

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE**

**VICTOR BABEȘ TIMIȘOARA**

**FACULTATEA DE MEDICINĂ**

**DEPARTAMENTUL DE NEUROȘTIINȚE**

**DRĂGHICI ANA-MARIA**



# **TEZĂ DE DOCTORAT**

**DEFICITE SOCIO-COGNITIVE ȘI ASPECTE PRIVIND  
TRATAMENTUL ÎN PATOLOGIA NEUROPSIHIATRICĂ**

**REZUMAT**

Coordonator științific

**PROF. UNIV. DR. DEHELEAN LIANA**

**Timișoara**

**2022**

# CUPRINS

Lista lucrărilor publicate .....	VII
Lista abrevierilor .....	VIII
Indexul figurilor .....	X
Indexul tabelelor .....	XI
Mulțumiri .....	XII
INTRODUCERE .....	XIII

## PARTEA GENERALĂ

1. Cognația socială .....	1
1.1 Teoria minții și empatia .....	1
1.2 Măsurători ale teoriei minții și empatiei .....	3
1.3 Cognația social în boala Parkinson .....	4
1.4 Cognația socială în patologia psihiatrică .....	6
1.4.1 Cognația social în schizofrenie și tulburarea schizo-afectivă .....	6
1.4.2 Cognația social în tulburarea afectivă bipolară .....	8
2. Funcțiile cognitive .....	9
2.1 Domenii cognitive .....	10
2.1.1 Atenția .....	10
2.1.2 Memoria .....	11
2.1.3 Percepția și abilitățile vizuo-spațiale .....	12
2.1.4 Inteligența și imaginația .....	13
2.1.5 Limbajul .....	14
2.1.6 Funcțiile executive .....	15
2.2 Substraturile anatomice ale funcțiilor cognitive .....	16
2.3 Evaluarea neuropsihologică a funcțiilor cognitive .....	17
2.4 Funcționarea cognitivă în boala Parkinson .....	18
2.5 Funcționarea cognitivă în patologia psihiatrică .....	20
2.5.1 Funcționarea cognitivă în schizofrenie și tulburarea schizo-afectivă .....	20
2.5.2 Funcționarea cognitivă în tulburarea afectivă bipolară .....	21
3. Medicația antipsihotică .....	22
3.1 Clasificarea antipsihoticelor .....	23
3.2 Efectele medicației antipsihotice .....	24
3.2.1 Antagonismul dopamiergic .....	24
3.2.2 Antagonismul adrenergic și colinergic .....	26
3.2.3 Efecte cardiovasculare și metabolice .....	26
3.2.4 Sindromul neuroleptic malign .....	27
3.3 Antipsihotice injectabile cu acțiune prelungită .....	29

## PARTEA SPECIALĂ

OBIECTIVE GENERALE .....	30
--------------------------	----

### DEFICIENȚE SOCIO-COGNITIVE ÎN AFECȚIUNILE NEUROPSIHICE

1. EFECTUL PERFORMANȚEI COGNITIVE ASUPRA COMPONENTEI AFECTIVE A TEORIEI MINȚII ÎN BOALA PARKINSON.....	31
1.1 Contextul și obiectivele studiului.....	31
1.2 Materiale și metodă.....	32
1.2.1 Participanți la studiu și procedură.....	32
1.2.2 Evaluarea participanților .....	33
1.2.2.1 Măsurarea dimensiunii afective a teoriei minții .....	33
1.2.2.2 Evaluarea performanței cognitive .....	34
1.2.2.3 Evaluare psihiatrică.....	35
1.3 Analiza statistică.....	35
1.4 Rezultate .....	36
1.4.1 Evaluarea generală a celor două eșantioane.....	36
1.4.2 Relația dimensiunii afective a teoriei minții cu performanța cognitivă.....	43
1.4.3 Analiza mediațională.....	43
1.5 Discuții .....	45
1.6 Concluzii.....	48
2. DEFICIENȚE SOCIO-COGNITIVE LA PACIENȚII DIAGNOSTICAȚI CU SCHIZOFRENIE, TULBURARE SCHIZO-AFECTIVĂ ȘI TULBURARE AFECTIVĂ BIPOLARĂ AFLAȚI ÎN PERIOADA DE REMISIUNE.....	49
2.1 Contextul și obiectivele studiului.....	49
2.2 Materiale și metodă.....	50
2.2.1 Participanți și procedură.....	50
2.2.2 Evaluarea participanților .....	50
2.3 Analiza statistică.....	51
2.4 Rezultate .....	52
2.5 Discuții .....	55
2.6 Concluzii.....	56

