UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „VICTOR BABEȘ”
TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
DEPARTAMENTUL VIII – NEUROȘTIINȚE

BUCATOȘ BIANCA-OANA

MEMORIU ȘTIINȚIFIC

ABORDĂRI MODERNE DE TRATAMENT ȘI EVOLUȚIE ÎN SCHIZOFRENIA LA COPIL ȘI ADOLESCENT

Conducător științific
PROF. UNIV. DR. NUSSBAUM LAURA

T i m i ș o a r a
2026

I. MOTIVAREA CERCETĂRII

Schizofrenia cu debut precoce reprezintă una dintre cele mai severe patologii psihiatrice ale vârstei de dezvoltare, prin impactul major asupra maturizării neurobiologice, funcționării sociale, parcursului educațional și autonomiei viitoare. Debutul în copilărie sau adolescență survine într-o perioadă critică pentru formarea identității și consolidarea relațiilor interpersonale, iar evoluția este frecvent asociată cu afectare funcțională persistentă, simptome negative, deficite cognitive și sociale și o calitate a vieții redusă.

Motivarea cercetării derivă din necesitatea depășirii unei perspective centrate exclusiv pe reducerea simptomelor psihotice. În practica clinică, controlul simptomelor pozitive nu se traduce întotdeauna prin recuperare funcțională. Adolescenții pot continua să prezinte retragere socială, dificultăți de reintegrare școlară, afectarea cogniției sociale, simptome negative reziduale și reacții adverse la tratamentul antipsihotic, toate acestea influențând substanțial satisfacția față de viață și aderența terapeutică.

Un element central al tezei îl constituie variabilitatea farmacogenetică CYP2D6. Metabolizarea antipsihoticelor diferă interindividual, iar statusul de metabolizator poate influența expunerea medicamentoasă, tolerabilitatea și, implicit, rezultatele clinice și funcționale. La populația pediatrică și adolescentă, această problemă capătă o relevanță suplimentară prin susceptibilitatea la efecte extrapiramidale, sedare, hiperprolactinemie și modificări metabolice. Integrarea genotipării CYP2D6 în evaluarea clinică poate reprezenta astfel o componentă a psihiatriei de precizie.

De asemenea, cercetarea acordă o atenție deosebită calității vieții ca rezultat raportat de pacient. Aceasta surprinde dimensiuni care nu sunt reflectate complet de scalele simptomatologice: starea generală și emoțională, funcționarea socială, funcționarea cognitivă și fizică, satisfacția față de activitățile cotidiene și gradul de independență. În acest context, teza investighează relația dintre calitatea vieții, profilul farmacogenetic, reacțiile adverse, simptomatologia reziduală și factorii psihosociali.

O altă direcție esențială este reprezentată de cogniția socială, în special Theory of Mind (ToM) – teoria minții și empatia. Capacitatea de a interpreta intențiile, emoțiile și stările mentale ale celorlalți este fundamentală pentru funcționarea interpersonală, iar adolescența reprezintă o etapă în care aceste abilități continuă să se maturizeze. Teza urmărește să clarifice dacă aceste componente ale cogniției sociale sunt influențate în mod similar de factorii genetici și clinici sau dacă prezintă mecanisme predictive distincte.

Prin urmare, obiectivul general al cercetării este construirea unei perspective integrate asupra evoluției schizofreniei la adolescenți, prin analiza interacțiunii dintre statusul CYP2D6, tolerabilitatea tratamentului antipsihotic, simptomatologia reziduală, cogniția socială, funcționarea familială și calitatea vieții. Demersul urmărește să susțină tranziția de la un model terapeutic orientat predominant spre controlul simptomelor la unul centrat pe personalizarea tratamentului, recuperare funcțională și rezultate relevante pentru pacient.

II. STRUCTURA TEZEI DE DOCTORAT

Teza de doctorat realizată de Drd. Bucatoș Bianca-Oana este structurată în două părți principale și urmărește progresiv fundamentele dezvoltării schizofreniei cu debut precoce, evoluția intervențiilor terapeutice și integrarea elementelor de psihiatrie de precizie cu rezultatele funcționale și calitatea vieții.

Partea generală este organizată în patru capitole. Primul capitol prezintă fundamentele și încadrarea dezvoltării, incluzând definițiile, epidemiologia, modelele neurodezvoltării, fenomenologia clinică, diagnosticul diferențial și comorbiditățile. Al doilea capitol analizează evoluția tratamentului farmacologic la tineri, de la antipsihoticele de primă generație la cele de generația a doua, tratamentul de primă linie, rezistența terapeutică, clozapina și terapiile adjuvante. Capitolul al treilea abordează intervențiile psihosociale și funcționale – intervențiile familiale, psihoeducația, terapia cognitiv-comportamentală, remedierea cognitivă, abilitățile sociale, suportul educațional și vocațional și serviciile de intervenție precoce. Capitolul al patrulea este dedicat personalizării tratamentului, farmacogeneticii CYP2D6, recomandărilor de dozare și monitorizare, calității vieții, funcționării și modelelor integrative de recuperare.

