

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"VICTOR BABEȘ" DIN TIMISOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL VIII NEUROȘTIINȚE

BENGA D. FLOAREA - ADRIANA



TEZĂ DE DOCTORAT

**CORELAȚII CLINICE, FARMACOGENETICE,
NEUROIMAGISTICE ȘI IMPLEMENTAREA
TERAPIILOR PERSONALIZATE ÎN TULBURĂRILE
PSIHOTICE LA COPIL ȘI ADOLESCENT**

R E Z U M A T

Conducător de doctorat:

Prof. Univ. Dr. NUSSBAUM LAURA ALEXANDRA

**Timișoara
2024**

CUPRINS

Lista lucrărilor publicate	VI
Lista abrevierilor.....	VII
Indexul figurilor.....	IX
Indexul tabelelor.....	X
Dedicatie.....	XII
Mulțumiri	XIII
INTRODUCERE.....	XV

PARTEA GENERALĂ

1. CARACTERISTICILE CLINICE ȘI EVALUAREA TULBURĂRILOR PSIHOTICE	1
1.1. Scurte date istorice al tulburărilor psihotice	1
1.2. Aspecte clinice ale tulburărilor psihotice la copil și adolescent.....	3
1.3. Simptomatologie – caracteristici clinice la copil și adolescent.....	3
1.4. Epidemiologia tulburărilor psihotice la copil și adolescent.....	6
1.5. Etiopatogenia tulburărilor psihotice la copil și adolescent	7
1.6. Instrumente de evaluare a tulburărilor psihotice	10
2. TRATAMENT PERSONALIZAT ÎN TULBURĂRILE PSIHOTICE	17
2.1. Intervenție terapeutică	17
2.1.1. Terapii psihofarmacologice actuale.....	17
2.1.2 Metabolismul antipsihoticelor în tratamentul psihozelor	20
2.1.3. . Reacții adverse ale antipsihoticelor.....	22
2.1.4. Farmacogenetică, neuroimagică, markeri biologici – corelații tratament personalizat	24
2.1.5. Factori care influențează răspunsul la medicația antipsihotică	27
2.1.6. Marker biologici.....	28
2.1.7. Polimorfismul genetic CYP2D6 și implicațiile citocromului P450	30
2.2. Terapii psihosociale.....	33

PARTEA SPECIALĂ

35

3. MOTIVAȚIA, OBIECTIVELE ȘI METODOLOGIA DE CERCETARE	35
3.1. Scopul și obiectivele cercetării.....	35
3.2. Materiale și metode	36
4. REZULTATELE STUDIULUI ȘI IMPLICAȚIILE. DISCUȚII	41
4.1.Rezultate	41
4.1.1.Date demografice	41
4.1.2. Analiza modificărilor greutății în timp și între genotipuri.	42

4.1.3. Analiza modificărilor scorului PANSS în timp și între genotipuri	44
4.1.4. Analiza modificărilor scorului CSSRS în timp și între genotipuri	45
4.1.5. Analiza modificărilor scorului CGI-S în timp și între genotipuri	47
4.1.6. Analiza modificărilor scorului CGI-I în timp și între genotipuri	47
4.1.7. Analiza modificărilor scorului GAF în timp și între genotipuri	48
4.1.8. Analiza longitudinală a parametrilor biochimici în diferite grupuri de genotipuri	50
4.1.9. Analiza modificărilor scorului UKU în timp și între genotipuri	54
4.1.10. Analiza modificărilor scorului AIMS în timp și între genotipuri	55
4.1.11. Analiza modificărilor scorului SAS în timp și între genotipuri	57
4.1.12. Analiza modificărilor scorului BARS în timp și între genotipuri	58
4.1.13. Analiza tratamentului	60
4.1.13.1. Rezultate generale	60
4.1.13.2. Compararea neurolepticelor privind greutatea	62
4.1.13.3. Compararea neurolepticelor privind GOT	64
4.1.13.4. Compararea neurolepticelor privind GPT	65
4.1.13.5. Compararea neurolepticelor privind insulina	67
4.1.13.6. Compararea neurolepticelor privind glicemia	69
4.1.13.7. Compararea neurolepticelor privind prolactina	70
4.1.13.8. Compararea neurolepticelor privind scorul GAF	72
4.1.13.9. Compararea neurolepticelor privind scorul UKU	73
4.1.14. Scorul Calgary	74
4.2. Discuții	75
5. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE	101
BIBLIOGRAFIE	105
ANEXE	I

REZUMAT

INTRODUCERE

Sănătatea mintală este esențială pentru bunăstarea generală și integrarea socială, iar prezența psihozelor în rândul copiilor și adolescenților are repercusiuni pe termen lung asupra dezvoltării lor, precum și asupra funcționării sociale, școlare/academice și profesionale. Diagnosticarea psihozelor în populația pediatrică reprezintă o provocare semnificativă din cauza vârstei, a etapelor de neuro-dezvoltare și a variabilității clinice. Prevenția, detecția timpurie și intervenția specializată precoce sunt esențiale pentru a preveni conversia la psihoză, dar și a limita consecințele negative ale evoluției simptomatologiei psihotice.

O abordare multidisciplinară este necesară în tratarea psihozelor la copii și adolescenți, incluzând evaluări clinice, neurobiologice și farmacogenetice. Variabilitatea răspunsului la medicamentele antipsihotice este influențată de factori genetici și fiziologici, subliniind importanța farmacogeneticii în medicina personalizată. Această abordare permite ajustarea tratamentelor în funcție de profilul genetic al pacientului.

Antipsihoticele tipice și atipice se deosebesc prin mecanismele lor de acțiune și profilul efectelor adverse. Testările farmacogenetice ajută la selectarea dozelor adecvate și la prevenirea reacțiilor adverse. Enzima citocromului P450 2D6 (CYP2D6) joacă un rol crucial în metabolizarea medicamentelor, iar variațiile genetice ale acesteia influențează atât eficacitatea, cât și toxicitatea tratamentelor antipsihotice.

Implementarea farmacogeneticii în tratamentul psihozelor la copii și adolescenți permite prescrierea unui tratament personalizat, reducând efectele adverse și îmbunătățind calitatea vieții pacienților. În acest context, farmacogenetica, markerii biologici și neuroimagistica oferă perspective promițătoare pentru practica clinică, ghidând medicii în alegerea celor mai optime opțiuni terapeutice.

PARTEA GENERALĂ

În partea generală sunt prezentate datele din literatura de specialitate, stadiul actual al cunoașterii legat de tulburările psihotice la copil și adolescent:

- *Scurte date istorice al tulburărilor psihotice.* Tulburările psihotice au fost descrise încă din antichitate, dar clasificarea și înțelegerea lor modernă au evoluat semnificativ în secolele XIX și XX. Termenul de "schizofrenie" a fost introdus de Eugen Bleuler în 1908, iar Karl Jaspers și Emil Kraepelin au contribuit la diferențierea tulburărilor psihotice de alte boli mintale. În ultimele decenii, în special în secolul XXI noile descoperiri în genetică, neuroimagistică și farmacologie au revoluționat diagnosticarea și tratamentul tulburărilor psihotice.
- *Aspecte clinice ale tulburărilor psihotice la copil și adolescenți,* pornind de la particularitățile clinice simptomatice la copii și adolescenți. Diagnosticarea tulburărilor psihotice la copii și adolescenți este complexă din cauza variabilității dezvoltării neuromotorie, cognitive și emoționale la aceste vârste. Tulburările pot afecta funcționarea globală, în domeniile școlar, familial și social. Simptomele psihotice la copii și adolescenți includ halucinații, deliruri, gândire dezorganizată și comportament bizar. Copiii pot prezenta dificultăți la școală, retragere socială și schimbări de comportament. La adolescenți, simptomele sunt adesea similare cu cele observate la

adulți, dar pot fi mai greu de identificat din cauza schimbărilor rapide caracteristice acestei perioade de dezvoltare