### COMPLICAȚII METABOLICE ȘI ENDOCRINOLOGICE ALE TRATAMENTULUI ANTIPSIHOTIC. FACTORI CLINICI CARE INFLUENȚEAZĂ ALEGEREA ANTIPSIHOTICELOR LA PACIENȚII CU PSIHOZE CRONICE

3. SINDROMUL METABOLIC LA PACIENȚII CU PSIHOZĂ TRATAȚI CU ANTIPSIHOTICE INJECTABILE CU DURATĂ LUNGĂ DE ACȚIUNE: UN STUDIU COMPARATIV ÎNTRE OLANZAPINĂ ȘI RISPERIDONĂ .....	58
--	----

3.1 Contextul și obiectivele studiului.....	58
3.2 Participanți și procedură .....	59
3.3 Analiză statistică.....	60
3.4 Rezultate .....	60
3.5 Discuții .....	65
3.6 Concluzii.....	67
4. RĂSPUNSUL PROLACTINEI LA MEDICAȚIA ANTIPSIHOTICĂ .....	68
4.1 Contextul și obiectivele studiului.....	68
4.2 Participanți și procedură .....	69
4.3 Analiză statistică.....	70
4.4 Rezultate .....	71
4.5 Discuții .....	75
4.6 Concluzii.....	77
5. FACTORI CLINICI CARE INFLUENȚEAZĂ ALEGEREA ANTIPSIHOTICELOR, DOZA ȘI STRATEGIA DE AUGMENTARE LA PACIENȚII TRATAȚI CU ANTIPSIHOTICE CU DURATĂ LUNGĂ DE ACȚIUNE.....	78
5.1 Contextul și obiectivele studiului.....	78
5.2 Participanți și procedură .....	79
5.3 Analiză statistică.....	80
5.4 Rezultate .....	80
5.5 Discuții .....	84
5.6 Concluzii.....	86
DISCUȚII GENERALE .....	87
CONCLUZII.....	93
BIBLIOGRAFIE.....	96

**Cuvinte cheie:** teoria minții, disfuncții cognitive, boala Parkinson, schizofrenie, antipsihotice injectabile cu acțiune îndelungată, hiperprolactinemie, sindrom metabolic

## 1. INTRODUCERE - MOTIVAȚIE

Abilitățile socio-cognitive sunt considerate ca fiind componente esențiale pentru o funcționare socială eficientă. Cunoașterea socială este un construct multidimensional care reflectă modul în care o persoană procesează, conservă și utilizează informațiile despre relațiile sociale complexe.

Deficitele sociale și cognitive, adesea descrise în afecțiunile neuropsihice, au, de obicei, un impact negativ major asupra calității vieții pacienților, conducând progresiv la izolare socială. În cazul tulburărilor psihiatrice complexe, cum ar fi schizofrenia, tulburarea schizoafectivă sau bipolară, aceste deficite sunt mai evidente în timpul episoadelor acute, dar sunt prezente în grade diferite și în timpul fazelor de remisiune, ceea ce diminuează și mai mult reabilitarea socială a pacienților. Studiile de evaluare a cogniției sociale în bolile neurodegenerative au arătat abilități socio-cognitive semnificativ afectate în cazul bolii Parkinson (PD), cu un impact negativ sever asupra prognosticului pacienților.

Pentru a putea recunoaște stările mentale proprii și ale celorlalți este nevoie de o performanță cognitivă intactă, în principal în ceea ce privește domenii precum atenția, memoria, limbajul și rezolvarea de probleme. Cu toate acestea, ce procese cognitive au cel mai mare impact asupra cogniției sociale este încă în dezbatere.

Medicamentele antipsihotice sunt utilizate pentru tratarea multor tulburări psihiatrice, atât a psihozelor acute, cât și a celor cronice. Antipsihoticele atipice sau antipsihoticele de a doua generație au introdus o nouă eră pentru farmacologia psihiatrică, deoarece au fost foarte eficiente și semnificativ mai bine tolerate, cu mai puține efecte secundare decât neurolepticele convenționale. În ultimii ani, tratamentul antipsihotic a fost din nou îmbunătățit cu ajutorul antipsihoticelor atipice injectabile cu durată lungă de acțiune (LAI), care prezintă concentrații serice mai puțin oscilante și, prin urmare, permit un ritm de administrare mai "relaxat" (o dată sau de două ori pe lună, sau chiar la fiecare trei luni). Cu toate acestea, efectele secundare ale antipsihoticelor atipice (care includ tulburări metabolice, neurologice și cardiovasculare), deși nu sunt la fel de frecvente sau de severe ca cele ale neurolepticelor convenționale, reprezintă încă un motiv de îngrijorare, deoarece pot duce la nerespectarea tratamentului și la multiple internări în spital.

