Anexa nr. 2 la H.S. nr. 160/17740/26.07.2023

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE

“VICTOR BABEȘ” DIN TIMISOARA

FACULTATEA DE MEDICINĂ

Departamentul VIII Neuroștiințe

BUCATOȘ BIANCA-OANA

TEZĂ DE DOCTORAT

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

R E Z U M A T

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. NUSSBAUM LAURA

T i m i ș o a r a

2026

R E Z U M A T

Schizofrenia este o tulburare psihiatrică severă și cronică, caracterizată prin perturbări ale percepției, gândirii, afectivității, cogniției și comportamentului. Deși boala debutează cel mai frecvent la sfârșitul adolescenței sau la începutul vieții adulte, un subset de pacienți dezvoltă simptomatologia înaintea vârstei de 18 ani, situație cunoscută sub denumirea de schizofrenie cu debut precoce (Early-Onset Schizophrenia – EOS). EOS este asociată, în general, cu o evoluție clinică mai severă, un grad mai mare de afectare neurodezvoltativă, o încărcătură genetică mai importantă și rezultate funcționale pe termen lung mai puțin favorabile comparativ cu formele cu debut la vârsta adultă. Deoarece boala apare într-o perioadă critică pentru dezvoltarea socială, emoțională, educațională și neurobiologică, consecințele sale depășesc sfera psihopatologiei și afectează frecvent adaptarea funcțională, relațiile interpersonale, performanța academică și calitatea vieții (quality of life – QoL).

În ultimele decenii, obiectivele terapeutice în schizofrenie au evoluat considerabil. Deși reducerea simptomelor rămâne un scop fundamental al tratamentului, practica psihiatrică modernă pune un accent tot mai mare pe recuperarea funcțională, participarea socială și starea subiectivă de bine. Numeroase dovezi arată că remisiunea simptomelor psihotice nu garantează automat rezultate favorabile pe termen lung. Mulți pacienți continuă să prezinte dificultăți semnificative legate de funcționarea socială, performanța cognitivă, efectele adverse ale tratamentului și o calitate redusă a vieții, chiar și după obținerea unei stabilizări clinice. În consecință, interesul cercetării s-a îndreptat către identificarea factorilor biologici și psihosociali care influențează recuperarea dincolo de simpla reducere a simptomelor.

Un domeniu care a atras o atenție deosebită este farmacogenetica. Variabilitatea genelor implicate în metabolizarea medicamentelor psihotrope poate contribui la diferențe importante în ceea ce privește răspunsul terapeutic, tolerabilitatea și evoluția pe termen lung. Dintre aceste gene, citocromul P450 2D6 (CYP2D6) ocupă un loc central, fiind implicat în metabolizarea mai multor antipsihotice utilizate frecvent în practica clinică. Polimorfismele genei CYP2D6 determină fenotipuri metabolice distincte, de la metabolizatori lenți și intermediari până la metabolizatori normali și ultrarapizi. Aceste diferențe influențează concentrațiile plasmatice ale medicamentelor și pot afecta atât eficacitatea tratamentului, cât și susceptibilitatea la reacții adverse.

În paralel, cogniția socială a devenit unul dintre cei mai importanți predictori ai funcționării globale în schizofrenie. Cogniția socială reprezintă ansamblul proceselor mentale implicate în înțelegerea intențiilor, credințelor, emoțiilor și comportamentelor celorlalți. Aceasta include mai multe domenii, precum teoria minții (Theory of Mind – ToM), recunoașterea emoțiilor, empatia și percepția socială. Deficitele de cogniție socială sunt frecvent întâlnite în schizofrenie și sunt strâns asociate cu dificultăți de integrare socială și cu o calitate redusă a vieții. Cu toate acestea, relativ puține studii au investigat interacțiunea dintre factorii farmacogenetici, cogniția socială, psihopatologia reziduală și calitatea vieții la adolescenții cu schizofrenie.