- *Epidemiologia tulburărilor psihotice la copil și adolescent.* Tulburările psihotice sunt relativ rare la copii și adolescenți, cu o prevalență estimată la aproximativ 0,5-1% în această grupă de vârstă. Primele simptome apar de obicei în adolescență, iar riscul este mai mare în cazul celor cu antecedente familiale de tulburări psihotice. Factorii genetici, de mediu și biologici contribuie la dezvoltarea acestor tulburări.
- *Etiopatogenia tulburărilor psihotice la copil și adolescent* este multifactorială, implicând factori genetici, biologici, de mediu și psihosociali. Disfuncțiile în neurotransmisie, în special în sistemele dopaminergic și glutamatergic, sunt implicate în patogeniza acestor tulburări. Evenimentele stresante din copilărie și adolescență pot precipita debutul simptomelor la indivizii susceptibili genetic.
- *Instrumentele de evaluare a tulburărilor psihotice* ajută în analiza minuțioasă a simptomatologiei și disfuncțiilor, în procesul de evaluare sunt folosite instrumente standardizate și validate științific. Evaluarea tulburărilor psihotice implică utilizarea unor instrumente standardizate, cum ar fi Scala Sindroamelor Pozitive și Negative (PANSS), Scala de Ameliorare Clinică Globală (CGI-S), Scala de Îmbunătățire Globală (CGI-I) și Scala Evaluării Globale a Funcționării (GAF). Aceste scale ajută la măsurarea severității simptomelor și a impactului asupra funcționării zilnice.
- *Intervențiile terapeutice* pentru tulburările psihotice la copii și adolescenți includ psihoterapia, terapiile de susținere și consilierea familială. Intervențiile timpurii sunt esențiale pentru a preveni deteriorarea ulterioară și pentru a îmbunătăți prognosticul pe termen lung. O abordare integrată, care combină tratamentele farmacologice și non-farmacologice, este cea mai eficientă.
- *Terapii psihofarmacologice actuale.* Tratamentul psihofarmacologic include antipsihotice tipice și atipice. Antipsihoticele atipice, cum ar fi Risperidona, Aripiprazolul și Quetiapina, sunt preferate datorită profilului lor de siguranță mai bun comparativ cu antipsihoticele tipice, care au un risc mai mare de efecte adverse extrapiramidale. Dozarea și alegerea medicamentului se bazează pe severitatea simptomelor și răspunsul individual la tratament.
- *Terapiile psihosociale* sunt esențiale în tratamentul tulburărilor psihotice, oferind suport complementar intervențiilor farmacologice. Printr-o abordare integrată și personalizată, aceste terapii pot ajuta pacienții să-și gestioneze mai bine simptomele, să-și îmbunătățească funcționarea zilnică și să-și crească calitatea vieții. Implementarea eficientă a acestor intervenții necesită o echipă multidisciplinară și implicarea activă a familiei și comunității.
- *Farmacogenetică, neuroimagică, markeri biologici – corelații tratament personalizat.* Farmacogenetica studiază variabilitatea genetică care influențează răspunsul la medicamente, permițând personalizarea tratamentului. Neuroimagică oferă informații despre modificările cerebrale asociate tulburărilor psihotice. Markerii biologici sunt utilizați pentru a monitoriza răspunsul la tratament și pentru a ajusta strategiile terapeutice. Astfel, farmacogenetica, neuroimagică și markerii biologici contribuie împreună la o abordare personalizată a tratamentului tulburărilor psihotice, permițând ajustarea terapiei în funcție de variabilitatea genetică, modificările cerebrale și monitorizarea precisă a răspunsului pacientului.
- *Citocromul P450, în special enzima CYP2D6,* joacă un rol important în metabolizarea antipsihoticelor. Polimorfismele genei CYP2D6 pot determina variabilitatea în răspunsul la tratament, influențând eficacitatea și riscul de efecte adverse. Testarea farmacogenetică a polimorfismelor CYP2D6 permite ajustarea dozelor de medicamente pentru a maximiza eficacitatea și a minimiza toxicitatea, facilitând la administrarea unui tratament mai personalizat și mai sigur pentru micuții pacienți.

PARTEA SPECIALĂ

Scopul studiului doctoral constă în investigarea corelațiilor clinico-biologice, profilul farmacogenetic și aspectele neuroimagistice ale copiilor și adolescenților cu psihoze, cu accent pe implementarea unui tratament personalizat antipsihotic adaptat profilului individual al pacientului.

Studiul va urmări progresul pacienților tratați în funcție de rezultatele testelor farmacogenetice, comparativ cu cei care nu primesc tratament fără o testare genetică prealabilă.

Obiectivele științifice generale

Obiectivele științifice generale urmăresc să determine în ce măsură identificarea fenotipului CYP2D6 al citocromului P450 este relevantă pentru aprecierea eficacității tratamentului cu antipsihotice și pentru evoluția pacienților.

Obiective științifice specifice

- Alcătuirea unui lot de studiu pe baza criteriilor de includere stabilite;
- Identificarea markeri genetici în lotul testat;
- Genotiparea CYP2D6 a lotului testat;
- Determinarea scorului PANSS ca metodă de evaluare a eficacității medicației antipsihotice;
- Stabilirea unei corelații între genotipului CYP2D6 și scăderea scorului PANSS ca metodă de evaluare a eficacității tratamentului antipsihotic;

Principalele obiective ale studiului au fost:

1. Evaluarea utilității clinice a testării farmacogenetice, a markerilor clinici, neurobiologici și neuroimagistici.
2. Determinarea eficacității intervențiilor farmacologice în tulburările psihotice ale copilului și adolescentului, bazate pe testare farmacogenetică.
3. Analizarea corelațiilor integrative între markerii clinici, farmacogenetici, neurobiologici, și neuroimagistici.
4. Evaluarea dinamică a evoluției clinice, a funcționării globale și a evenimentelor adverse în psihoze.

Terapia individualizată, adaptată profilului fiecărui pacient, reprezintă o perspectivă de viitor în practica clinică, vizând:

- Alegerea terapiei de primă intenție;
- Remisia rapidă a simptomatologiei fără necesitatea ajustării sau schimbării schemei terapeutice;
- Prevenirea recăderilor;
- Evitarea efectelor adverse grave;
- Menținerea funcționalității pacientului pe termen lung, sau chiar pe toată durata vieții.

Material și metodă

Studiul s-a desfășurat pe o populație pediatrică ce a inclus copii și adolescenți cu diagnostic de psihoză. În studiu au fost incluși 63 pacienți cu diagnostic de Schizofrenie conform DSM 5, aflați în evidența Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii “Louis Turcanu”, Secția Clinică de Psihiatrie Pediatrică, studiul a fost efectuat între anii 2019 și 2024. Toate datele și informațiile cu privire la aspectele clinice au fost colectate din foile de observație, fișele de consultație aflate în evidența Clinicii de Psihiatrie Pediatrică, prin anamneză și interviu.

Studiul este un studiu prospectiv, nonintervențional, observațional constând în aplicarea scalelor psihiatrice, urmărirea evoluției pacienților pe o perioadă de 18 luni. Consimțământul informat al părinților/tutorilor legali și acordul pacientului au fost obținute pentru includerea în studiu.

Studiul a urmat Regulamentului Comitetului de Etică al Universității de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” din Timișoara și al Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii „Louis Turcanu”, Timișoara, România, respectiv, cerințele GCP (Bună Practică Clinică), Aviz Comisia de etică în Cercetarea Științifică (CECS) Nr. 32/01.10.2019, respectă Declarația de la Helsinki și standardele de etică în cercetarea biomedicală, drepturile participanți la studiu sunt respectate.

Criteriile de includere în lotul de studiu au fost:

- Diagnosticul pozitiv de Schizofrenie conform Manualului de Diagnostic și Statistică a Tulburărilor Mentale (DSM-5);
- Recomandarea pentru tratament cu antipsihotice;
- Acordul informat pentru participarea la studiu;
- Vârsta cuprinsă între 13 și 18 ani;
- Un scor PANSS (Scala Sindromelor Pozitive și Negative) ≥ 70 ;
- Existența capacității de înțelegere.

Criteriile de excludere a pacienților din lotul de studiu au inclus:

- Neîndeplinirea criteriilor de diagnostic pentru Schizofrenie conform Manualului de Diagnostic și Statistică a Tulburărilor Mentale (DSM-5);
- Un scor PANSS ≤ 70 ;
- Prezența unei patologii neurologice asociate;
- Rezultatele analizelor de laborator modificate semnificativ;
- Consumul de substanțe psihoactive, medicamente sau alcool;.
- Întârziere mintală (QI ≤ 69).