Această teză a abordat două subiecte importante în domeniul neuropsihiatric. Primul obiectiv al acestei cercetări a fost de a evalua deficitele socio-cognitive și de a analiza relația dintre performanța cognitivă și dimensiunea afectivă a teoriei minții (ToM) în patologii neurologice (boala Parkinson) și psihiatrice (schizofrenie, tulburare schizoafectivă și bipolară), deoarece se știe că deficiențele socio-cognitive afectează în mare măsură calitatea vieții și viața independentă a pacienților. Al doilea obiectiv a fost de a explora două complicații majore rezultate în urma tratamentului antipsihotic (hiperprolactinemia și sindromul metabolic) și factorii care pot influența clinicianul în alegerea medicației antipsihotice atunci când prescrie antipsihotice LAI. Subiectul tezei este cu atât mai important cu cât nu există suficiente informații despre aceste aspecte nici la nivel regional (național) și nici la nivel mondial în literatura de specialitate.

## 2. PARTEA GENERALĂ

Cunoașterea socială se referă la capacitatea de a înțelege și de a deduce stările mentale ale altora (acțiuni, intenții, emoții, dorințe, credințe), necesitând funcții cognitive eficiente.

Pacienții cu afecțiuni neuropsihice cronice tind să piardă progresiv această abilitate fundamentală, împreună cu alte funcții cognitive, ceea ce poate duce la izolare socială, cu un impact negativ enorm asupra funcționării globale și calității vieții lor.

În ultimii ani, a crescut interesul pentru studierea deficitelor cognitive și sociale la pacienții cu PD care nu suferă de demență. Există studii care arată abilități deficitare de recunoaștere a emoțiilor la pacienții care suferă de PD, cum ar fi capacitatea de a recunoaște furia, tristețea, frica, dezgustul. Studiile care se concentrează pe abilitățile teoriei minții (ToM) în PD au relevat, în general, deficite în domeniul cognitiv, deficiențe care evoluează în mod negativ de-a lungul evoluției bolii. Cu toate acestea, datele din literatura de specialitate referitoare la dimensiunea afectivă a ToM în PD au dat rezultate inconsecvente, unii autori constatând, de asemenea, deficite în acest domeniu, în timp ce alții nu au arătat deficiențe în abilitățile ToM afective. Atunci când au fost constatate deficite ale componentei afective a ToM, acestea au fost asociate cu anumite deficiențe cognitive (care privesc abilitățile visuospatiale, funcțiile executive), apatie și o calitate mai scăzută a vieții.

Există dovezi că, la pacienții cu schizofrenie, tulburare schizo-afectivă și tulburare afectivă bipolară, deficitul legat de cogniția socială, mai mult decât deficiențele de neurocogniție, interferează cu funcționarea socială și profesională, cu stilul independent de viață, precum și cu dezvoltarea unor relații interpersonale semnificative. La pacienții cu schizofrenie, deficitul ToM (cognitive și afective) se regăsește atât în stadiile incipiente, cât și pe parcursul evoluției, unde sunt asociate în mod semnificativ cu simptome negative. Unele studii au sugerat că deficiențele ToM la pacienții cu schizofrenie pot fi legate de deficite în mai multe domenii cognitive: atenție, memorie, limbaj și funcții executive. În schimb, alți cercetători par să susțină teoria conform căreia ToM este independentă de alte procese cognitive la pacienții cu schizofrenie, tulburare schizo-afectivă și tulburare bipolară.