Prezenta teză de doctorat a fost elaborată pentru a răspunde acestei lacune din literatura de specialitate. Obiectivul general a fost investigarea contribuției statusului metabolic CYP2D6, a cogniției sociale, a psihopatologiei reziduale, a efectelor adverse asociate tratamentului și a factorilor psihosociali asupra calității vieții și a rezultatelor funcționale la adolescenții diagnosticați cu schizofrenie. Mai specific, teza și-a propus să determine dacă variabilitatea farmacogenetică influențează starea subiectivă de bine în mod direct sau indirect, prin efectele sale asupra severității simptomelor, tolerabilității tratamentului și funcționării social-cognitive. Teza a inclus trei studii interconectate care au explorat diferite dimensiuni ale acestei relații complexe. Împreună, aceste investigații au urmărit să ofere o înțelegere mai profundă a mecanismelor biologice și psihosociale care stau la baza recuperării în EOS și să contribuie la dezvoltarea unor strategii terapeutice personalizate.

Studiile au inclus adolescenți diagnosticați cu schizofrenie conform criteriilor DSM-5, recrutați din servicii specializate de psihiatrie pediatrică. Evaluarea clinică a fost realizată prin instrumente standardizate. Psihopatologia a fost evaluată utilizând Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), iar calitatea vieții a fost măsurată prin Pediatric Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (PQ-LES-Q). Cogniția socială a fost evaluată prin versiunea revizuită a Reading the Mind in the Eyes Test (RMET), utilizată pentru aprecierea ToM, și prin Empathy Quotient (EQ), utilizat pentru evaluarea empatiei. Funcționarea intelectuală a fost măsurată prin instrumente standardizate de evaluare cognitivă, iar genotiparea CYP2D6 a fost realizată pentru clasificarea participanților în funcție de statusul metabolic. Analizele statistice au inclus analize de corelație, comparații între grupuri, modele de regresie ierarhică, analize de mediere și modele de regresie multivariată. Din punct de vedere metodologic, teza a utilizat o abordare multidimensională, integrând evaluări clinice, psihologice și farmacogenetice. Această abordare a permis investigarea simultană a unor factori biologici, cognitivi și psihosociali care, în practica clinică, interacționează permanent și influențează evoluția pacienților. Utilizarea unor instrumente standardizate și validate internațional a asigurat comparabilitatea rezultatelor cu cele raportate în literatura de specialitate și a oferit un nivel ridicat de rigoare metodologică.

Primul studiu a investigat relația dintre statusul metabolic CYP2D6, efectele adverse asociate tratamentului antipsihotic, severitatea simptomelor și calitatea vieții. Rezultatele au evidențiat o asociere puternică între statusul metabolic și povara efectelor adverse. Reacțiile adverse au fost semnificativ mai frecvente în rândul metabolizatorilor cu funcție redusă comparativ cu metabolizatorii normali, fiind prezente la 95% dintre primii și la doar 48,1% dintre cei din urmă ($\chi^2 = 11,61$, $p = 0,001$).

Printre cele mai frecvente efecte adverse s-au numărat sedarea, hiperprolactinemia, simptomele extrapiramidale și dezechilibrele hormonale. Deși toți participanții au prezentat o ameliorare clinică semnificativă pe parcursul perioadei de urmărire de 12 luni, au existat diferențe importante în ceea ce privește starea subiectivă de bine. Scorul total PANSS a scăzut de la o medie de 106,63 la momentul inițial la 50,19 după tratament, reflectând o reducere semnificativă a simptomatologiei. În același timp, scorul total PQ-LES-Q a crescut de la 22,63 la 40,06, indicând o îmbunătățire generală a calității vieții. Cu toate acestea, metabolizatorii cu funcție redusă au raportat constant rezultate mai slabe decât metabolizatorii normali, în ciuda unei reduceri similare a simptomelor.

Pentru identificarea predictorilor calității vieții a fost construit un model de regresie multivariată care a inclus scorurile PANSS, statusul metabolic și principalele efecte adverse. Modelul a fost semnificativ statistic ($F = 29,22$, $p < 0,0001$) și a explicat aproximativ 84% din variația scorurilor QoL. Statusul metabolic a reprezentat cel mai puternic predictor independent ($\beta = -0,410$), urmat de simptomele extrapiramidale ($\beta = -0,248$), sedare ($\beta = -0,193$) și hiperprolactinemie ($\beta = -0,190$). În mod remarcabil, scorul total PANSS nu a reprezentat un predictor semnificativ al calității vieții după ajustarea pentru ceilalți factori. Aceste rezultate sugerează că tolerabilitatea tratamentului și variabilitatea farmacogenetică pot avea o influență mai mare asupra stării subiective de bine decât severitatea simptomelor reziduale.