Evaluarea somatică a pacienților a inclus examinarea clinică a aparatelor și sistemelor, măsurarea semnelor vitale (puls, tensiune arterială, temperatură) și a greutății corporale. Reevaluarea s-a efectuat la intervale de 3, 6, 12 și 18 luni.

Pentru evaluarea paraclinică, pacienților li s-au prelevat probe de sânge pentru analize hematologice (hemoleucogramă cu formulă leucocitară) și biochimice (electroliti, uree, creatinină, transaminaze, insulină, glicemie, prolactină, funcție tiroidiană) la momentul includerii în studiu, precum și la 6, 12 și 18 luni. Genotiparea a necesitat o singură prelevare de sânge la includerea în studiu.

De asemenea, la momentul includerii în studiu, pacienții au fost supuși unor consulturi interdisciplinare, inclusiv evaluare neurologică, evaluare psihologică, electroencefalogramă (EEG) și imagistică prin rezonanță magnetică (RMN) cerebrală.

Dintre cei 63 pacienți luați în studiu, 32 nu au fost testați farmacogenetic și 31 au fost testați farmacogenetic. În urma genotipării, lotul pacienților testați a fost împărțit în funcție de genotip astfel: 19 metabolizatori extensivi – normali (wt), 12 metabolizatori intermediari (*4/wt).

Medicația antipsihotică a fost inițiată de către medicul specialist în psihiatria copilului și adolescentului la includerea în studiu după judecata clinică a medicului, în funcție de simptomatologia pacientului și rezultatul la scalele administrate. În unele cazuri a fost necesară ajustarea schemei terapeutice sau schimbarea tratamentului antipsihotic după evaluarea de la 3 luni, ținându-se cont de testarea farmacogenetică, evoluție, apariția efectelor adverse. A fost permisă asocierea unui tratament anxiolitic cu o benzodiazepină sau a unui tratament timostabilizator la pacienții care au prezentat tulburări de reglare emoțională sau anxietate.

Medicația pacienților

Antipsihoticele atipice utilizate au fost Risperidona (2–4 mg/zi), Aripiprazol (10–15 mg/zi), Olanzapina (5–10 mg/zi), Quetiapină (300mg/zi) care, statistic, se regăsesc cel mai frecvent în schema de tratament copiilor cu tulburări psihotice. Medicul curant al fiecărui pacient a administrat medicația, nu s-a intervenit în prescrierea tratamentului, medicul curant fiind cel care a administrat un alt antipsihotic atunci când evoluția nu a fost favorabilă, au

apărut reacții adverse și în urma testării genetice conform aprecierii clinice a medicului. La 38% dintre pacienți au fost necesare două sau chiar trei modificări antipsihotice din cauza apariției efectelor adverse sau a persistenței simptomelor psihotice. În unele cazuri, s-au administrat succesiv două antipsihotice (Risperidonă cu Aripiprazol sau Risperidonă cu Olanzapină). În majoritatea cazurilor, Risperidona a fost înlocuită cu Olanzapină.

Următoarele scale au fost aplicate pentru investigarea clinică a pacienților:

- Scala Sindromului Pozitiv și Negativ (PANSS) a fost utilizată pentru evaluarea obiectivă a simptomelor psihiatrice la copii și adolescenți, pentru a cuantifica eficacitatea tratamentului antipsihotic în cohorta de studiu. Scorurile PANSS au fost determinate la momentul inițial și la 1, 3, 6, 12 și 18 luni de la inițierea tratamentului farmacologic.
- Scala Columbia de Evaluare a Gravității Suicidului (C-SSRS) a fost folosită pentru evaluarea ideii de suicidare, comportamentului suicidar și a riscului de suicid la momentul includerii în studiu și la 3, 6 și 12 luni după includere.
- Scala de Depresie Calgary pentru Schizofrenie (CDSS) a fost utilizată pentru a evalua simptomele depresive la momentul inițial și la 3, 6, 12 și 18 luni.
- Scala de Îmbunătățire Clinică Globală (CGI-S) a fost aplicată pentru a măsura severitatea globală a tulburării.
- Scala de Impresie Clinică Globală de Îmbunătățire (CGI-I) a fost utilizată pentru a evalua îmbunătățirea generală și răspunsul terapeutic.
- Scorul de Evaluare Globală a Funcționării (GAF) a fost folosit pentru evaluarea globală a funcționării. Scorurile CGI-S și GAF au fost aplicate la momentul inițial și la 3, 6, 12 și 18 luni, în timp ce scala CGI-I a fost aplicată la 3, 6, 12 și 18 luni după administrarea medicației.
- Scala de Evaluare a Efectelor Adverse (UKU), Scala de Evaluare a Simptomelor Extrapiramidale (SAS), Scala pentru Mișcări Involuntare Anormale (AIMS) și Scala de Evaluare a Akatiziei Barnes au fost aplicate la momentul inițial și ulterior la 1, 3, 6, 12 și 18 luni.

Testarea farmacogenetică a fost realizată prin genotipare SNP utilizând RT-PCR pe probe de ADN colectate de la pacienți. Pentru a înțelege mai bine variațiile genetice în răspunsul pacienților la terapia cu antipsihotice atipice, asigurând o siguranță, tolerabilitate și eficacitate optimă a tratamentului, probele de ADN au fost colectate pentru genotiparea SNP prin RT-PCR. Profilul alelic CYP* a fost determinat prin fluorescență specifică alelei și analizat utilizând software-ul de discriminare alelică (Quant Studio 6, versiunea 1.6.1, Applied Biosystems™ TaqMan® Assays, Foster City, CA, SUA).

Eficacitatea terapiei alese în corelație cu testele farmacogenetice a fost evaluată prin rezultatele scalelor clinice aplicate și prin modificările înregistrate la markerii neurobiologici. Abordarea integrativă a inclus tratamentul medicamentos personalizat și intervenții psihosociale.

Analiza statistic

Normalitatea a fost evaluată folosind testul Shapiro-Wilk și s-a constatat că majoritatea datelor nu aveau o distribuție normală. Drept urmare, a fost alese teste non-parametrice pentru analiză. Rezultatele sunt prezentate sub formă de valori mediane și intervale interquartile (IQR).

Pentru a compara datele la aceleași puncte de timp, au fost utilizate testele Mann-Whitney U și Kruskal-Wallis cu testul post hoc Dunn. Compararea datelor la aceleași puncte de timp, repetate la diferite momente, a fost realizată folosind testul Friedman.

Datele categorice au fost prezentate sub formă de numere și frecvențe. Au fost create tabele de contingență pentru categoriile ordinale și categorice și au fost utilizate testul Chi2 pentru a verifica asocierile între rândurile și coloanele tabelului. Au fost folosite testul de corelație Spearman pentru a studia corelațiile și alpha Cronbach pentru consistența chestionarelor.

Rezultatele sunt prezentate sub formă tabelară și grafică. Semnificația statistică a fost stabilită la valori $p < 0.05$. Analiza statistică a fost realizată folosind MedCalc® Statistical Software versiunea 20.216 (MedCalc Software Ltd., Ostend, Belgia), R Core Team (2023). R: Language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria, și Python Software Foundation. Python Language Reference versiunea 3.

Rezultatele și discuții

Datele obținute din analiza statistică (scoruri medii, diferențe între grupuri, p-values, analiza parametrilor de-a lungul timpului, etc.) au fost prezentate sub formă de grafice și tabele.

În cadrul secțiunii dedicate discuțiilor, rezultatele obținute au fost analizate și detaliate, comparate cu studiile anterioare publicate și literatura de specialitate, cercetări publicate în general pentru vârsta adultă, populația pediatrică fiind mai puțin studiată. Rezultatele și discuțiile au fost bine structurate, au condus la concluzii cu mari implicații pentru practica clinică și abordarea terapeutică a copiilor și adolescenților cu psihoze.