În prezent, psihiatrii au la dispoziție o multitudine de antipsihotice din care pot alege. Eficiența acestora a fost garantată de numeroase studii clinice multicentrice randomizate și controlate și de practica clinică. Antipsihoticele convenționale produc un antagonism puternic asupra receptorilor dopaminergici D2, fiind astfel foarte eficiente în controlul simptomatologiei psihotice. Dar, din cauza acestui blocaj puternic, ele generează și efecte secundare grave, cum ar fi sindromul extrapiramidal, hiperprolactinemia, precum și efecte adverse cardiovasculare, metabolice și cognitive. În schimb, antipsihoticele atipice, prin antagonizarea atât a receptorilor dopaminergici, cât și a receptorilor serotoninergici 5HT2A, scad riscul de apariție a simptomelor extrapiramidale și a hiperprolactinemiei. Cu toate acestea, riscul există chiar și cu aceste preparate mai noi și îmbunătățite. Hiperprolactinemia este consecința blocării receptorilor dopaminei (DA) în calea tubero-infundibulară, ceea ce eliberează prolactina sub influența DA, ducând la disfuncții sexuale (sindromul amenoree-galactorree la femei; ginecomastie și tulburări sexuale la bărbați). Sindromul metabolic (SM) este o altă complicație frecventă a tratamentului antipsihotic și poate duce la complicații somatice grave. Studiile sugerează că anumite antipsihotice au un impact mai mare asupra acestor complicații metabolice (de exemplu clozapina, olanzapina, quetiapina), alți agenți le influențează într-o manieră minoră (aripiprazol, risperidona), în timp ce majoritatea antipsihoticelor au un efect moderat. Cu toate acestea, SM și componentele sale trebuie monitorizate cu atenție pe parcursul oricărui tratament antipsihotic, pentru a preveni complicațiile pe viață.

### **3. PARTEA SPECIALĂ**

#### **3.1 SCOP ȘI OBIECTIVE**

Această teză a inclus 5 studii, care au avut următoarele obiective:

- Primul obiectiv a fost de a evalua deficitul socio-cognitiv și de a analiza legătura dintre performanța cognitivă și dimensiunea afectivă a cogniției sociale în patologii neuropsihiatrice. Acest aspect a fost examinat în două studii clinice, un studiu care a implicat pacienți diagnosticați cu PD și un alt studiu care a implicat pacienți diagnosticați cu schizofrenie, tulburare schizo-afectivă și tulburare afectivă bipolară.

- Cel de-al doilea obiectiv al acestei teze a fost analiza a două complicații majore, care pot apărea în timpul tratamentului antipsihotic (hiperprolactinemia și sindromul metabolic), precum și identificarea factorilor care pot influența medicul în alegerea medicației antipsihotice atunci când prescrie antipsihotice LAI. Acest obiectiv a fost evaluat în cadrul a trei studii clinice efectuate pe pacienți care suferă de psihoze cronice.

## 3.2 MATERIALE ȘI METODĂ

**3.2.1** Primul studiu a inclus 116 participanți recrutați de la Spitalul Județean Timișoara (secțiile de Neurologie și Psihiatrie) și din ambulatoriile de specialitate neurologice și psihiatrice: 65 de pacienți diagnosticați cu PD idiopatică și 51 de participanți sănătoși – lotul de control (HC), similari în ceea ce privește sexul, vârsta și nivelul de educație. Au fost incluși în studiu doar subiecții fără boli somatice și psihiatrice care ar putea avea un impact negativ asupra funcționării cognitive, fără demență și fără deficiențe de auz și de vedere necorectate. Au fost utilizate următoarele scale de evaluare psihometrică: Reading the mind in the eyes - RMET (pentru a măsura componenta afectivă a ToM), scala Montreal Cognitive Assessment - MoCA (pentru a evalua performanța cognitivă și subdomeniile sale), Brief Psychiatric Rating Extended - BPRS-E (pentru a evalua prezența și severitatea simptomatologiei psihiatrice).

**3.2.2** Al doilea studiu a inclus două eșantioane: 37 de pacienți din ambulatoriul de specialitate psihiatric diagnosticați conform criteriilor de diagnostic ICD-10 cu schizofrenie, tulburare schizo-afectivă și tulburare afectivă bipolară (cu minimum 2 episoade însoțite de simptome psihotice) aflați în remisiune la intrarea în studiu (eșantionul PAT) și 40 de participanți sănătoși, similari din punct de vedere al sexului și al vârstei (eșantion de control - HC). Eșantionul PAT a inclus pacienți care au fost înregistrați la Spitalul Clinic Județean de Urgență "Pius Brînzeu", Timișoara. Criterii de excludere pentru ambele eșantioane: antecedente de afecțiuni psihice și/sau organice și antecedente de consum de substanțe psihoactive (altele decât alcoolul și tutunul). Din eșantionul PAT au fost excluși și pacienții care se aflau în faza acută a bolii la intrarea în studiu. Evaluare psihiatrică: empatia a fost măsurată cu Empathy Quotient (EQ); dimensiunea afectivă ToM a fost evaluată cu RMET; performanța cognitivă a fost măsurată cu ajutorul MoCA; scala BPRS-E a fost utilizată pentru a evalua orice simptomatologie psihiatrică reziduală.