Al doilea studiu a extins investigația prin examinarea contribuției factorilor farmacogenetici, social-cognitivi, clinici și psihosociali asupra calității vieții. Studiul a inclus 52 de adolescenți cu schizofrenie și 51 de controale sănătoase. Comparativ cu grupul de control, pacienții au prezentat o calitate a vieții semnificativ redusă, deficite marcate de cogniție socială și niveluri mai ridicate de psihopatologie reziduală. Metabolizatorii cu funcție redusă au prezentat rezultate mai nefavorabile în multiple domenii, inclusiv cogniție socială mai slabă, funcționare intelectuală redusă, simptome negative mai severe și o calitate a vieții mai scăzută.

Pentru identificarea predictorilor QoL au fost dezvoltate două modele de regresie multivariată. Primul model, care a inclus scorurile RMET, statusul metabolic, scorul total PANSS și contextul psihosocial, a explicat 84,2% din variația QoL (R^2 ajustat = 0,842; $F = 68,83$; $p < 0,0001$). Performanța la RMET a reprezentat cel mai puternic predictor pozitiv ($\beta = 0,363$; $p < 0,001$), indicând faptul că adolescenții cu abilități mai bune de mentalizare raportau o satisfacție mai mare față de viață. Statusul metabolic CYP2D6 a reprezentat cel mai puternic predictor negativ ($\beta = -0,362$; $p < 0,001$), în timp ce scorul total PANSS ($\beta = -0,263$; $p = 0,005$) și relațiile familiale disfuncționale ($\beta = -0,139$; $p = 0,028$) au contribuit de asemenea semnificativ.

Un aspect important evidențiat de rezultatele obținute este faptul că simptomatologia pozitivă reziduală a avut o contribuție relativ redusă la explicarea variațiilor calității vieții, comparativ cu simptomele negative, cogniția socială și statusul metabolic CYP2D6. Această observație susține ideea că tratamentul schizofreniei nu trebuie să urmărească exclusiv controlul halucinațiilor și delirurilor, ci și reducerea simptomelor negative, îmbunătățirea funcționării sociale și optimizarea tolerabilității tratamentului farmacologic. De asemenea, rezultatele au evidențiat importanța mediului familial în procesul de recuperare. Adolescenții care proveneau din familii caracterizate prin relații disfuncționale au raportat niveluri mai reduse ale calității vieții, chiar și după controlul influenței simptomelor și a statusului metabolic. Aceste constatări subliniază necesitatea includerii intervențiilor familiale și a programelor de psihoeducație în managementul comprehensiv al schizofreniei cu debut precoce.

Al treilea studiu s-a concentrat asupra cogniției sociale și a urmărit identificarea factorilor asociați cu ToM și empatia la adolescenții cu schizofrenie. Comparativ cu adolescenții sănătoși, pacienții au prezentat deficite semnificative atât în domeniul ToM, cât și al empatiei. Scorul mediu RMET a fost de 22,06 la pacienți comparativ cu 27,98 la controale ($p < 0,0001$). În mod similar, scorul EQ a fost semnificativ mai redus în grupul pacienților (26,52) comparativ cu grupul de control (46,65; $p < 0,0001$). Nu au fost observate diferențe semnificative în ceea ce privește coeficientul de inteligență, sugerând

că deficitele de cogniție socială nu pot fi explicate exclusiv prin funcționarea intelectuală generală.