- Analiza demografică a arătat că cohorta a fost compusă din 57,14% gen masculin și 42,86% gen feminin, dintre care 69,84% proveneau din zone urbane. Vârsta mediană a fost de 15 ani, iar coeficientul de inteligență median de 87.
- Testarea farmacogenetică nu a fost efectuată la 50,79% dintre pacienți, în timp ce 49,21% au fost testați farmacologic (30,16% au fost metabolizatori extensivi și 19,05% metabolizatori intermediari).
- Structura familiei indică faptul că 65,08% au fost crescuți de ambii părinți, iar 34,92% au provenit din familii dezorganizate.
- Analiza istoricului pacienților a relevat că majoritatea participanților (80,95%) proveneau din nașteri fiziologice. Majoritatea pacienților (82,54%) au prezentat o dezvoltare psihomotorie corespunzătoare etapelor lor de vârstă, în timp ce 17,46% au arătat întârzieri în dezvoltare. Examinările neurologice au indicat că 12,7% dintre pacienți prezentau modificări neurologice, iar 20,63% au arătat anomalii la RMN.
- Studiul a indicat o tendință generală de creștere în greutate printre participanți, cu o creștere medie de la 69 kg la 71 kg în decurs de 18 luni. Nu s-au observat diferențe semnificative în schimbările de greutate între diferitele genotipuri sau între cele două intervale de timp analizate.
- Acest studiu a demonstrat o scădere semnificativă a scorurilor PANSS în timp în toate grupele, indicând o îmbunătățire a severității simptomelor. S-a observat o diferență semnificativă în scorurile PANSS între genotipuri ($p=0,034$), evidențiind impactul variațiilor genetice asupra răspunsului la tratament. În ansamblu, scorul median PANSS a scăzut de la 118 la 59 în decurs de 18 luni, reflectând o îmbunătățire substanțială. Este de remarcat că grupul EM a prezentat cea mai mare îmbunătățire, cu scoruri scăzând de la 118 la 40, în timp ce grupul IM a prezentat, de asemenea, o îmbunătățire semnificativă. Aceste constatări subliniază eficacitatea tratamentului și relevanța luării în considerare a factorilor genetici individuali în evaluarea rezultatelor tratamentului.
- Analiza insulinei a relevat variații semnificative în timp în grupurile Aripiprazol, Olanzapină și Risperidonă, cu diferențe genotipice notabile observate doar pentru Olanzapină ($p=0.010$). Mai exact, Aripiprazol a prezentat o creștere constantă a nivelurilor medii de insulină de la 12.45 la început la 14.8 la 18 luni ($p=0.430$). Nivelurile de Olanzapină au crescut de la 17.55 la început la 19.3 la 6 luni, înainte de a scădea la 16.25 la 18 luni, demonstrând o diferență semnificativă ($p=0.010$). Nivelurile de Risperidonă au crescut semnificativ de la 12.1 la început la 23.3 la 12 luni și apoi au scăzut la 17.9 la 18 luni ($p=0.910$). Quetiapina a prezentat fluctuații

ușoare fără diferențe semnificative ($p=0.714$). S-au observat schimbări semnificative în timp, în special în grupul de Olanzapină, pe baza genotipurilor.

- Analiza de laborator pentru grupul care nu a efectuat testare farmacogenetică a relevat schimbări semnificative ale unor parametri cheie în timp, indicând modificări ale funcției hepatice, metabolismului glucozei, nivelurilor de insulină și prolactină. Valorile mediane pentru GOT au rămas stabile, în timp ce GPT a arătat o creștere semnificativă de la 13,5 la început la 17 la 18 luni. Nivelurile de glucoză din sânge și insulină au crescut, de asemenea, semnificativ, cu glucoza crescând de la 4,43 la început la 4,77 la 18 luni, iar insulina de la 12,42 la 15,7. În mod similar, nivelurile de prolactină au crescut de la 187,95 la 217,66 pe parcursul perioadei de studiu. Aceste constatări subliniază efectul tratamentului asupra diverselor funcții metabolice și hormonale.
- Rezultatele au demonstrat o corelație semnificativă între scorurile PANSS, CGI-S, CGI-I și GAF, sugerând o relație strânsă între severitatea simptomelor și funcționarea generală a pacienților. Aceste corelații indică faptul că, pe măsură ce severitatea simptomelor scade, funcționarea generală a pacienților se îmbunătățește, ceea ce este esențial pentru evaluarea eficienței tratamentului. În mod specific, scorurile PANSS au fost puternic corelate cu scorurile CGI-S ($r = 0,723$, $p < 0,001$) și CGI-I ($r = 0,641$, $p < 0,001$), în timp ce scorurile GAF au prezentat corelații inverse puternice cu PANSS ($r = -0,812$, $p < 0,001$). Aceste rezultate subliniază importanța monitorizării interacțiunilor dintre simptome și funcționare pentru optimizarea tratamentului pacienților.
- În general, testele Chi-pătrat nu au indicat relații semnificative între tipul farmacogenetic și tratament pentru tratamentele anxiolitice ($p=0.910$) sau timostabilizatoare ($p=0.309$), sugerând că alegerile de tratament nu au fost influențate de variațiile genetice dintre grupuri.
- Analiza scorurilor UKU pentru pacienții care au urmat patru tratamente neuroleptice (Aripiprazol, Olanzapină, Risperidon și Quetiapină) nu a arătat diferențe semnificative între tipurile de tratament ($p=0.354$). Totuși, toate grupurile au prezentat schimbări semnificative din punct de vedere statistic în timp, cu o tendință de agravare a scorurilor între 3 și 6 luni, urmată de o îmbunătățire. În mod specific, Aripiprazol și Olanzapină au arătat o scădere a scorurilor mediane UKU la 18 luni, în timp ce Risperidone a scăzut și el după o perioadă stabilă. Quetiapina a fost inițial crescută la 3 luni, dar s-a îmbunătățit la 18 luni.
- La momentul de 3 luni, 47 de pacienți (74,60%) au avut o schimbare a tratamentului neuroleptic, distribuția pe grupuri fiind următoarea: 22 (34,92%) în grupul fără testare farmacogenetică, 14 (22,22%) în grupul EM și 11 (17,46%) în grupul IM.
- Testul Friedman a indicat diferențe semnificative în scorurile GAF ($p=0.036$). În general, scorurile GAF s-au îmbunătățit de la o valoare mediană de 39 la început la 60 la 18 luni. Este de remarcat faptul că pacienții care nu au schimbat tratamentul au avut scoruri GAF mai mari (72,5) decât cei care au schimbat tratamentul (68), sugerând că schimbările de tratament ar putea fi corelate cu nivele mai scăzute de funcționare.
- Distribuția specifică a tratamentelor neuroleptice la 3 luni a arătat diferențe semnificative ($p<0.001$) în funcție de genotip. Aripiprazolul a fost utilizat predominant în grupul fără testare farmacogenetică, în timp ce Olanzapina a fost prescrisă mai frecvent în grupul IM. Utilizarea Risperidonei a fost, de asemenea, mai mare în grupul fără testare farmacogenetică, în timp ce Quetiapina a fost utilizată în principal în grupul EM. Aceste constatări subliniază variațiile în tratamentele neuroleptice pe baza statutului testării farmacogenetice, deși nu s-a observat un impact semnificativ asupra eficacității generale a tratamentului.

- Olanzapina a fost prescrisă mai frecvent în grupul IM, în timp ce Aripiprazolul și Risperidona au fost utilizate predominant în grupul fără testare farmacogenetică. Quetiapina a fost administrată grupului EM.
- Aceste rezultate sugerează că statutul testării farmacogenetice poate influența alegerea tratamentului neuroleptic după o schimbare inițială, subliniind rolul potențial al factorilor genetici în ghidarea deciziilor terapeutice.
- S-a observat o tendință semnificativă de scădere a scorurilor Calgary pe parcursul perioadei de monitorizare pentru toate grupurile, indicând o îmbunătățire generală a stării pacienților. O analiză detaliată a grupurilor a arătat o scădere constantă a frecvenței simptomelor depresive pe Scala Calgary atât pentru grupul fără testare farmacogenetică, cât și pentru grupurile EM și IM, subliniind eficacitatea largă a intervențiilor, indiferent de genotip.
- Rezultatele sugerează că, pe lângă intervențiile clinice, integrarea strategiilor de consolidare a rezilienței și susținerea funcționării sociale pot contribui la îmbunătățirea sănătății mintale generale a pacienților cu schizofrenie.