**3.2.3** Cel de-al treilea studiu a inclus 77 de pacienți diagnosticați cu schizofrenie și tulburare schizo-afectivă, care primeau tratament în ambulatorii psihiatrice specializate din Timișoara și Cluj-Napoca. Pentru o a asigura o aderență la tratament, au fost implicați în această cercetare doar pacienții care au primit antipsihotice LAI timp de cel puțin două luni. Pentru fiecare pacient au fost colectate următoarele date: vârsta, sexul, vârsta la debutul tulburării, durata totală a psihozei - DP (intervalul de timp de la debutul tulburării până la evaluarea actuală, în luni), durata tratamentului LAI (intervalul de timp al tratamentului LAI, în luni), durata tratamentului pre-LAI (intervalul de timp de la debutul tulburării până la introducerea tratamentului LAI, în luni), fumatul, medicația adjuvantă, tensiunea arterială sistolică și diastolică. Scala BPRS-E a fost utilizată pentru a evalua prezența și severitatea simptomatologiei psihiatrice reziduale. Nivelurile serice ale glicemiei a jeun, colesterolului HDL și trigliceridelor au fost măsurate pentru fiecare participant cu ajutorul glucometrului PalmLab SC-101 și al lipidometrului LipidPro ILM-0001A.

**3.2.4** Al patrulea studiu a inclus 170 de pacienți cu psihoză, internați în Clinica de Psihiatrie Timișoara. Participanții au fost incluși în mod aleatoriu, așa cum au fost internați în unitatea de psihiatrie. Pacienții au fost diagnosticați conform criteriilor ICD-10 cu: schizofrenie (F20), tulburare delirantă persistentă (F22), tulburare psihotică acută și tranzitorie (F23), tulburare schizo-afectivă (F25) și tulburare afectivă bipolară (F31) - episod depresiv sau maniacal cu simptome psihotice. Prezența și intensitatea

simptomatologiei psihiatrice au fost evaluate cu ajutorul BPRS. Nivelurile serice de prolactină au fost măsurate după 2 zile de la internarea în spital și sub tratament antipsihotic, dimineața (ora 8:00), la 12 ore după ultima doză de antipsihotic. Probele de sânge au fost prelucrate de către Spitalul Județean de Urgență Timișoara prin metoda chimio-luminescenței activate. Pentru a exclude insuficiența renală și hepatică, au fost măsurate și enzimele hepatice (aspartat aminotransferaza-ASAT, alanin aminotransferaza -ALAT) și creatinina serică. Hiperprolactinemia a fost diagnosticată atunci când nivelul prolactinei plasmatică a depășit 25 ng/ml la femei (cu excepția gravidelor și a femeilor care alăptează) și 20 ng/ml la bărbați.

**3.2.5** Cel de-al cincilea studiu a inclus 111 pacienți tratați cu antipsihotice LAI (olanzapină, risperidonă, paliperidonă și aripiprazol) în ambulatorii specializate psihiatrice din Timișoara și Cluj-Napoca, diagnosticați cu schizofrenie sau tulburare schizo-afectivă, conform criteriilor de diagnostic ICD-10, și aflați sub tratament LAI de cel puțin 3 luni. Au fost excluși din studiu pacienții aflați în timpul episoadelor acute, gravide sau care alăptează, pacienții tratați cu antipsihotice orale, care prezintau comorbidități somatice severe sau cu insuficiență hepatică/renală și pacienții cu antecedente de abuz de substanțe psihoactive. Participanții au fost împărțiți în trei grupe în funcție de echivalența dozelor: grupul cu doze mici (LDG) - grupul I, grupul cu doze medii (MDG) - grupul II și grupul cu doze mari (HDG) - grupul III.