Analizele de regresie ierarhică au evidențiat mecanisme predictive distincte pentru diferitele domenii ale cogniției sociale. În cazul ToM, inteligența și sexul au explicat inițial aproximativ 49% din variația scorurilor. Introducerea statusului metabolic CYP2D6 a crescut puterea explicativă a modelului cu încă 22,5%, demonstrând o contribuție biologică importantă. Adăugarea simptomelor negative evaluate prin PANSS a crescut suplimentar variația explicată cu 17,6%. Modelul final a explicat 89,2% din variația scorurilor RMET ($R^2 = 0,892$; R^2 ajustat = 0,884; $F = 110,29$; $p < 0,0001$). În cadrul acestui model, simptomele negative au reprezentat predictorul cel mai important ($\beta \approx -0,70$), urmate de statusul metabolic ($\beta \approx -0,18$) și inteligență ($\beta \approx 0,16$).

Pentru empatie a fost observat un model diferit. Deși statusul metabolic a reprezentat inițial un predictor semnificativ al scorurilor EQ, efectul său a dispărut după introducerea simptomelor negative în model. Modelul final a explicat aproximativ 48–49% din variația scorurilor EQ și a identificat simptomele negative ca singur predictor semnificativ ($\beta \approx -0,67$; $p < 0,0001$). Aceste rezultate sugerează că influența statusului metabolic asupra empatiei este mediată de severitatea simptomelor negative.

Implicațiile clinice ale acestei cercetări sunt importante. Rezultatele susțin introducerea evaluărilor farmacogenetice în practica clinică de rutină, în special pentru pacienții care dezvoltă reacții adverse importante sau prezintă răspuns terapeutic insuficient. Identificarea precoce a statusului metabolic CYP2D6 poate facilita alegerea tratamentului optim și ajustarea dozelor, reducând riscul efectelor adverse și crescând complianța terapeutică. În același timp, evaluarea sistematică a cogniției sociale și implementarea intervențiilor de remediere cognitivă și social-cognitivă pot contribui la îmbunătățirea funcționării globale și a calității vieții.

În ansamblu, rezultatele celor trei studii susțin un model biopsihosocial multidimensional al recuperării în schizofrenia cu debut precoce. Variabilitatea farmacogenetică asociată CYP2D6 s-a corelat cu o tolerabilitate mai redusă a tratamentului, o povară mai mare a efectelor adverse, o calitate a vieții mai scăzută și performanțe mai slabe în domeniul cogniției sociale. Simptomele negative au reprezentat un determinant central în toate analizele efectuate, influențând atât QoL, cât și ToM și empatia. Cogniția socială, în special capacitatea de mentalizare, s-a asociat puternic și independent cu starea subiectivă de bine, depășind contribuția multor variabile clinice tradiționale.

Tabelul 1. Sinteza principalelor rezultate ale tezei de doctorat

Domeniu investigat	Rezultate principale
Farmacogenetică (CYP2D6)	Metabolizatorii cu funcție redusă au prezentat o frecvență semnificativ mai mare a reacțiilor adverse comparativ cu metabolizatorii normali (95% vs. 48,1%; p = 0,001). Statusul metabolic CYP2D6 a reprezentat cel mai important predictor independent al calității vieții în modelele de regresie.
Calitatea vieții (Quality of life - QoL)	Modelele multivariate au explicat aproximativ 84% din variația scorurilor QoL (R^2 ajustat ≈ 0,84). Cei mai importanți predictori au fost performanța la RMET (β = 0,363), statusul metabolic CYP2D6 (β = −0,362), severitatea psihopatologiei reziduale și relațiile familiale disfuncționale.
Cogniție socială	Adolescenții cu schizofrenie au obținut scoruri semnificativ mai reduse comparativ cu lotul de control atât la RMET (22,06 vs. 27,98; p < 0,0001), cât și la EQ (26,52 vs. 46,65; p < 0,0001), în absența unor diferențe semnificative privind coeficientul de inteligență.
Teoria Minții (Theory of mind - ToM)	Modelul final de regresie a explicat 89,2% din variația scorurilor RMET. Simptomele negative au reprezentat cel mai puternic predictor al performanței ToM (β ≈ −0,70), urmate de statusul metabolic CYP2D6 (β ≈ −0,18) și inteligență (β ≈ 0,16).
Empatie	Modelul final a explicat aproximativ 48–49% din variația scorurilor EQ. După controlul simptomelor negative, influența statusului metabolic nu a mai rămas semnificativă, simptomele negative reprezentând singurul predictor independent al empatiei (β ≈ −0,67; p < 0,0001).
Simptome negative	Simptomele negative au reprezentat un determinant central al rezultatelor funcționale, influențând independent calitatea vieții, ToM și empatia. În schimb, simptomatologia pozitivă a avut o contribuție redusă la explicarea variațiilor QoL.
Implicații clinice	Rezultatele susțin implementarea testării farmacogenetice CYP2D6, evaluarea sistematică a simptomelor negative, dezvoltarea intervențiilor de remediere a cogniției sociale și includerea intervențiilor familiale în managementul adolescenților cu schizofrenie.