Partea specială cuprinde trei studii originale, complementare metodologic și conceptual, realizate în populații de adolescenți cu schizofrenie. Acestea investighează succesiv: relația dintre statusul de metabolizator CYP2D6, reacțiile adverse și calitatea vieții; rolul cogniției sociale și al psihopatologiei reziduale în calitatea vieții, în context farmacogenetic; respectiv predictorii farmacogenetici, clinici și de mediu ai cogniției sociale.

III. CONTRIBUȚII ȘTIINȚIFICE ESENȚIALE

1. **Variabilitatea farmacogenetică și calitatea vieții la adolescenții cu schizofrenie: impactul statusului de metabolizator, severității simptomelor și reacțiilor adverse.** Primul studiu, observațional prospectiv, a inclus 47 de adolescenți cu vârste între 14 și 18 ani, diagnosticați cu schizofrenie, urmăriți timp de 12 luni. Au fost evaluate simptomatologia prin scala PANSS, calitatea vieții prin scala PQ-LES-Q, parametrii metabolici și hormonali și reacțiile adverse, iar genotiparea CYP2D6 a permis clasificarea în metabolizatori normali și metabolizatori cu funcție redusă. Pe parcursul urmăririi, 24 de pacienți (51,1%) au necesitat schimbarea antipsihoticului din cauza răspunsului insuficient sau a tolerabilității. Rezultatele au arătat că funcția CYP2D6 redusă a fost cel mai puternic predictor independent al unei calități a vieții mai scăzute la 12 luni. Efectele extrapiramidale, hiperprolactinemia, sedarea și modificările metabolice s-au asociat cu rezultate subiective mai nefavorabile, iar severitatea PANSS și-a pierdut asocierea independentă cu QoL după includerea factorilor de tolerabilitate. Studiul evidențiază faptul că, la adolescent, experiența tratamentului și tolerabilitatea pot fi la fel de relevante pentru evoluție ca reducerea simptomelor.
2. **Calitatea vieții la adolescenții cu schizofrenie – importanța cogniției sociale și a psihopatologiei reziduale în contextul polimorfismului CYP2D6.** Al doilea studiu

transversal a inclus 52 de adolescenți cu schizofrenie și 51 de controale sănătoase, comparabile pentru vârstă, sex și nivel intelectual. Au fost integrate date privind CYP2D6, calitatea vieții (PQ-LES-Q), Theory of Mind (RMET), empatia (EQ), simptomatologia PANSS, inteligența și contextul familial. Cogniția socială evaluată prin RMET și funcția metabolică CYP2D6 redusă au fost cei mai puternici predictori ai unei calități a vieții mai scăzute, urmați de severitatea simptomelor negative și relațiile familiale disfuncționale. Modelele de regresie au explicat aproape 84% din variația scorurilor PQ-LES-Q. Rezultatele susțin o abordare multidimensională a recuperării, în care genotiparea, evaluarea ToM, simptomele negative și mediul familial sunt analizate concomitent.

3. **Predicția rezultatelor cogniției sociale în schizofrenia cu debut în adolescență: analiza ierarhică a factorilor farmacogenetici, clinici și de mediu.** Al treilea studiu, observațional transversal de tip caz–control, a inclus 73 de adolescenți cu schizofrenie și 58 de controale sănătoase. Adolescenții cu schizofrenie au prezentat performanțe semnificativ mai reduse atât pentru Theory of Mind, cât și pentru empatie. Analiza ierarhică a evidențiat modele predictive diferite pentru cele două domenii. Modelul final pentru RMET a explicat 89,2% din variație, IQ-ul, statusul de metabolizator CYP2D6 și severitatea simptomelor negative fiind predictori semnificativi. Pentru empatie, modelul final a explicat 47,5% din variație, simptomele negative reprezentând singurul predictor semnificativ după ajustare. Dispariția efectului CYP2D6 asupra empatiei după introducerea PANSS-N sugerează o influență mediată prin severitatea sindromului negativ. Studiul susține existența unor mecanisme parțial distincte pentru ToM și empatie și relevanța intervențiilor individualizate asupra cogniției sociale.