### 3.3 REZULTATE

**3.3.1** Pacienții cu PD au prezentat scoruri RMET, scoruri totale MoCA, sub-punctaje MoCA pentru EF (funcții executive), VSA (abilități vizuospatiale), AT (atenție) și MEM (memorie) semnificativ mai mici și scoruri totale BPRS-E semnificativ mai mari, comparativ cu HC. Diferențe semnificative au fost prezente între grupul PD și grupul HC la următorii itemi specifici BPRS-E: preocupări somatice, anxietate, depresie, vinovăție, suicidalitate, auto-neglijență, retard motor și tensiune (simptome ale sindroamelor depresiv-anxioase). Au fost observate diferențe semnificative între subiecții HC, pacienții cu PD în stadii H&Y timpurii și pacienții cu PD în stadii H&Y moderate în ceea ce privește următoarele scoruri: scorurile totale BPRS-E ( $H=57,0$ ,  $p<0,0001$ ), subpunctajele BPRS-E pentru simptomele depresiei-anxietate ( $H=45,29$ ,  $p<0,0001$ ), scorurile RMET ( $H=36,57$ ,  $p<0,0001$ ), scorurile totale MoCA ( $H=64,71$ ,  $p<0,0001$ ), sub-punctajele MoCA pentru EF ( $H=15,59$ ,  $p<0,0001$ ), VSA ( $H=52,66$ ,  $p<0,0001$ ), AT ( $H=15,05$ ,  $p=0,001$ ) și MEM ( $H=32,35$ ,  $p<0,0001$ ). Scorurile totale MoCA au fost predictorii semnificativi ai dimensiunii afective a ToM ( $R^2=0,50$ ,  $F=28,07$ ,  $\beta=1,004$ ,  $p<0,0001$ ), deficitul în funcționarea cognitivă prezicând deficiențe în cazul componentei ToM afective. Modelul de analiză de regresie multiplă cuprinzând toate cele trei domenii cognitive cu influență distinctă asupra componentei afective a ToM (AT, EF și VSA) a explicat 64% din varianță și a fost un predictor semnificativ al scorurilor RMET ( $F=32,004$ ,  $p<0,0001$ ). Prezența bolii (PD) a fost un predictor independent al deficitelor în sfera afectivă a ToM ( $\beta=-0,27$ ,  $p<0,0001$ ), dar și în performanța cognitivă globală ( $\beta=-1,88$ ,  $p=0,001$ ). A fost efectuat un test de mediere simplă pentru a testa impactul bolii (PD) asupra abilităților ToM afective (scorurile RMET) prin intermediul efectului mediator al stării cognitive globale (scorurile totale MoCA). Scorurile totale MoCA mai mici au fost semnificativ legate de prezența PD ( $a=-4,07$ ;  $p<0,0001$ ), iar deficitul în scorurile totale MoCA au fost ulterior legate de scorurile RMET mai mici ( $b=1,08$ ;  $p<0,0001$ ). Pentru a evalua ce domeniu cognitiv ar putea conduce această mediere, a fost construit în continuare un alt model, utilizând VSA, AT și EF. Mediarea pe termen lung (PD → scoruri AT → scoruri EF → scoruri VSA → scoruri RMET) a fost semnificativă (efect indirect:  $-0,66$ , IC 95%:  $-1,41$ ;  $-0,12$ ), la fel ca și calea specifică PD → scoruri VSA → scoruri RMET (efect



indirect: -3,88, IC 95%: -5,77; -2,19). Efectul total al modelului a fost semnificativ (efect total:  $c=-3,63$ ;  $p=0,001$ , IC 95%: -5,74; -1,51).

**3.3.2.** Eșantionul PAT a prezentat scoruri EQ ( $p=0,02$ ) și RMET ( $p<0,0001$ ) semnificativ mai mici decât HC. Educația a avut o influență semnificativă doar asupra scorurilor RMET ( $H=23,07$ ,  $p<0,0001$ ), subiecții cu educație superioară prezentând scoruri mai mari decât cei cu nivel de educație mediu ( $p<0,0001$ ), și cu nivel de educație scăzut ( $p=0,04$ ). În ambele eșantioane, participanții de sex feminin au prezentat scoruri mai mari pentru empatie ( $U=480,5$ ,  $Z=-2,08$ ,  $p=0,04$ ), și abilități ToM afective mai bune ( $U=479$ ,  $Z=-2,09$ ,  $p=0,04$ ) comparativ cu bărbații. În eșantionul PAT, nu au fost găsite diferențe semnificative între scoruri (RMET, EQ, MoCA, BPRS-E) în ceea ce privește diagnosticul psihiatric, tratamentul antipsihotic (olanzapină, clozapină, quetiapină, risperidonă, paliperidonă sau aripiprazol) sau medicația asociată pentru simptomele afective (stabilizatori ai dispoziției sau antidepresive). Scorurile RMET s-au corelat pozitiv cu scorurile totale MoCA ( $r = 0,35$ ,  $p = 0,03$ ) și cu sub-punctajul MoCA pentru AT ( $r = 0,04$ ,  $p = 0,01$ ). Pentru a evalua relația dintre relația dintre tulburarea psihiatrică, scorurile RMET și EQ, a fost efectuată o regresie logistică. Modelul a fost semnificativ din punct de vedere statistic ( $\chi^2=27,74$ ,  $p<0,0001$ ), explicând 40% din varianța în cazul prezenței tulburării psihiatrice și clasificând corect 75,3% din cazuri. Scorurile RMET mai mici s-au corelat cu o probabilitate mai mare de prezență a unei tulburări din spectrul psihotic ( $\beta=0,25$ , Wald=11,34,  $p=0,001$ ). Scorurile EQ ( $\beta=0,02$ , Wald=0,56,  $p=0,45$ ), sexul ( $\beta=0,22$ , Wald=0,13,  $p=0,71$ ), vârsta ( $\beta=0,03$ , Wald=1,53,  $p=0,21$ ) și nivelul de educație ( $\beta=0,39$ , Wald=0,42,  $p=0,51$ ) neavând însă o contribuție semnificativă la modelul de regresie.

