lărgimea ventriculilor laterali și ale coarnelor frontale în comparație cu cei aflați la primul episod de schizofrenie, care, la rândul lor, au prezentat o lărgire ventriculară mai mare comparativ cu lotul control. S-au observat diferențe în special privind ventriculul trei între pacienții diagnosticați cu schizofrenie de mai mult de 5 ani comparativ cu cei aflați la primul episod de boală, în timp ce ventriculul patru a arătat medii similare în ambele grupuri de pacienți, ambele mai mari decât lotul control. Densitatea lobului frontal, evaluată prin scanări CT cerebrale, a fost mai mare la pacienții cu schizofrenie în regiunile corticale anterioare și posterioare, comparativ cu cei aflați la primul episod de schizofrenie și lotul control. Atrofia cerebrală a fost identificată la peste jumătate dintre pacienții diagnosticați cu schizofrenie și la mai mult de 35% dintre pacienții aflați la primul episod de schizofrenie, în contrast cu doar 6% dintre indivizii din grupul de control. Prezența atrofiei încă de la primul episod de schizofrenie, precum și la un număr considerabil de pacienți cu o durată a bolii mai mare de cinci ani, a generat dezbateri cu privire la faptul dacă atrofia este un rezultat al evoluției naturale a bolii, al tratamentului sau al ambelor (Petric et al., 2024).

Explorările imagistice la pacienții aflați la primul episod de schizofrenie sunt esențiale pentru diagnosticarea precoce a schizofreniei și începerea rapidă a unui tratament adecvat, contribuind astfel la o evoluție pozitivă a bolii. Identificarea precoce a modificărilor neuroanatomice sau a altor semne ale schizofreniei prin imagistică poate oferi oportunitatea intervenției terapeutice timpurii, care să încetinească progresia bolii sau să prevină debutul simptomelor severe. Studiul demonstrează importanța utilizării explorărilor imagistice în diagnosticul precoce și managementul schizofreniei care poate îmbunătăți semnificativ prognosticul și calitatea vieții pacienților.



Cel de al doilea studiu vine ca o continuare a primului studiu imagistic, dar se concentrează asupra prevalenței prolactinoamelor și a tumorilor cerebrale în rândul pacienților cu schizofrenie. Medicamentele antipsihotice, utilizate în mod obișnuit în tratamentul schizofreniei, duc frecvent la hiperprolactinemie. Consecințele pe termen scurt, dar mai ales pe termen lung ale hiperprolactinemiei au un impact semnificativ în bună-starea pacienților cu schizofrenie și în asigurarea complianței la tratament. Explorările imagistice realizate în cadrul acestui studiu au confirmat rezultatele studiului anterior privind modificările structurale cerebrale la pacienții cu schizofrenie și au infirmat prezența prolactinoamelor. Deși explorările imagistice nu au evidențiat prezența prolactinoamelor, mai mulți pacienți din studiu au prezentat niveluri anormale de prolactină. S-a suspiciat că principala cauză de creștere a nivelurilor de prolactină este tratamentul antipsihotic și s-au luat măsurile necesare pentru normalizarea nivelurilor (Petric et al., 2024b).

Acest studiu subliniază necesitatea măsurărilor nivelurilor de prolactină la toți pacienții cu schizofrenie care urmează tratament antipsihotic. Mulți dintre pacienți nu comunică medicilor efectele adverse legate de hiperprolactinemie, și hiperprolactinemia pe termen lung poate avea un impact semnificativ asupra sănătății pacienților cum ar fi tulburări de reproducere precum amenoree, infertilitate și galactoree la femei, disfuncții erectile și scăderea libidoului la bărbați, precum și hipogonadism. De asemenea, poate provoca osteoporoză și osteopenie, crescând riscul de fracturi din cauza densității minerale osoase scăzute. În plus, hiperprolactinemia poate contribui la probleme psihologice și de sănătate mentală, inclusiv anxietate, depresie și probleme cognitive, precum și la probleme metabolice, cum ar fi obezitatea și sindromul metabolic.