În concluzie, rezultatele acestei teze susțin un model multidimensional în care factorii farmacogenetici, social-cognitivi, clinici și psihosociali modelează împreună evoluția și rezultatele funcționale ale adolescenților cu schizofrenie. Statusul metabolic CYP2D6, simptomele negative și cogniția socială au fost identificați drept determinanți majori ai calității vieții și recuperării funcționale. Prin integrarea perspectivelor biologice și psihosociale într-un cadru explicativ unitar, această cercetare contribuie la dezvoltarea psihiatriei de precizie și susține implementarea unor intervenții terapeutice individualizate, orientate către recuperare, funcționare optimă și îmbunătățirea calității vieții la adolescenții afectați de schizofrenie.

Anexa nr. 2 la H.S. nr. 160/17740/26.07.2023

“VICTOR BABEȘ” UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY FROM TIMISOARA

FACULTY OF MEDICINE

Department VIII NEUROSCIENCES

BUCATOȘ BIANCA-OANA

PHD THESIS

MODERN APPROACHES TO TREATMENT AND EVOLUTION IN CHILDREN AND ADOLESCENT SCHIZOPHRENIA

A B S T R A C T

Scientific Coordinator:

PROF. DR. NUSSBAUM LAURA

T i m i ș o a r a

2026

A B S T R A C T

Schizophrenia is a severe and chronic psychiatric disorder characterized by disturbances in perception, thought, emotion, cognition, and behavior. Although the disorder most commonly manifests during late adolescence or early adulthood, a subset of patients develop symptoms before the age of 18 years, a condition known as early-onset schizophrenia (EOS). EOS is generally associated with a more severe clinical course, greater neurodevelopmental impairment, higher genetic loading, and poorer long-term outcomes compared with adult-onset forms of the disorder. Because the illness emerges during a critical period of social, emotional, educational, and neurobiological development, its consequences extend beyond psychopathology and frequently affect functional adaptation, interpersonal relationships, academic achievement, and overall quality of life. Over the past decades, treatment objectives in schizophrenia have evolved substantially. While symptom reduction remains an important therapeutic goal, contemporary psychiatric practice increasingly emphasizes functional recovery, social participation, and subjective well-being. Growing evidence indicates that remission of psychotic symptoms alone does not guarantee satisfactory long-term outcomes. Many patients continue to experience significant difficulties related to social functioning, cognitive performance, treatment-related adverse effects, and poor quality of life despite achieving clinical stabilization. Consequently, there has been increasing interest in identifying biological and psychosocial factors that influence recovery beyond traditional symptom measures.

One area that has attracted considerable attention is pharmacogenetics. Variability in genes involved in psychotropic drug metabolism may contribute to substantial differences in treatment response, tolerability, and long-term outcomes. Among these genes, Cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) plays a particularly important role because it is involved in the metabolism of several commonly prescribed antipsychotic medications. Genetic polymorphisms of CYP2D6 result in distinct metabolizer phenotypes, ranging from poor and intermediate metabolizers to normal and ultrarapid metabolizers. These differences influence plasma drug concentrations and may therefore affect both therapeutic efficacy and susceptibility to adverse reactions.

At the same time, social cognition has emerged as one of the most important predictors of functional outcome in schizophrenia. Social cognition refers to the mental processes involved in understanding the intentions, beliefs, emotions, and behaviors of others. It encompasses several domains, including Theory of Mind (ToM), emotion recognition, empathy, and social perception. Deficits in social cognition are frequently observed in schizophrenia and are strongly associated with social dysfunction and reduced quality of life. However, relatively little research has investigated the interaction between pharmacogenetic factors, social cognition, residual psychopathology, and quality of life in adolescents with schizophrenia.