Concluzii și Contribuții Personale

1. Acest studiu subliniază rolul semnificativ al strategiilor de tratament personalizat în gestionarea tulburărilor psihotice la populațiile pediatrice. Prin integrarea testării farmacogenetice și a biomarkerilor, studiul a avut ca scop creșterea preciziei și eficacității terapiei antipsihotice. Rezultatele acestui studiu indică îmbunătățiri substanțiale în rezultatele clinice, evidențiind potențialele beneficii ale medicinei personalizate.
2. Rezultatele studiului au demonstrat o îmbunătățire semnificativă a funcționării generale a pacienților, evidențiată de creșterea scorurilor GAF în întreg lotul. Grupul de metabolizatori extensivi (EM) a prezentat cea mai mare îmbunătățire, indicând eficacitatea testării farmacogenetice în optimizarea planurilor de tratament.
3. Scorurile CGI-S au prezentat, de asemenea, o scădere accentuată, reflectând o reducere a severității simptomelor. Această scădere a fost semnificativă statistic în toate grupele de genotipuri, grupul EM prezentând cea mai mare îmbunătățire. Aceasta sugerează că factorii genetici influențează semnificativ răspunsurile la tratament și că profilarea farmacogenetică poate îmbunătăți rezultatele terapeutice.
4. Studiul a arătat o corelație semnificativă între scorurile PANSS, CGI-S, CGI-I și GAF, sugerând o relație strânsă între severitatea simptomelor și funcționarea generală a pacienților.
5. Acest studiu subliniază importanța monitorizării biochimice regulate, în special a funcției hepatice și a markerilor metabolici. S-au observat creșteri semnificative ale nivelurilor de GPT și insulină, sugerând riscuri potențiale pentru disfuncția hepatică și sindromul metabolic. Acestea subliniază necesitatea monitorizării continue pentru a gestiona eficient aceste riscuri. Nivelurile de glicemie și insulină au arătat o tendință constantă de creștere, indicând o posibilă schimbare către un metabolism al glucozei afectat sau debutul rezistenței la insulină.
6. Acest studiu a descoperit diferențe semnificative în răspunsurile la tratament pe baza genotipurilor, în special în rândul pacienților tratați cu Aripiprazol. Diferențele legate de genotip în scorurile CGI-I sugerează că profilarea genetică poate ghida selecția unor tratamente mai eficiente. Absența unui impact semnificativ al genotipurilor asupra altor medicamente sugerează că protocoalele standard de tratament pot fi aplicate pe scară largă, fără personalizare farmacogenetică extinsă.
7. Variabilitatea profilurilor metabolice și mediul psihosocial joacă un rol important în rezultatele pacienților. Intervențiile de sănătate publică personalizate sunt necesare

pentru a aborda acești factori, în special pentru pacienții cu un mediu familial monoparental sau de îngrijire alternativă.

8. S-a observat o stabilizare a creșterii în greutate după șase luni, fără diferențe semnificative între genotipuri, sugerând că, deși profilele farmacogenetice nu au influențat variațiile de greutate, alți factori, cum ar fi dieta și stilul de viață, trebuie gestionate pentru a preveni obezitatea și problemele de sănătate asociate.
9. Acest studiu oferă un cadru robust pentru cercetările și practica clinică viitoare privind psihozele la copii și adolescenți. Integrarea testării farmacogenetice, monitorizarea biochimică completă și strategiile de tratament personalizate pot îmbunătăți semnificativ rezultatele clinice. Cercetările viitoare ar trebui să exploreze impactul pe termen lung al acestor abordări și să rafineze metodologiile pentru a înțelege mai bine interacțiunea complexă între factorii genetici, biochimici și psihosociali în tratamentul tulburărilor psihotice la copii și adolescenți.
10. Prin utilizarea unei abordări integrative și multidisciplinare, acest studiu subliniază potențialul de a modifica evoluția tulburărilor psihotice și de a îmbunătăți calitatea vieții copiilor și adolescenților cu tulburări psihotice.

Limitări ale studiului:

- Numărul mic de pacienți din studiu limitează puterea statistică.
- Stadiul neurodevelopmental al pacienților poate influența atât manifestarea simptomelor psihotice, cât și răspunsul la tratament. Această variabilitate legată de dezvoltarea creierului poate duce la diferențe în modul în care fiecare pacient procesează și răspunde la intervențiile terapeutice, limitând astfel consistența rezultatelor.
- Factorii de risc individuali, cum ar fi istoricul familial de tulburări psihice, mediul social și economic, dieta, experiențele stresante și suportul familial sau educațional, pot influența răspunsul terapeutic.

Studiul de față aduce o contribuție valoroasă în abordarea tulburărilor psihotice la copii și adolescenți, investigând relația dintre markerii clinici, neurobiologici, farmacogenetici și neuroimagistici.

**„VICTOR BABEŞ” UNIVERSITY OF MEDICINE
AND PHARMACY FROM TIMIŞOARA
FACULTY OF MEDICINE
DEPARTMENT VIII - NEUROSCIENCES**

BENGA D. FLOAREA - ADRIANA



PhD THESIS

**CLINICAL, PHARMACOGENETIC, NEUROIMAGING
CORRELATIONS AND IMPLEMENTATION OF
PERSONALIZED THERAPIES IN CHILD AND
ADOLESCENT PSYCHOTIC DISORDERS**

A B S T R A C T

Scientific Coordinator

Prof. NUSSBAUM LAURA-ALEXANDRA, MD PhD

**Timișoara
2024**

CONTENTS

List of published papers	VI
List of abbreviation	VII
Figure index	IX
Table index	X
Dedication	XII
Acknowledgements	XIII
INTRODUCTION	XV

GENERAL PART

1. CLINICAL FEATURES AND ASSESSMENT OF PSYCHOTIC DISORDERS	1
1.1. Brief Historical Data on Psychotic Disorders.....	1
1.2. Clinical Aspects of Psychotic Disorders in Children and Adolescents	3
1.3. Symptomatology-clinical characteristics in children and adolescents.....	3
1.4. Epidemiology of Psychotic Disorders in Children and Adolescents.....	6
1.5. The etiopathogenesis of psychotic disorders in children and adolescents	7
1.6. Tools for Assessing Psychotic Disorders	10
2. PERSONALIZED TREATMENT IN PSYCHOTIC DISORDERS.....	17
2.1. Therapeutic Intervention.....	17
2.1.1. Current Psychopharmacological Therapies	17
2.1.2 Metabolism of Antipsychotics in the Treatment of Psychoses	20
2.1.3. Adverse reactions of antipsychotics.....	22
2.1.4. Pharmacogenetics, neuroimaging, biological markers –correlations for personalized treatment.....	24
2.1.5. Factors influencing response to antipsychotic medication.....	27
2.1.6. Biological markers	28
2.1.7. CYP2D6 Genetic Polymorphism and Cytochrome P450 Implications	30
2.2. Psychosocial therapies.....	33

SPECIAL PART	35
--------------------	----

3. MOTIVATION, OBJECTIVES, AND RESEARCH METHODOLOGY	35
3.1. The purpose and objectives of the research	35
3.2. Materials and methods	36
4. STUDY RESULTS AND IMPLICATIONS. DISCUSSIONS.....	41
4.1. Results	41
4.1.1. Demographics	41
4.1.2. Analysis of Weight Changes Over Time and Across Genotypes	42

4.1.3. Analysis of PANSS Score Changes Over Time and Across Genotypes.....	44
4.1.4. Analysis of CSSRS Score Changes Over Time and Across Genotypes.....	45
4.1.5. Analysis of CGI-S Score Changes Over Time and Across Genotypes.....	47
4.1.6. Analysis of CGI-I Score Changes Over Time and Across Genotypes	47
4.1.7. Analysis of GAF Score Changes Over Time and Across Genotypes	48
4.1.8. Longitudinal Laboratory Analysis of Biochemical Parameters in Different Genotype Groups	50
4.1.9. Analysis of UKU Score Changes Over Time and Across Genotypes	54
4.1.10. Analysis of AIMS Score Changes Over Time and Across Genotypes	55
4.1.11. Analysis of SAS Score Changes Over Time and Across Genotypes.....	57
4.1.12. Analysis of BARS Score Changes Over Time and Across Genotypes	58
4.1.13. Treatment analysis	60
4.1.13.1. General results.....	60
4.1.13.2. Neuroleptic comparison regarding weight	62
4.1.13.3. Neuroleptic comparison regarding GOT	64
4.1.13.4. Neuroleptic comparison regarding GPT	65
4.1.13.5. Neuroleptic comparison regarding insulin.....	67
4.1.13.6. Neuroleptic comparison regarding blood sugar	69
4.1.13.7. Neuroleptic comparison regarding prolactin	70
4.1.13.8. Neuroleptic comparison regarding GAF score.....	72
4.1.13.9. Neuroleptic comparison regarding UKU score	73
4.1.14. Calgary score	74
4.2. Discussions	75
5. CONCLUSIONS AND PERSONAL CONTRIBUTIONS	101
BIBLIOGRAPHY	105
ANNEX	I

ABSTRACT

INTRODUCTION

Mental health is essential for overall well-being and social integration, and the presence of psychoses among children and adolescents has long-term repercussions on their development, as well as on their social, academic, and professional functioning. Diagnosing psychoses in the pediatric population represents a significant challenge due to age, stages of neurodevelopment, and clinical variability. Prevention, early detection, and early specialized intervention are crucial in preventing conversion to psychosis and limiting the negative consequences of psychotic symptom development.