Cel de al treilea studiu evaluează comparativ funcția cognitivă la pacienți în tratament cu antipsihotice orale și antipsihotice injectabile cu acțiune prelungită. Utilizarea antipsihoticelor LAI reprezintă un progres semnificativ în tratamentul schizofreniei, oferind mai multe avantaje față de formulările orale, inclusiv beneficii pentru funcția cognitivă. În primul rând, LAI oferă o administrare fiabilă și consecventă a medicamentelor, asigurând complianța la tratament fără efortul unei administrări zilnice. S-a demonstrat că o administrare regulată a medicamentelor are un impact pozitiv asupra funcționării cognitive, care este adesea afectată în schizofrenie. În plus, administrarea de LAI este asociată cu un risc scăzut de recădere, studiile demonstrând că orice recădere afectează nivelul de funcționalitate și cognitiv al pacienților. Incorporarea antipsihoticelor LAI în planurile de tratament nu numai că îmbunătățește aderența la medicamente și controlul simptomelor, dar este, de asemenea, promițătoare pentru optimizarea funcției cognitive și promovarea unei recuperări funcționale mai bune la persoanele cu schizofrenie (Petric et al., 2024).

Acest studiu a utilizat bateria de teste BACS care a fost aplicată unui lot de pacienți cu schizofrenie tratați cu antipsihotice orale și unui lot de pacienți cu schizofrenie în tratament cu antipsihotice LAI în



aceleași condiții de administrare. Pacienții în tratament cu antipsihotice LAI au obținut rezultate mai bune în toate domeniile evaluate, demonstrând avantajele promițătoare ale utilizării terapiei antipsihotice LAI la pacienții cu schizofrenie, în special în protejarea funcției cognitive.

Această cercetare subliniază importanța unei abordări multidisciplinare în gestionarea pacienților diagnosticați cu schizofrenie. Investigarea atentă a modificărilor structurale cerebrale și a riscului de tumori cerebrale în rândul acestor pacienți a evidențiat necesitatea diagnosticării precoce și a intervenției terapeutice prompte. De asemenea, evaluarea funcției cognitive și comparația între terapia antipsihotică orală și cea depot au subliniat beneficiile terapiei depot în protejarea și îmbunătățirea funcției cognitive la această populație vulnerabilă.

6.2 ORIGINALITATEA TEZEI

Originalitatea tezei constă în explorarea cuprinzătoare a managementului schizofreniei, de la modificările structurale ale creierului și incidența tumorilor cerebrale până la evaluarea funcției cognitive și compararea terapiei antipsihotice orale cu antipsihoticele injectabile cu acțiune prelungită și conține:

- primul studiu care a corelat explorări imagistice cerebrale la pacienții aflați la primul episod de schizofrenie cu pacienți cu diagnostic de schizofrenie de mai mult de 5 ani și un lot control din România;
- primul studiu care a corelat explorări imagistice cerebrale cu nivelul de prolactină la pacienți stabiliți pe antipsihotice atipice din România;
- primul studiu care a comparat rezultatele evaluărilor BACS obținute de pacienții tratați cu antipsihotice LAI vs. pacienți tratați cu antipsihotice orale din România.

Această cercetare reprezintă o contribuție nouă adusă domeniului, oferind o înțelegere mai bună a schizofreniei și managementului ei, rezultând în creșterea calității vieții pacienților.

6.3 DISEMINAREA REZULTATELOR

Rezultatele cercetărilor efectuate în cadrul prezentei teze au fost publicate în reviste internaționale de renume, caracterizate printr-un factor de impact semnificativ. Aceste rezultate au fost prezentate în cadrul unor conferințe naționale, sub formă de lucrări, contribuind astfel în mod substanțial la îmbogățirea stadiului actual al cunoștințelor în domeniul neuroimagisticii și al evaluării cognitive în schizofrenie. (Tabelul 14, Anexa 1, Anexa 2)



Tabel 2. Diseminarea rezultatelor cercetării

	Lucrări pe tema tezei de doctorat	Lucrări pe teme conexe
Număr articole	3	9
Numărul lucrărilor prezentate în cadrul conferințelor	2	4

6.4 DIRECȚII VIITOARE DE CERCETARE

Pe baza rezultatelor obținute în cadrul cercetării din teza de doctorat, propun următoarele direcții viitoare de cercetare:

- extinderea studiilor pe eșantioane mai mari și mai reprezentative ale populației naționale;
- proiecte de cercetare care să utilizeze tehnici imagistice avansate (MRI, fMRI, PET, SPECT);
- realizarea de studii longitudinale care să exploreze progresia bolii pe termen lung și să evalueze impactul diferitelor tratamente
- explorarea corelațiilor dintre modificările structurale și funcționale ale creierului și simptomele clinice;
- evaluarea efectelor adverse pe termen lung ale antipsihoticelor și dezvoltarea de strategii pentru minimizarea acestora;
- investigarea impactului diferitelor tipuri de antipsihotice asupra funcțiilor cognitive și calității vieții pacienților;
- implicare în cercetarea unor intervenții terapeutice pentru ameliorarea disfuncțiilor cognitive asociate schizofreniei.