The present doctoral thesis was developed in response to this gap in the literature. The overall objective was to investigate the contribution of CYP2D6 metabolizer status, social cognition, residual psychopathology, adverse treatment effects, and psychosocial factors to quality of life and functional outcomes in adolescents diagnosed with schizophrenia. More specifically, the thesis sought to determine whether

pharmacogenetic variability influences subjective well-being directly or indirectly through its effects on symptom severity, treatment tolerability, and social-cognitive functioning. The thesis consisted of three interconnected studies that explored different dimensions of this complex relationship. Together, these investigations aimed to provide a more comprehensive understanding of the biological and psychosocial mechanisms underlying recovery in EOS and to contribute to the development of personalized treatment strategies.

The studies included adolescents diagnosed with schizophrenia according to DSM-5 criteria and recruited from specialized psychiatric services. Clinical assessments were performed using standardized instruments. Psychopathology was evaluated with the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), while quality of life was assessed using the Pediatric Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (PQ-LES-Q). Social cognition was measured through the revised Reading the Mind in the Eyes Test (RMET), which evaluates ToM abilities, and the Empathy Quotient (EQ), which assesses empathic functioning. Intellectual functioning was evaluated using standardized intelligence measures, and CYP2D6 genotyping was performed to classify participants according to metabolizer status. Statistical analyses included correlation analyses, group comparisons, hierarchical regression models, mediation analyses, and multivariable regression techniques.

The first study examined the relationship between CYP2D6 metabolizer status, treatment-related adverse effects, symptom severity, and quality of life. The rationale for this investigation was based on accumulating evidence suggesting that pharmacogenetic variability influences antipsychotic tolerability and may therefore affect patient-reported outcomes. The findings demonstrated a substantial association between metabolizer status and treatment burden. Adverse reactions occurred significantly more frequently among reduced-function metabolizers than among normal metabolizers, affecting 95% of reduced-function metabolizers compared with only 48.1% of normal metabolizers ($\chi^2 = 11.61$, $p = 0.001$).

Several adverse effects were particularly common, including sedation, hyperprolactinemia, extrapyramidal symptoms, and hormonal disturbances. Although all participants experienced significant clinical improvement over the 12-month follow-up period, important differences emerged regarding subjective well-being. Mean PANSS total scores decreased from 106.63 at baseline to 50.19 after treatment, reflecting substantial symptomatic improvement. Simultaneously, PQ-LES-Q scores increased from 22.63 to 40.06, indicating an overall improvement in quality of life. However, reduced-function metabolizers consistently reported poorer outcomes than normal metabolizers despite comparable symptom reduction.

To identify predictors of quality of life, a multivariable regression model was constructed incorporating PANSS scores, metabolizer status, and major adverse effects. The model reached statistical significance ($F = 29.22$, $p < 0.0001$) and explained approximately 84% of the variance in QoL scores. Metabolizer status emerged as the strongest independent predictor ($\beta = -0.410$), followed by extrapyramidal symptoms ($\beta = -0.248$), sedation ($\beta = -0.193$), and hyperprolactinemia ($\beta = -0.190$). Notably, PANSS total scores did not significantly predict quality of life after adjustment for these variables. These findings suggest that treatment tolerability and pharmacogenetic

variability may exert a greater influence on subjective well-being than residual symptom severity.

The second study expanded the investigation by examining the contribution of pharmacogenetic, social-cognitive, clinical, and psychosocial variables to quality of life. A total of 52 adolescents with schizophrenia and 51 healthy controls participated in the study. Compared with healthy controls, patients demonstrated significantly lower quality of life, impaired social cognition, and greater residual psychopathology. Reduced-function metabolizers exhibited poorer outcomes across multiple domains, including weaker social cognition, lower intellectual functioning, more severe negative symptoms, and reduced quality of life.