A multidisciplinary approach is necessary in the treatment of psychoses in children and adolescents, including clinical, neurobiological, and pharmacogenetic assessments. The variability in response to antipsychotic medications is influenced by genetic and physiological factors, emphasizing the importance of pharmacogenetics in personalized medicine. This approach allows for treatment adjustments based on the patient's genetic profile.

Typical and atypical antipsychotics differ in their mechanisms of action and side effect profiles. Pharmacogenetic testing helps in selecting appropriate doses and preventing adverse reactions. The cytochrome P450 2D6 enzyme (CYP2D6) plays a crucial role in drug metabolism, and its genetic variations affect both the efficacy and toxicity of antipsychotic treatments.

The implementation of pharmacogenetics in the treatment of psychoses in children and adolescents allows for the prescription of personalized treatment, reducing side effects and improving patients' quality of life. In this context, pharmacogenetics, biological markers, and neuroimaging offer promising perspectives for clinical practice, guiding physicians in choosing the most optimal therapeutic options.

GENERAL SECTION

The general section presents data from the literature and the current state of knowledge regarding psychotic disorders in children and adolescents:

- *Brief Historical Data on Psychotic Disorders.* Psychotic disorders have been described since ancient times, but their classification and modern understanding have evolved significantly in the 19th and 20th centuries. The term "schizophrenia" was introduced by Eugen Bleuler in 1908, and Karl Jaspers and Emil Kraepelin contributed to differentiating psychotic disorders from other mental illnesses. In recent decades, especially in the 21st century, new discoveries in genetics, neuroimaging, and pharmacology have revolutionized the diagnosis and treatment of psychotic disorders.
- *Clinical Aspects of Psychotic Disorders in Children and Adolescents.* This section covers the clinical features of psychotic disorders in children and adolescents. Diagnosing psychotic disorders in children and adolescents is complex due to the variability in neuromotor, cognitive, and emotional development at these ages. These disorders can affect global functioning, including school, family, and social domains. Psychotic symptoms in children and adolescents include hallucinations, delusions, disorganized thinking, and bizarre behavior. Children may experience difficulties at school, social withdrawal, and changes in behavior. In adolescents, symptoms are

often similar to those seen in adults, but they can be harder to identify due to the rapid changes typical of this developmental period.

- *Epidemiology of Psychotic Disorders in Children and Adolescents.* Psychotic disorders are relatively rare in children and adolescents, with an estimated prevalence of around 0.5-1% in this age group. The first symptoms usually appear during adolescence, and the risk is higher in those with a family history of psychotic disorders. Genetic, environmental, and biological factors contribute to the development of these disorders.
- *Assessment tools for psychotic disorders aid in the thorough analysis of symptoms and dysfunctions.* The evaluation process involves the use of standardized and scientifically validated tools. Assessing psychotic disorders includes employing standardized instruments such as the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), the Clinical Global Impression-Severity Scale (CGI-S), the Clinical Global Impression-Improvement Scale (CGI-I), and the Global Assessment of Functioning (GAF) Scale. These tools help measure symptom severity and the impact on daily functioning.
- *Therapeutic interventions for psychotic disorders in children and adolescents include psychotherapy, supportive therapies, and family counseling.* Early interventions are essential to prevent further deterioration and improve long-term prognosis. An integrated approach that combines pharmacological and non-pharmacological treatments is the most effective.
- *Current psychopharmacological therapies.* Psychopharmacological treatment includes typical and atypical antipsychotics. Atypical antipsychotics, such as Risperidone, Aripiprazole, and Quetiapine, are preferred due to their better safety profile compared to typical antipsychotics, which carry a higher risk of extrapyramidal side effects. Dosing and medication choice are based on symptom severity and individual response to treatment.
- *Psychosocial therapies are essential in the treatment of psychotic disorders, offering complementary support to pharmacological interventions.* Through an integrated and personalized approach, these therapies can help patients better manage their symptoms, improve daily functioning, and enhance their quality of life. Effective implementation of these interventions requires a multidisciplinary team and the active involvement of the family and community.
- *Pharmacogenetics, neuroimaging, biological markers – correlations for personalized treatment.* Pharmacogenetics studies the genetic variability that influences drug response, enabling treatment personalization. Neuroimaging provides insights into brain changes associated with psychotic disorders. Biological markers are used to monitor treatment response and adjust therapeutic strategies. Together, pharmacogenetics, neuroimaging, and biological markers contribute to a personalized approach to treating psychotic disorders, allowing therapy to be tailored to genetic variability, brain changes, and precise patient monitoring.
- *Cytochrome P450, particularly the CYP2D6 enzyme, plays an important role in antipsychotic metabolism.* Polymorphisms in the CYP2D6 gene can cause variability in treatment response, influencing both efficacy and the risk of adverse effects. Pharmacogenetic testing for CYP2D6 polymorphisms allows for dose adjustments to maximize efficacy and minimize toxicity, facilitating the administration of safer and more personalized treatment for young patients.

SPECIAL SECTION

The aim of the doctoral thesis is to investigate the clinical-biological correlations, pharmacogenetic profiles, and neuroimaging aspects of children and adolescents with psychosis, as well as the implementation of personalized antipsychotic treatment tailored to the individual profile of the patient. Additionally, this study will monitor the progress of patients who receive treatment based on pharmacogenetic tests and compare them to those who receive treatment without prior genetic testing.

General scientific objectives

The main scientific objectives were to assess the relevance of identifying the CYP2D6 phenotype of cytochrome P450 in evaluating the effectiveness of antipsychotic treatment and the evolution of patients.

Specific scientific objectives

- Establishing a study cohort based on defined inclusion criteria.
- Identifying genetic markers in the tested cohort;
- Genotyping CYP2D6 in the study cohort;
- Identifying genetic markers in the study cohort;
- Establishing a correlation between the CYP2D6 genotype and the reduction in the PANSS score as a method for evaluating the efficacy of antipsychotic treatment.

The main objectives of the study are:

1. To evaluate the clinical utility of pharmacogenetic testing as well as neurobiological, neuroimaging, and neuroendocrinological markers.
2. To determine the efficacy of pharmacological interventions for childhood and adolescent psychotic disorders based on pharmacogenetic testing.
3. To analyze integrative correlations between pharmacogenetic, neurobiological, neuroendocrinological, and neuroimaging markers.
4. Dynamic Assessment of Clinical Evolution, Global Functioning, and Adverse Events in Psychoses.

Therapeutic interventions based on an integrative and multidisciplinary approach will modify the evolution of the disorder in a personalized and optimal manner, improving the quality of life of children and adolescents. Individualized therapy tailored to each patient's profile represents a future perspective in clinical practice, aiming to:

- Choose the first-line therapy;
- Rapid remission of symptoms without the need for adjustments or changes in therapeutic regimen;
- Prevent relapses;
- Avoid severe adverse effects;
- Maintain patient functionality in the long term, or even throughout their lifetime.

Materials and methods

The research was conducted on a group of children and teenagers who had been diagnosed with psychosis. The study included 63 patients diagnosed with schizophrenia according to DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) (16) and K-SADS-PL (The Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia and Lifetime Version), who were being treated at the "Louis Țurcanu" Emergency Clinical Hospital for Children, Pediatric Psychiatry Clinic, between. The study was conducted over the period 2019-2024.

All clinical data and information were gathered from medical observation sheets and consultation records maintained by the Pediatric Psychiatry Clinic through histories and interviews.