IV. CONTRIBUȚII PERSONALE

1. Evaluarea impactului statusului de metabolizator CYP2D6 asupra evoluției clinice și a calității vieții la adolescenții cu schizofrenie

Doctoranda a investigat rolul variabilității farmacogenetice CYP2D6 la adolescenții diagnosticați cu schizofrenie și tratați cu antipsihotice de generația a doua. Prin corelarea statusului de metabolizator cu scorurile PANSS, calitatea vieții evaluată prin PQ-LES-Q și reacțiile adverse apărute pe parcursul tratamentului, cercetarea a evidențiat faptul că pacienții cu funcție CYP2D6 redusă prezintă rezultate funcționale mai nefavorabile. Statusul de metabolizator CYP2D6 s-a menținut ca predictor al calității vieții inclusiv după ajustarea pentru severitatea simptomatologiei și reacțiile adverse asociate tratamentului.

2. Identificarea factorilor clinici și terapeutici care influențează calitatea vieții adolescenților cu schizofrenie

O contribuție personală importantă constă în evaluarea calității vieții ca rezultat clinic major al tratamentului, dincolo de ameliorarea simptomelor psihotice. Cercetarea a evidențiat asocierea dintre reacțiile adverse la tratamentul antipsihotic, în special simptomele extrapiramidale,

sedarea, hiperprolactinemia și modificările metabolice, precum și reducerea satisfacției privind funcționarea cotidiană și starea de bine. Totodată, simptomele negative s-au evidențiat ca un determinant important și persistent al funcționării, având un impact mai mare asupra calității vieții decât simpla persistență a simptomelor pozitive.

3. Evidențierea rolului cogniției sociale în calitatea vieții și funcționarea adolescenților cu schizofrenie

O altă contribuție a acestei teze este evaluarea distinctă a componentelor cogniției sociale, prin investigarea Theory of Mind și a empatiei, precim și relația acestora cu profilul farmacogenetic și simptomatologia clinică. Performanța Theory of Mind s-a asociat puternic cu calitatea vieții, adolescenții cu abilități mai bune de recunoaștere și interpretare a emoțiilor, intențiilor și stărilor mentale prezentând rezultate funcționale mai favorabile. Cercetarea a evidențiat, de asemenea, mecanisme predictive diferite pentru cele două componente analizate: Theory of Mind a fost influențată de statusul CYP2D6 și de funcționarea intelectuală, în timp ce empatia a fost asociată predominant cu severitatea simptomelor negative.

4. Elaborarea unui model integrativ al factorilor care influențează recuperarea funcțională în schizofrenia cu debut în adolescență

Prin integrarea rezultatelor celor trei studii, doctoranda a evidențiat interacțiunea dintre factorii farmacogenetici, clinici, social-cognitivi și familiali în determinarea evoluției funcționale. Funcția CYP2D6 redusă, simptomatologia negativă, afectarea Theory of Mind, reacțiile adverse medicamentoase și relațiile familiale disfuncționale au fost identificate ca factori relevanți pentru rezultate funcționale nefavorabile. Această abordare susține necesitatea unei evaluări multidimensionale a adolescentului cu schizofrenie, care să includă, alături de monitorizarea simptomatologiei, profilul farmacogenetic, tolerabilitatea tratamentului, cogniția socială, calitatea vieții și contextul familial.

V. LISTA LUCRĂRILOR CARE FAC PARTE INTEGRANTĂ DIN TEZA DE DOCTORAT

1. Bucatos BO, Romosan AM, Dehelean L, Romosan RȘ, Cojocaru A, Kundnani NR, Sharma A, Berceanu Vaduva DM, Nussbaum LA. Pharmacogenetic variability and quality of life in adolescent patients with schizophrenia: the impact of metabolizer status, symptom severity, and adverse effects. Journal of Clinical Medicine. 2026;15(8):2912. doi:10.3390/jcm15082912.
2. Bucatos BO, Kundnani NR, Dehelean L, Romosan A-M, Romosan RȘ, Cojocaru A, Ardelean MV, Proks M, Nussbaum LA. Quality of Life in Adolescents with Schizophrenia: The Importance of Social Cognition and Residual Psychopathology in the Context of CYP2D6 Polymorphism. Healthcare. 2026;14(11):1574. doi:10.3390/healthcare14111574.

3. Bucatos BO, Kundnani NR, Papurica M, Andreescu NI, Dehelean L, Romosan A-M, Romosan RȘ, Cojocaru A, Nussbaum LA. Predicting Social Cognitive Outcomes in Adolescent-Onset Schizophrenia: A Hierarchical Analysis of Pharmacogenetic, Clinical, and Environmental Factors. Journal of Clinical Medicine. 2026;15(12):4472. doi:10.3390/jcm15124472.