To explore predictors of quality of life, two multivariable regression models were developed. The first model incorporated RMET scores, metabolizer status, PANSS total scores, and psychosocial context. This model explained 84.2% of the variance in QoL (adjusted $R^2 = 0.842$; $F = 68.83$, $p < 0.0001$). RMET performance emerged as the strongest positive predictor ($\beta = 0.363$, $p < 0.001$), indicating that adolescents with better ToM abilities reported greater life satisfaction and subjective well-being. CYP2D6 metabolizer status represented the strongest negative predictor ($\beta = -0.362$, $p < 0.001$), while PANSS total scores ($\beta = -0.263$, $p = 0.005$) and dysfunctional family relationships ($\beta = -0.139$, $p = 0.028$) also contributed significantly. A second model replaced PANSS total scores with PANSS subscales. This model demonstrated comparable explanatory power (adjusted $R^2 = 0.843$) and revealed that negative symptoms represented the only significant psychopathological predictor of quality of life. Positive symptoms and general psychopathology did not contribute significantly once social cognition and metabolizer status were included. These findings underscore the central role of negative symptoms in determining long-term functioning and support the notion that social cognition and pharmacogenetic variability represent critical determinants of recovery.

The third study focused specifically on social cognition and sought to identify factors associated with ToM and empathy in adolescents with schizophrenia. Comparisons between patients and healthy controls demonstrated significant impairments across both domains of social cognition. Patients achieved a mean RMET score of 22.06 compared with 27.98 among healthy controls ($p < 0.0001$). Similarly, EQ scores were substantially lower in patients (26.52) than in controls (46.65; $p < 0.0001$). Importantly, no significant differences were observed in intelligence quotient scores, indicating that social-cognitive deficits could not be explained solely by general intellectual functioning.

Hierarchical regression analyses were performed to investigate predictors of social cognition. For ToM, intelligence and sex initially explained approximately 49% of the variance. The addition of CYP2D6 metabolizer status increased explained variance by 22.5%, demonstrating a substantial biological contribution. Subsequent inclusion of PANSS negative symptoms increased explanatory power by an additional 17.6%. The final model explained 89.2% of total variance in RMET scores ($R^2 = 0.892$; adjusted $R^2 = 0.884$; $F = 110.29$, $p < 0.0001$). Within this model, PANSS negative symptoms emerged as the strongest predictor ($\beta \approx -0.70$), followed by metabolizer status ($\beta \approx -0.18$) and intelligence ($\beta \approx 0.16$). Psychosocial context and sex did not contribute significantly.

A different pattern emerged for empathy. While intelligence and sex initially explained approximately 27% of variance in EQ scores, the addition of metabolizer status accounted for only a modest increase. Negative symptoms produced the largest increase in explanatory power, adding approximately 16% additional variance. The final model explained approximately 47–49% of total variance and identified PANSS negative symptoms as the sole significant predictor ($\beta \approx -0.67$, $p < 0.0001$). The influence of metabolizer status disappeared after controlling for negative symptoms, suggesting that its effect on empathy is mediated through the severity of the negative syndrome.

One of the most important contributions of this thesis lies in indicating that different domains of social cognition have distinct predictive architectures. ToM appears to represent a relatively stable cognitive ability influenced by biological, cognitive, and clinical factors. In contrast, empathy appears to function as a more state-dependent construct closely linked to the severity of negative symptoms. These findings challenge the notion of social cognition as a unitary phenomenon and support a more differentiated conceptualization of social-cognitive functioning in schizophrenia.

Taken together, the results of the three studies reveal a remarkably consistent pattern. CYP2D6 metabolizer status was associated with poorer treatment tolerability, greater adverse-effect burden, reduced quality of life, and impaired social cognition. Negative symptoms emerged as a central determinant across all analyses, influencing quality of life, ToM, and empathy. Social cognition, particularly ToM, demonstrated a strong and independent relationship with subjective well-being, exceeding the contribution of many traditional clinical variables. Family functioning also contributed significantly to quality of life, highlighting the importance of psychosocial context during adolescence. These findings support a multidimensional biopsychosocial model of recovery in EOS. Rather than being determined solely by symptom reduction, recovery appears to depend on the interaction of biological vulnerability, treatment experiences, social-cognitive functioning, residual psychopathology, and family environment. Such a perspective is consistent with contemporary recovery-oriented approaches in psychiatry and emphasizes the limitations of symptom-centered models.