Bibliografie

- Algumaei, A.H., Algunaid, R.F., Rushdi, M.A., Yassine, I.A., 2022. Feature and decision-level fusion for schizophrenia detection based on resting-state fMRI data. *PLoS One* 17, e0265300. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265300>
- August, S.M., Kiwanuka, J.N., McMahon, R.P., Gold, J.M., 2012. The MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB): clinical and cognitive correlates. *Schizophr. Res.* 134, 76–82. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.10.015>
- Bucci, P., Mucci, A., Giordano, G.M., Caporusso, E., Giuliani, L., Gibertoni, D., Rossi, A., Rocca, P., Bertolino, A., Galderisi, S., 2023. Insight in cognitive impairment assessed with the Cognitive Assessment Interview in a large sample of patients with schizophrenia. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* <https://doi.org/10.1007/s00406-023-01641-7>
- Burton, C.Z., Vella, L., Harvey, P.D., Patterson, T.L., Heaton, R.K., Twamley, E.W., 2013. Factor structure of the MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 146, 244–248. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.02.026>
- Correll, C.U., Citrome, L., Haddad, P.M., Lauriello, J., Olfson, M., Calloway, S.M., Kane, J.M., 2016. The Use of Long-Acting Injectable Antipsychotics in Schizophrenia: Evaluating the Evidence. *J. Clin. Psychiatry* 77, 1–24. <https://doi.org/10.4088/JCP.15032su1>
- Cropley, V.L., Klauser, P., Lenroot, R.K., Bruggemann, J., Sundram, S., Bousman, C., Pereira, A., Di Biase, M.A., Weickert, T.W., Weickert, C.S., Pantelis, C., Zalesky, A., 2017. Accelerated Gray and White Matter Deterioration With Age in Schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 174, 286–295. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16050610>
- Cruz-Martinez, C., Reyes-Garcia, C.A., Vanello, N., 2022. A novel event-related fMRI supervoxels-based representation and its application to schizophrenia diagnosis. *Comput. Methods Programs Biomed.* 213, 106509. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2021.106509>
- Cumming, P., Abi-Dargham, A., Gründer, G., 2021. Molecular imaging of schizophrenia: Neurochemical findings in a heterogeneous and evolving disorder. *Behav. Brain Res.* 398, 113004. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.113004>
- Dietsche, B., Kircher, T., Falkenberg, I., 2017. Structural brain changes in schizophrenia at different stages of the illness: A selective review of longitudinal magnetic resonance imaging studies. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 51, 500–508. <https://doi.org/10.1177/0004867417699473>
- Fatouros-Bergman, H., Cervenka, S., Flyckt, L., Edman, G., Farde, L., 2014. Meta-analysis of cognitive performance in drug-naïve patients with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 158, 156–162. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.06.034>
- Fett, A.-K.J., Viechtbauer, W., Dominguez, M.-G., Penn, D.L., van Os, J., Krabbendam, L., 2011. The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 35, 573–588. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.07.001>
- Gebreegziabhere, Y., Habatmu, K., Mihretu, A., Cella, M., Alem, A., 2022. Cognitive impairment in people