**3.3.3.** Un număr de 45 de pacienți (58,4%) au îndeplinit criteriile pentru diagnosticul SM. Pacienții tratați cu risperidonă LAI, în comparație cu pacienții cu olanzapină LAI, au prezentat semnificativ mai frecvent hipertensiune arterială ( $\chi^2=4,383$ ,  $p=0,036$ ). Atât valorile lor sistolice ( $Z=-2,716$ ,  $p=0,007$ ), cât și cele diastolice ( $Z=-2,517$ ,  $p=0,012$ ) au fost semnificativ mai mari. Deși pacienții hipertensivi au fost semnificativ mai în vârstă decât pacienții non-hipertensivi ( $Z=-2,956$ ,  $p=0,003$ ), vârsta la intrarea în studiu nu a fost semnificativ diferită la pacienții cu risperidonă LAI decât la cei cu olanzapină LAI. Nu au existat diferențe semnificative între cele două eșantioane (risperidonă vs. olanzapină) în ceea ce privește prezența hiperglicemiei, a hipo-HDL colesterolului și a hipertrigliceridemiei. Pacienții cu risperidonă LAI au avut valori semnificativ mai mari în ceea ce privește circumferința abdominală ( $Z=-2,191$ ,  $p=0,028$ ) decât cei cu olanzapină LAI. Pacienții cu SM au prezentat o DP mai lungă ( $Z=-2,215$ ,  $p=0,03$ ) și o durată mai mare a tratamentului LAI ( $Z=-4,122$ ,  $p<0,0001$ ) decât pacienții fără SM, dar nu s-au constatat diferențe semnificative între pacienții cu SM și cei fără SM în ceea ce privește durata tratamentului pre-LAI. Sexul, vârsta, medicația adjuvantă și consumul de tutun nu au influențat prezența SM sau a componentelor acesteia.

**3.3.4** Hiperprolactinemia a fost constatată la 120 (70,6%) de participanți, 80 (66,7%) femei și 40 (33,3%) bărbați. Creșterea medie a nivelului de prolactină a fost de 2,46 ori mai mare decât valoarea normală la subiecții de sex feminin și de 1,59 ori mai mare decât valorile normale la subiecții de sex masculin. Nu am găsit nicio asociere semnificativă între hiperprolactinemie și tratamentul antipsihotic (atipic/convențional/combinatii). Medicația antipsihotică nu a avut o influență semnificativă asupra sexului, vârstei, diagnosticului sau a duratei totale a psihozei pacienților. Pacienții tratați cu antipsihotice care cresc prolactina au prezentat hiperprolactinemie mult mai frecvent decât cei tratați cu antipsihotice care nu cresc semnificativ prolactina ( $p=0,004$ ). Pacienții cu o DP de peste 10 ani au prezentat niveluri de prolactină semnificativ mai scăzute în comparație cu cei cu DP mai mică de 5 ani (testul Wilcoxon's Signed Rank,  $Z = -2,243$ ,  $p=0,025$ ). Nivelurile de prolactină nu au fost semnificativ diferite între pacienții cu DP cuprinsă între 5 și 10 ani și cei cu DP mai mică de 5 ani, sau mai mare de 10 ani. A fost efectuată o analiză de regresie multivariată care a inclus variabilele care ar putea avea o influență asupra nivelurilor serice de prolactină: sex, tipul de medicație antipsihotică – antipsihotice care cresc semnificativ prolactina/antipsihotice care nu influențează în mod special valorile prolactinei, DP (împărțită în subgrupurile menționate mai sus), scorurile totale BPRS. Vârsta, diagnosticul și