The clinical implications of this work are substantial. First, routine CYP2D6 genotyping may facilitate personalized treatment strategies by identifying patients at increased risk for adverse reactions and poorer outcomes. Genotype-guided prescribing could improve treatment tolerability, enhance adherence, and ultimately increase quality of life. Second, the findings highlight the importance of systematic assessment of negative symptoms, which consistently emerged as among the strongest predictors of functional outcomes. Third, social-cognitive interventions targeting ToM and related abilities may represent valuable therapeutic tools for improving social functioning and subjective well-being. Finally, family-focused interventions should remain an essential component of treatment programs for adolescents with schizophrenia.

Table 1. Summary of the Principal Findings of the Doctoral Thesis

Domain Investigated	Principal Findings
Pharmacogenetics (CYP2D6)	Reduced-function metabolizers experienced a significantly higher frequency of treatment-emergent adverse effects compared with normal metabolizers (95% vs. 48.1%; $p = 0.001$). CYP2D6 metabolizer status emerged as the strongest independent predictor of quality of life in the regression models and was consistently associated with poorer clinical and functional outcomes.
Quality of Life (QoL)	Multivariable models explained approximately 84% of the variance in QoL scores (adjusted $R^2 \approx 0.84$). The strongest predictors were RMET performance ($\beta = 0.363$), CYP2D6 metabolizer status ($\beta = -0.362$), residual psychopathology, and dysfunctional family relationships. These findings indicate that QoL is influenced by a combination of biological, clinical, cognitive, and psychosocial factors.
Social Cognition	Adolescents with schizophrenia demonstrated significantly poorer social-cognitive performance than healthy controls on both RMET (22.06 vs. 27.98; $p < 0.0001$) and EQ (26.52 vs. 46.65; $p < 0.0001$), despite comparable IQ scores. These results suggest that social-cognitive deficits represent a core feature of adolescent schizophrenia rather than a consequence of general intellectual impairment.
Theory of Mind (ToM)	The final hierarchical regression model explained 89.2% of the variance in RMET scores. Negative symptoms emerged as the strongest predictor of ToM performance ($\beta \approx -0.70$), followed by CYP2D6 metabolizer status ($\beta \approx -0.18$) and intelligence ($\beta \approx 0.16$). These findings indicate that ToM is influenced by an interaction of clinical, biological, and cognitive factors.
Empathy	The final regression model explained approximately 48–49% of the variance in EQ scores. After adjustment for negative symptoms, the influence of CYP2D6 metabolizer status was no longer significant, suggesting that its effect on empathy is mediated through symptom severity. Negative symptoms remained the sole independent predictor of empathy ($\beta \approx -0.67$; $p < 0.0001$).
Negative Symptoms	Negative symptoms emerged as a central determinant of functional outcomes, independently influencing QoL, ToM, and empathy. In contrast, positive symptoms contributed relatively little to the explanation of QoL variability once social cognition and pharmacogenetic factors were considered.
Clinical Implications	The findings support the implementation of CYP2D6 pharmacogenetic testing, systematic assessment of negative symptoms, development of social-cognition remediation programs, and integration of family-based interventions into the treatment of adolescents with schizophrenia. These strategies may contribute to improved treatment tolerability, functional recovery, and long-term well-being.

In conclusion, this thesis suggests the fact that pharmacogenetic, social-cognitive, clinical, and psychosocial factors jointly shape outcomes in adolescent schizophrenia. CYP2D6 metabolizer status, negative symptoms, and social cognition emerged as particularly influential determinants of quality of life and functional recovery. By integrating biological and psychosocial perspectives within a unified framework, this research contributes to the growing field of precision psychiatry and supports the implementation of individualized, recovery-oriented treatment approaches for young

people affected by schizophrenia. The findings underscore the need to move beyond symptom remission as the sole therapeutic objective and instead prioritize interventions that enhance subjective well-being, social functioning, and long-term developmental outcomes.

.