- with schizophrenia: an umbrella review. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 272, 1139–1155. <https://doi.org/10.1007/s00406-022-01416-6>
- Harvey, P.D., 2019. Domains of cognition and their assessment. *Dialogues Clin. Neurosci.* 21, 227–237. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2019.21.3/pharvey>
- Howes, O.D., Egerton, A., Allan, V., McGuire, P., Stokes, P., Kapur, S., 2009. Mechanisms underlying psychosis and antipsychotic treatment response in schizophrenia: insights from PET and SPECT imaging. *Curr. Pharm. Des.* 15, 2550–2559. <https://doi.org/10.2174/138161209788957528>
- Keefe, R.S.E., Goldberg, T.E., Harvey, P.D., Gold, J.M., Poe, M.P., Coughenour, L., 2004. The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophr. Res.* 68, 283–297. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2003.09.011>
- Keshavan, M.S., Collin, G., Guimond, S., Kelly, S., Prasad, K.M., Lizano, P., 2020. Neuroimaging in Schizophrenia. *Neuroimaging Clin. N. Am.* 30, 73–83. <https://doi.org/10.1016/j.nic.2019.09.007>
- Lewis, S.W., 1990. Computerised Tomography in Schizophrenia 15 Years On. *Br. J. Psychiatry* 157, 16–24. <https://doi.org/DOL: 10.1192/S0007125000291824>
- Lingjaerde, O., Ahlfors, U.G., Bech, P., Dencker, S.J., Elgen, K., 1987. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 334, 1–100. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566.x>
- Nuechterlein, K.H., Green, M.F., Kern, R.S., Baade, L.E., Barch, D.M., Cohen, J.D., Essock, S., Fenton, W.S., Frese III, F.J., Gold, J.M., Goldberg, T., Heaton, R.K., Keefe, R.S.E., Kraemer, H., Mesholam-Gately, R., Seidman, L.J., Stover, E., Weinberger, D.R., Young, A.S., Zalcman, S.R., Marder, S.R., 2008. The MATRICS consensus cognitive battery, part 1: Test selection, reliability, and validity. *Am. J. Psychiatry.* <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07010042>
- Okubo, Y., Saijo, T., Oda, K., 2001. A review of MRI studies of progressive brain changes in schizophrenia. *J. Med. Dent. Sci.* 48 3, 61–67.
- Petric, Paula S, Ifteni, P., Miron, A.A., Sechel, G., Teodorescu, A., 2024a. Brain Abnormalities in Schizophrenia: A Comparative Imagistic Study. *Medicina (B. Aires).* <https://doi.org/10.3390/medicina60040564>
- Petric, Paula S, Ifteni, P., Popa, A. V, Teodorescu, A., 2024b. Cerebral Computed Tomographic Findings in Schizophrenia: Relationship to Second-Generation Antipsychotics and Hyperprolactinemia. *Healthcare.* <https://doi.org/10.3390/healthcare12131343>
- Petric, Paula Simina, Teodorescu, A., Miron, A.A., Manea, M.C., Ifteni, P., 2024. Cognitive Outcomes in Nonacute Patients With Schizophrenia Treated With Long-Acting Injectable Antipsychotics Versus Oral Antipsychotics. *Am. J. Ther.* 31, e219–e228. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000001729>
- Picó-Pérez, M., Vieira, R., Fernández-Rodríguez, M., De Barros, M.A.P., Radua, J., Morgado, P., 2022. Multimodal meta-analysis of structural gray matter, neurocognitive and social cognitive fMRI findings in schizophrenia patients. *Psychol. Med.* 52, 614–624.