VI. COMENTARIU CRITIC

Teza de doctorat realizată de Drd. Bucatoș Bianca-Oana abordează o temă cu relevanță clinică și științifică: optimizarea tratamentului și a evoluției funcționale în schizofrenia cu debut în copilărie și adolescență. Lucrarea se înscrie în direcțiile contemporane ale psihiatriei de precizie prin integrarea farmacogeneticii cu evaluarea simptomatologiei, a reacțiilor adverse, a cogniției sociale, a mediului familial și a calității vieții.

Un element valoros al demersului îl constituie orientarea către rezultate relevante pentru pacient. Calitatea vieții este analizată nu ca un rezultat secundar, ci ca o dimensiune centrală a recuperării. Datele arată că reducerea simptomelor psihotice, deși indispensabilă, nu este suficientă pentru a explica bunăstarea subiectivă a adolescentului. Tolerabilitatea tratamentului, profilul farmacogenetic, simptomele negative, abilitățile de mentalizare și relațiile familiale contribuie independent sau interdependent la evoluția funcțională.

Caracterul integrativ al lucrării este susținut de utilizarea unor instrumente standardizate și complementare: PANSS pentru psihopatologie, PQ-LES-Q pentru calitatea vieții, RMET pentru Theory of Mind, Cambridge Empathy Quotient pentru empatie și Matricile Progresive Raven pentru funcționarea intelectuală, asociate cu genotiparea CYP2D6. Analizele statistice includ comparații neparametrice, corelații și modele de regresie multivariată și ierarhică, permițând evaluarea contribuției relative a factorilor biologici, clinici și psihosociali.

Cele trei studii construiesc o progresie logică. Primul demonstrează importanța profilului metabolic și a tolerabilității pentru calitatea vieții pe parcursul unui an. Al doilea extinde modelul prin includerea cogniției sociale și a contextului familial. Al treilea aprofundează mecanismele cogniției sociale și evidențiază faptul că Theory of Mind și empatia nu trebuie considerate un construct unitar. Această continuitate conferă coerență părții originale și susține concluzia generală a tezei privind necesitatea unei îngrijiri multidimensionale.

O contribuție importantă este focalizarea asupra adolescenților, populație insuficient reprezentată în studiile de farmacogenetică și cogniție socială din schizofrenie. În același timp, interpretarea rezultatelor trebuie raportată la limitele metodologice menționate în teză, între care dimensiunile relativ reduse ale unor loturi, caracterul transversal al studiilor II și III și necesitatea validării modelelor cu putere explicativă ridicată în eșantioane mai mari, multicentrice și longitudinale. Aceste limite nu anulează rezultatele, ci definesc direcții clare pentru cercetări ulterioare. Prin publicațiile rezultate și prin integrarea datelor farmacogenetice, clinice și psihosociale, teza oferă argumente pentru o abordare a schizofreniei adolescentului care depășește controlul simptomelor și urmărește recuperarea funcțională, tolerabilitatea

tratamentului, participarea socială și calitatea vieții. Valorificarea activității de cercetare doctorală este susținută atât prin publicarea articolelor științifice rezultate din studiile realizate, cât și prin participarea doctorandei la manifestări științifice naționale și internaționale, în cadrul cărora au fost abordate și discutate tematici relevante pentru direcțiile de cercetare dezvoltate în cadrul tezei.

VII. CONCLUZIE

Memoriul științific sintetizează contribuția tezei la înțelegerea modernă a tratamentului și evoluției schizofreniei cu debut în adolescență. Rezultatele indică rolul central al variabilității CYP2D6 în tolerabilitatea tratamentului și în rezultatele funcționale, relevanța simptomelor negative ca determinant persistent al funcționării și importanța cogniției sociale și a mediului familial pentru calitatea vieții.

Prin evidențierea unor profiluri distincte pentru Theory of Mind și empatie și prin integrarea factorilor farmacogenetici, clinici, cognitivi și psihosociali, lucrarea susține un model de psihiatrie de precizie orientat către pacient. Datele obținute oferă premise pentru personalizarea selecției și monitorizării tratamentului antipsihotic, pentru evaluarea precoce a cogniției sociale și pentru intervenții țintite asupra simptomelor negative și funcționării familiale, cu obiectivul final al unei recuperări funcționale autentice și al îmbunătățirii calității vieții adolescentului cu schizofrenie.

Teza este coerent structurată, fundamentată metodologic și susținută prin trei studii publicate, contribuind cu date relevante pentru domeniul psihiatriei copilului și adolescentului și pentru dezvoltarea strategiilor personalizate de tratament.

COORDONATOR ȘTIINȚIFIC

Prof. Univ. Dr. Laura Nussbaum

Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” din Timișoara

Facultatea de Medicină

Departamentul VIII – Neuroștiințe

Semnătură: 

STUDENT DOCTORAND

Dr. Bianca-Oana Bucatoș

Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” din Timișoara

Facultatea de Medicină

Semnătură: 