This is a prospective, observational and interventional study involving the application of psychiatric scales and monitoring the evolution of patients over an 18-month period. Informed consent from parents/legal guardians and patient consent were obtained for inclusion in the study. The study adhered to the regulations of the Ethics Committee of the "Victor Babeș" University of Medicine and Pharmacy in Timișoara and the "Louis Turcanu" Emergency Clinical Hospital for Children, Timișoara, Romania, as well as GCP (Good Clinical Practice) requirements. The study was approved by the Ethics Committee for Scientific Research (ECSR) with approval No. 32/01.10.2019 and complied with the Declaration of Helsinki and ethical standards in biomedical research, ensuring that the rights of the study participants were respected.

Inclusion criteria for the study cohort

- Positive diagnosis of schizophrenia according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5);
- Recommendation for antipsychotic treatment;
- Informed consent for participation in the study;
- Age between 13 and 18 years;
- A PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) score ≥ 70 ;
- Ability to comprehend and understand.

Exclusion criteria for the study cohort

- Failure to meet the diagnostic criteria for schizophrenia according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5);
- A PANSS score ≤ 70 ;
- Presence of associated acute neurological pathology;
- Significantly altered laboratory test results;
- Consumption of psychoactive substances, medications, or alcohol
- Intellectual disability (IQ ≤ 69).

The somatic evaluation of the patients included a clinical examination of the organ systems, measurement of vital signs (pulse, blood pressure, and temperature), and body weight assessment. Patients were re-evaluated at intervals of 1, 3, 6, 12, and 18 months.

For paraclinical evaluation, blood samples were collected for hematological analyses (complete blood count with white blood cell differential) and biochemical analyses (electrolytes, urea, creatinine, transaminases, insulin, glucose, prolactin, and thyroid function) at the time of study inclusion, as well as at 6 and 12 months. Genotyping required a single blood draw for study inclusion.

Additionally, at the time of study inclusion, patients underwent interdisciplinary consultations including neurological assessment, psychological evaluation, electroencephalography (EEG), and cerebral magnetic resonance imaging (MRI).

Of the 63 patients included in the study, 32 were not pharmacogenetically tested and 31 were pharmacogenetically tested. Following genotyping, the cohort of tested patients was divided based on the genotype as follows: 19 extensive metabolizers - normal (wt), 12 intermediate metabolizers (*4/wt).

The antipsychotic medication was initiated by the child and adolescent psychiatry specialist upon inclusion in the study, based on the clinical judgment of the doctor, depending on the patient's symptoms and the results of the administered scales. In some cases, it was necessary to adjust the therapeutic regimen or change the antipsychotic treatment after the 3-month evaluation, taking into account pharmacogenetic testing, progression, and the appearance of adverse effects. The use of an anxiolytic treatment with a benzodiazepine or a mood stabilizer was allowed for patients who presented emotional regulation disorders or anxiety.

The **atypical antipsychotics** used included Risperidone (2–4 mg/day), Aripiprazole (10–15 mg/day), Olanzapine (5–10 mg/day), and Quetiapine (300 mg/day), which,

statistically, are most commonly found in the treatment regimen for children with psychotic disorders. Each patient's attending physician managed the medication, with no external intervention in treatment prescriptions. The attending physician administered an alternative antipsychotic if the patient's progress was unfavorable, if adverse reactions occurred, or based on genetic testing as determined by the clinician's judgment. For some patients, adjustments were necessary, two or even three changes in antipsychotic medication were required due to the onset of adverse effects or the persistence of psychotic symptoms. In some cases, two antipsychotics were administered successively (Risperidone with Aripiprazole or Risperidone with Olanzapine). In most cases, Risperidone was replaced with Olanzapine.

The following **scales** were applied for the clinical investigation of patients:

- The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) was used for objective assessment of psychiatric symptoms in children and adolescents to quantify the efficacy of antipsychotic treatment in the study cohort. PANSS scores were determined at baseline and 1, 3, 6, 12, and 18 months after the initiation of pharmacological treatment.
- The Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) was used to evaluate suicidal ideation, behavior, and suicide risk at study inclusion and at 3, 6, and 12 months after inclusion.
- The Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS) was used to measure depressive symptoms throughout the study.
- The Global Clinical Improvement Scale (CGI-S) was used to measure the overall severity of the disorder.
- The Clinical Global Impression-Improvement Scale (CGI-I) was used to assess the overall improvement and therapeutic response.
- The Global Assessment of Functioning (GAF) score was used for the overall assessment of functioning. CGI-S and GAF scores were applied at baseline and 3, 6, 12, and 18 months, while the CGI-I scale was applied at 3, 6, 12, and 18 months after medication administration.
- The Adverse Effects Rating Scale (UKU), Extrapyramidal Symptoms Rating Scales (SAS), Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS), and Barnes Akathisia Rating Scale) were applied at baseline and subsequently at 1, 3, 6, 12, and 18 months.

Pharmacogenetic testing was conducted through SNP genotyping using RT-PCR on DNA samples collected from patients. To better understand genetic variations in patient response to atypical antipsychotic therapy, ensuring optimal safety, tolerability, and treatment efficacy, DNA samples were collected for SNP genotyping via RT-PCR. The CYP* allelic profile was determined through allele-specific fluorescence and analyzed using the allelic discrimination software (Quant Studio 6, version 1.6.1, Applied Biosystems™ TaqMan® Assays, Foster City, CA, USA).

The effectiveness of the chosen therapy in correlation with pharmacogenetic tests was evaluated through the results of the applied clinical scales and the changes recorded in neurobiological markers. The integrative approach included personalized pharmacological treatment and psychosocial interventions.

Statistical analysis

Normality was assessed using the Shapiro-Wilk test and it was found that most of the data did not have a normal distribution. As a result, we chose non-parametric tests for the analysis. The results were presented as median values and interquartile ranges (IQR). To compare data at the same time points, Mann-Whitney U and Kruskal-Wallis tests with post hoc Dunn's test were used. Comparisons of data at the same time, repeated at different time points, were performed using the Friedman test.

Categorical data were presented as numbers and frequencies. We created contingency tables for ordinal and categorical categories and used the Chi² test to check for

associations between table rows and columns. We used Spearman's rank correlation test to study the correlation, and Cronbach's alpha for questionnaire consistency.

The results were presented in tabelar and graphical form. Statistical significance was set at p values <0.05 . Statistical analysis was performed using MedCalc® Statistical Software version 20.216 (MedCalc Software Ltd., Ostend, Belgium) and, R Core Team (2023). R: Language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, and the Python Software Foundation. Python Language Reference version 3.

Results and Discussion

The data obtained from the statistical analysis (mean scores, group differences, p -values, analysis of parameters over time, etc.) were presented in the form of graphs and tables.

In the discussion section, the obtained results were analyzed and detailed, compared with previous published studies and the scientific literature, with research generally focused on the adult population, as the pediatric population has been less studied.

The results and discussion were well-structured, leading to conclusions with significant implications for clinical practice and the therapeutic approach to children and adolescents with psychoses.

- The demographic analysis showed that the cohort comprised 57.14% men and 42.86% women, of whom 69.84% came from urban areas. Their median age was 15 years, with a median IQ of 87.
- Pharmacogenetic testing was not performed in 50.79% of the patients, while 49.21% were pharmacologically tested (30.16% were extensive metabolizers and 19.05% were intermediate metabolizers).
- The family structure indicates that 65.08% were raised by both parents, and 34.92% came from disorganized families.
- Patient history analysis revealed that the majority of participants (80.95%) came from physiological births. Most patients (82.54%) exhibited appropriate psychomotor development according to their age stages, while 17.46% showed developmental delays. Neurological examinations indicated that 12.7% of patients exhibited neurological changes and 20.63% showed abnormalities on MRI.
- The study indicated a general trend of weight gain among participants, with the median weight increasing from 69 kg to 71 kg over 18 months. No significant differences in weight changes were found between the different genotypes or between the two timeframes analyzed.
- This study demonstrated a significant decrease in PANSS scores over time in all groups, indicating an improvement in symptom severity. A significant difference in PANSS scores was observed between the different genotypes ($p=0.034$), highlighting the impact of genetic variation on treatment response. Overall, the median PANSS score decreased from 118 to 59 over 18 months, reflecting a substantial improvement. It is noteworthy that the EM group showed the greatest improvement, with scores decreasing from 118 to 40, whereas the IM group also exhibited a significant improvement. These findings underscore the effectiveness of treatment and the relevance of considering individual genetic factors in evaluating treatment outcomes.
- Insulin analysis revealed significant variations over time in the Aripiprazole, Olanzapine, and Risperidone groups, with notable genotypic differences observed only for Olanzapine ($p=0.010$). Specifically, Aripiprazole showed a steady increase in the median insulin levels from 12.45 at baseline to 14.8 at 18 months ($p=0.430$). Olanzapine levels rose from 17.55 at baseline to 19.3 at 6 months before dropping to 16.25 at 18 months, demonstrating a significant difference ($p=0.010$). Risperidone

levels significantly increased from 12.1 at baseline to 23.3 at 12 months and then decreased to 17.9 at 18 months ($p=0.910$). Quetiapine exhibited slight fluctuations without significant differences ($p=0.714$). Significant changes over time were evident, especially in the olanzapine group, based on the genotype.