<https://doi.org/10.1017/S0033291721005523>

- Reveley, M.A., 1985. CT Scans in Schizophrenia. *Br. J. Psychiatry* 146, 367–371. <https://doi.org/DOI:10.1192/bjp.146.4.367>
- Rodriguez-Jimenez, R., Bagney, A., Mezquita, L., Martinez-Gras, I., Sanchez-Morla, E.-M., Mesa, N., Ibañez, M.-I., Diez-Martin, J., Jimenez-Arriero, M.-A., Lobo, A., Santos, J.-L., Palomo, T., 2013. Cognition and the five-factor model of the positive and negative syndrome scale in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 143, 77–83. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.10.020>
- Shin, Y.S., Kim, S.N., Shin, N.Y., Jung, W.H., Hur, J.-W., Byun, M.S., Jang, J.H., An, S.K., Kwon, J.S., 2013. Increased intra-individual variability of cognitive processing in subjects at risk mental state and schizophrenia patients. *PLoS One* 8, e78354. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078354>
- Takano, H., 2018. Cognitive Function and Monoamine Neurotransmission in Schizophrenia: Evidence From Positron Emission Tomography Studies. *Front. psychiatry* 9, 228. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00228>
- van den Heuvel, M.P., Scholtens, L.H., de Lange, S.C., Pijnenburg, R., Cahn, W., van Haren, N.E.M., Sommer, I.E., Bozzali, M., Koch, K., Boks, M.P., Repple, J., Pievani, M., Li, L., Preuss, T.M., Rilling, J.K., 2019. Evolutionary modifications in human brain connectivity associated with schizophrenia. *Brain* 142, 3991–4002. <https://doi.org/10.1093/brain/awz330>
- Wallwork, R.S., Fortgang, R., Hashimoto, R., Weinberger, D.R., Dickinson, D., 2012. Searching for a consensus five-factor model of the Positive and Negative Syndrome Scale for schizophrenia. *Schizophr. Res.* 137, 246–250. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.01.031>
- Wang, J., Kochunov, P., Sampath, H., Hatch, K.S., Ryan, M.C., Xue, F., Neda, J., Paul, T., Hahn, B., Gold, J., Waltz, J., Hong, L.E., Chen, S., 2021. White matter brain aging in relationship to schizophrenia and its cognitive deficit. *Schizophr. Res.* 230, 9–16. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.schres.2021.02.003>
- Wong, D.F., Kuwabara, H., Horti, A.G., Roberts, J.M., Nandi, A., Cascella, N., Brasic, J., Weerts, E.M., Kitzmiller, K., Phan, J.A., Gapasin, L., Sawa, A., Valentine, H., Wand, G., Mishra, C., George, N., McDonald, M., Lesniak, W., Holt, D.P., Azad, B.B., Dannals, R.F., Kem, W., Freedman, R., Gjedde, A., 2018. Brain PET Imaging of $\alpha 7$ -nAChR with [18F]ASEM: Reproducibility, Occupancy, Receptor Density, and Changes in Schizophrenia. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 21, 656–667. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy021>



ANEXE

ANEXA 1. LISTA LUCRĂRILOR PREZENTATE ÎN CADRUL CONFERINȚELOR

1. Ifteni P, **Petric PS**, Moga S. Potențialul efect protectiv al antipsihoticelor în infecția cu SARS-CoV-2, Conferința Zilele Institutului de Psihiatrie "Socola" Iași, Iași, 11-13 noiembrie 2021
2. Teodorescu A, Ifteni P, Miron AA, Petric PS, Dima L. Clozapine for treatment-refractory aggressive behavior, "Congresului Națională de Psihiatrie", 12-15 iulie 2022
3. Miron AA, Ifteni PI, Popa A, **Petric PS**, Teodorescu A. Provocări ale inițierii LAI la pacienții cu tratament concomitent cu antipsihotice și benzodiazepine. Zilele Medicale și Științifice ale Spitalului Clinic de Psihiatrie "Prof. Dr. Al. Obregia", București, 16-20 mai 2023
4. Ifteni PI, Teodorescu A, Popa A, **Petric PS**, Miron AA. Algoritm decizional în vederea inițierii tratamentelor de tip LAI. Zilele Medicale și Științifice ale Spitalului Clinic de Psihiatrie "Prof. Dr. Al. Obregia", București, 16-20 mai 2023
5. Moga S, **Petric PS**, Teodorescu A, Miron AA, Ifteni P. Outcome of COVID-19 Vaccination in Patients Treated with Clozapine Who Previously Went Through SARS-CoV-2 Infection, European Conference of Psychiatry and Mental Health "Galatia 2023", Galați, 17-21 mai 2023
6. Ifteni P, **Petric PS**. Evaluarea cognitivă a pacienților cu schizofrenie utilizând bateria de teste BACS. Congresul pentru studenți și tineri medici "KronMed". Brașov, 16-19 Noiembrie 2023



LISTA LUCRĂRILOR PUBLICATE

1. **Petric, P. S.**, Ifteni, P., Miron, A. A., Sechel, G., & Teodorescu, A. (2024). Brain Abnormalities in Schizophrenia: A Comparative Imagistic Study. *Medicina*, 60(4), 564. Link: [Brain Abnormalities in Schizophrenia: A Comparative Imagistic Study](#)
2. **Petric PS**, Ifteni P, Popa AV, Teodorescu A. (2024) Cerebral Computed Tomographic Findings in Schizophrenia: Relationship to Second-Generation Antipsychotics and Hyperprolactinemia. *Healthcare*.; 12(13):1343. Link: [Cerebral Computed Tomographic Findings in Schizophrenia: Relationship to Second-Generation Antipsychotics and Hyperprolactinemia](#)
3. **Petric, P. S.**, Teodorescu, A., Miron, A. A., Manea, M. C., & Ifteni, P. (2024). Cognitive Outcomes in Nonacute Patients With Schizophrenia Treated With Long-Acting Injectable Antipsychotics Versus Oral Antipsychotics. *American Journal of Therapeutics*, 31(3), e219-e228. Link: [Cognitive Outcomes in Nonacute Patients With Schizophrenia Treated With Long-Acting Injectable Antipsychotics Versus Oral Antipsychotics](#)
4. **Petric, P.**, Dima, L., Ifteni, P., Teodorescu, A., Gavris, C., Pascu, A. M., ... & Burtea, V. (2019). Clozapine Efficacy, Type of Titration and Therapeutic Drug Monitoring Using Chemical Methods for Serum Level Assessment. *REVISTA DE CHIMIE*, 70(8), 2866-2868. Link: [Clozapine Efficacy, Type of Titration and Therapeutic Drug Monitoring Using Chemical Methods for Serum Level Assessment](#)
5. Andreea, T., Petru, I., Miron, A. A., **Paula-Simina, P.**, & Lorena, D. (2021). Clozapine for treatment-refractory aggressive behavior. *Psychiatric Quarterly*, 92(2), 721-733. Link: [Clozapine for treatment-refractory aggressive behavior](#)
6. Moga, S., Teodorescu, A., Ifteni, P., Gavris, C., & **Petric, P. S.** (2021). Inflammatory response in SARS-CoV-2 infection of patients with schizophrenia and long-term antipsychotic treatment. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 3053-3060. Link: [Inflammatory response in SARS-CoV-2 infection of patients with schizophrenia and long-term antipsychotic treatment](#)
7. Ifteni, P., **Petric, P. S.**, & Teodorescu, A. (2021). Rating opportunity for long-acting injectable antipsychotic initiation index (ROLIN). *Frontiers in Psychiatry*, 12, 767756. Link: [Rating opportunity for long-acting injectable antipsychotic initiation index \(ROLIN\)](#)
8. Moga, S., Teodorescu, A., Ifteni, P., **Petric, P. S.**, & Miron, A. A. (2022). Clozapine and neutropenia in patients with schizophrenia and SARS-CoV-2 infection. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 18, 977. Link: [Clozapine and neutropenia in patients with schizophrenia and SARS-CoV-2 infection](#)
9. Miron, A. A., Teodorescu, A., Ifteni, P., Irimie, C. A., Dima, L., & **Petric, P. S.** (2022). Switch from olanzapine long-acting injectable to its oral equivalent during COVID-19 pandemic: a real world observational study. *Psychiatric Quarterly*, 93(2), 627-635. Link: [Switch from olanzapine long-acting injectable to its oral equivalent during COVID-19 pandemic: a real world observational study](#)



10. Miron, A. A., Ifteni, P. I., Teodorescu, A., & **Petric, P. S.** (2022, July). Long-acting injectable antipsychotics (LAIs) prescribing trends during the COVID-19 Pandemic in Romania. In Healthcare (Vol. 10, No. 7, p. 1265). MDPI. Link: [Long-acting injectable antipsychotics \(LAIs\) prescribing trends during the COVID-19 Pandemic in Romania](#)
11. Miron, A. A., **Petric, P. S.**, Teodorescu, A., Ifteni, P., Chele, G., & Szalontay, A. S. (2023). Benzodiazepines and mood stabilizers in schizophrenia patients treated with oral versus long-acting injectable antipsychotics—an observational study. Brain Sciences, 13(2), 173. Link: [Benzodiazepines and mood stabilizers in schizophrenia patients treated with oral versus long-acting injectable antipsychotics—an observational study](#)
12. Moga, S., **Petric, P. S.**, Miron, A. A., Ifteni, P., & Teodorescu, A. (2023). Outcome of COVID-19 mRNA Vaccination in Patients Treated With Clozapine WHO Previously Went Through SARS-COV-2 Infection. American Journal of Therapeutics, 30(3), e186–e196. Link: [Outcome of COVID-19 mRNA Vaccination in Patients Treated With Clozapine WHO Previously Went Through SARS-COV-2 Infection](#)