- The lab analysis for the non-pharmacogenetic testing group revealed significant changes in key parameters over time, indicating alterations in liver function, glucose metabolism, insulin levels, and prolactin levels. The median values for GOT remained stable, whereas GPT showed a notable increase from 13.5 at baseline to 17 at 18 months. Blood sugar and insulin levels also rose significantly, with blood sugar increasing from 4.43 at baseline to 4.77 at 18 months, and insulin from 12.42 to 15.7. Similarly, prolactin levels increased from 187.95 to 217.66 during the study period. These findings underscore the effect of treatment on various metabolic and hormonal functions.
- The results showed a significant correlation between PANSS, CGI-S, CGI-I, and GAF scores, suggesting a close relationship between symptom severity and the overall functioning of patients. These correlations indicate that, as symptom severity decreases, patients' overall functioning improves, which is essential for assessing treatment efficacy. Specifically, PANSS scores were strongly correlated with CGI-S scores ($r = 0.723$, $p < 0.001$) and CGI-I scores ($r = 0.641$, $p < 0.001$), whereas GAF scores showed strong inverse correlations with PANSS ($r = -0.812$, $p < 0.001$). These results emphasize the importance of monitoring interactions between symptoms and functioning to optimize patient treatment.
- Overall, the Chi-squared tests indicated no significant relationships between pharmacogenetic type and treatment for either anxiolytic ($p=0.910$) or thymostabilizing ($p=0.309$) treatments, suggesting that treatment choices were not influenced by genetic variations among the groups.
- The analysis of UKU scores for patients who followed four neuroleptic treatments (Aripiprazole, Olanzapine, Risperidone, and Quetiapine) did not show significant differences between the treatment types ($p=0.354$). However, all groups exhibited statistically significant changes over time, with a trend of worsened scores between 3 and 6 months, followed by improvement. Specifically, Aripiprazole and Olanzapine showed a decrease in the median UKU scores at 18 months, while Risperidone also decreased after a stable period. Quetiapine was initially increased at 3 months but ultimately improved by 18 months.
- At the 3-month mark, 47 patients (74.60%) underwent a change in neuroleptic treatment, with the distribution across groups as follows: 22 (34.92%) in the non-pharmacogenetic testing group, 14 (22.22%) in the EM group, and 11 (17.46%) in the IM group.
- The Friedman test indicated significant differences in the GAF scores ($p=0.036$). Overall, GAF scores improved from a median of 39 at baseline to 60 at 18 months. Notably, patients who did not change treatment had higher GAF scores (72.5) than those who changed treatment (68), suggesting that treatment changes may be correlated with better functioning levels.
- The specific distribution of neuroleptic treatments at 3 months showed significant differences ($p<0.001$) based on genotype. Aripiprazole was predominantly used in the non-pharmacogenetic testing group, whereas Olanzapine was more frequently prescribed in the IM group. Risperidone use was also higher in the non-pharmacogenetic testing group, while Quetiapine was mainly used in the EM group. These findings highlight variations in neuroleptic treatment based on pharmacogenetic testing status, although no significant impact on the overall treatment efficacy was observed.

- Olanzapine was more frequently prescribed in the IM group, while Aripiprazole and Risperidone were predominantly used in the non-pharmacogenetic testing group. Quetiapine was administered to the EM group.
- These results suggest that the pharmacogenetic testing status may influence the choice of neuroleptic treatment after an initial switch, highlighting the potential role of genetic factors in guiding therapeutic decisions.
- A significant decreasing trend in Calgary scores was observed throughout the monitoring period for all groups, indicating an overall improvement in patients' condition. A deeper group analysis showed a consistent decline in the frequency of depressive symptoms on the Calgary Scale for both the group without pharmacogenetic testing and the EM and IM groups, highlighting the broad effectiveness of interventions regardless of genotype.
- The results suggest that, in addition to clinical interventions, integrating resilience-building strategies and supporting social functioning can contribute to improving the general mental health of patients with schizophrenia.

Conclusions and personal contributions

1. This study emphasizes the significant role of personalized treatment strategies in the management of psychotic disorders in pediatric populations. By integrating pharmacogenetic testing and biomarkers, this study aimed to enhance the precision and effectiveness of antipsychotic therapy. The findings of this study indicate substantial improvements in clinical outcomes, underscoring the potential benefits of personalized medicine.
2. The study results demonstrated a significant improvement in overall patient functioning, as evidenced by increased GAF scores across the cohort. The extensive metabolizer (EM) group exhibited the most substantial improvement, indicating the efficacy of pharmacogenetic testing in optimizing treatment plans.
3. The CGI-S scores also showed a marked decrease, reflecting a reduction in symptom severity. This decrease was statistically significant across all genotype groups, with the EM group showing the most significant improvement. This suggests that genetic factors significantly influence treatment responses, and that pharmacogenetic profiling can enhance therapeutic outcomes.
4. This study highlights the importance of regular biochemical monitoring, particularly of liver function and metabolic markers. Significant increases in GPT and insulin levels were observed, suggesting potential risks for liver dysfunction and metabolic syndrome. This underscores the need for ongoing monitoring to manage these risks effectively. Blood sugar and insulin levels showed a consistent upward trend, indicating a possible shift towards impaired glucose metabolism or the onset of insulin resistance.
5. The study showed a significant correlation between PANSS, CGI-S, CGI-I, and GAF scores, suggesting a close relationship between symptom severity and the overall functioning of patients.
6. This study found significant differences in treatment responses based on genotype, particularly in patients treated with Aripiprazole. Genotype-related differences in the CGI-I scores suggest that genetic profiling can inform the selection of more effective treatments. The lack of a significant genotype impact on other medications suggests that standard treatment protocols can be broadly applied without extensive pharmacogenetic customization.
7. Variability in metabolic profiles and psychosocial environment play an important role in patient outcomes. Tailored public health interventions are necessary to address

these factors, particularly for patients with single-parent or alternative care backgrounds.

8. Weight gain stabilization after six months was observed, with no significant differences across genotypes, suggesting that while pharmacogenetic profiles did not influence weight variation, other factors such as diet and lifestyle need to be managed to prevent obesity and related health issues.
9. This study provides a robust framework for future research and clinical practice on pediatric psychosis. The integration of pharmacogenetic testing, comprehensive biochemical monitoring, and personalized treatment strategies can significantly enhance the clinical outcomes. Further research should explore the long-term impacts of these approaches and refine the methodologies to better understand the complex interplay between genetic, biochemical, and psychosocial factors in the treatment of psychotic disorders in children and adolescents.
10. By leveraging an integrative and multidisciplinary approach, this study underscores the potential to alter the course of psychotic disorders and improve the quality of life of children and adolescents with psychotic disorders.

Study Limitations:

- The small number of patients in the study limits its statistical power.
- The neurodevelopmental stage of patients may influence both the manifestation of psychotic symptoms and the treatment response. This brain development variability can lead to differences in how each patient processes and responds to therapeutic interventions, thus limiting the consistency of results.
- Individual risk factors, such as family history of psychiatric disorders, social and economic environment, diet, stressful experiences, and familial or educational support, may influence the therapeutic response.

This study provides a valuable contribution to the approach of psychotic disorders in children and adolescents, investigating the relationship between clinical, neurobiological, pharmacogenetic, and neuroimaging markers.