categoria de antipsihotice au fost introduse ca și variabile de control. Modelul general a fost semnificativ,  $F(13;156)=3,75$ ,  $p<0,0001$ , și a explicat 24% din varianță. Sexul, tipul de medicație antipsihotică și DP au prezis în mod semnificativ nivelurile serice de prolactină atunci când celelalte variabile au fost controlate. Sexul feminin a fost asociat cu o creștere a nivelurilor serice de prolactină ( $\beta=0,27$ ,  $p<0,0001$ ). Antipsihoticele care nu influențează în mod special valorile prolactinei ( $\beta=-0,23$ ,  $p<0,003$ ) și o DP de peste 10 ani ( $\beta=-0,15$ ,  $p=0,04$ ) au fost asociate cu niveluri mai scăzute de prolactină.

**3.3.5** Nu au existat diferențe semnificative între pacienții tratați cu olanzapină, risperidonă, paliperidonă și aripiprazol în ceea ce privește sexul, vârsta, vârsta la debutul tulburării, numărul de fumători, numărul de țigări fumate pe zi, DP și durata tratamentului înainte de introducerea LAI. S-au constatat diferențe semnificative în ceea ce privește scorurile BPRS-E și durata tratamentului LAI. Testul post-hoc Dunn-Bonferonni a arătat că pacienții care au primit risperidonă au avut o durată de tratament LAI semnificativ mai scurtă decât cei care au primit paliperidonă ( $p < 0,0001$ ) și aripiprazol ( $p = 0,04$ ). Pacienții tratați cu aripiprazol au avut scoruri BPRS-E mai mici decât pacienții tratați cu paliperidonă ( $p = 0,01$ ). Pacienții din grupul LDG - dozaj scăzut au avut scoruri BPRS-E mai mici decât cei din grupul MDG - dozaj mediu ( $p=0,04$ ) și HDG - dozaj ridicat ( $p=0,02$ ). Nu au fost observate diferențe semnificative între MDG și HDG, indiferent de antipsihotic. 69 (62,2%) de pacienți din întregul eșantion au primit un timostabilizator, indiferent de tipul de antipsihotic. Scorurile BPRS-E au fost semnificativ mai mari la pacienții care au primit tratament adjuvant cu un timostabilizator ( $U=1806,5$ ,  $p=0,03$ ), indiferent de tipul de antipsihotic. Timostabilizatorii au fost utilizați semnificativ mai frecvent la subiecții HDG, prin comparație cu pacienții MDG și LDG ( $\chi^2=10,23$ ,  $p=0,006$ ).

## 3.4 DISCUȚII ȘI CONCLUZII

Obiectivele tezei au fost atinse în totalitate, iar concluziile pozitive au fost în concordanță cu cele găsite în literatura de specialitate.

**3.4.1** Similar altor studii, am constatat că pacienții cu PD aflați în stadii timpurii au abilități ToM afective conservate, spre deosebire de pacienții cu PD în stadiu moderat, ceea ce ar putea sugera un declin al performanțelor ToM afective de-a lungul evoluției PD. Simptomatologia afectivă (depresie, anxietate) nu a avut o influență semnificativă asupra acestor deficite. Mai important, am demonstrat că funcțiile cognitive mediază relația dintre dimensiunea afectivă a ToM și PD, ca rezultat al efectului combinat a trei sub-domenii cognitive (atenția, funcțiile executive și abilitățile visuospatiale): DP generează deficiențe de atenție; o atenție deficitară produce efecte negative asupra funcțiilor executive, care au un impact negativ asupra abilităților visuospatiale, care, în cele din urmă, cauzează deficite în performanța ToM. Mai mult, am demonstrat că DP are un efect negativ direct asupra dimensiunii afective a ToM prin intermediul deficiențelor visuospatiale, fără implicarea directă a atenției și a funcțiilor executive.

**3.4.2.** În cel de-al doilea studiu, rezultatele noastre au arătat o afectare semnificativă a răspunsului empatic și a abilităților ToM afective la pacienții cu schizofrenie, tulburare schizo-afectivă și tulburare afectivă bipolară în comparație cu lotul de control, ceea ce este în concordanță cu datele din literatură. Aceste deficiențe nu au fost influențate în mod semnificativ de diagnosticul pacienților, sau de medicație (tipul de antipsihotic și tratamentul adjuvant). Mai mult, am constatat că tulburarea a fost un predictor semnificativ al afectării componentei afective a ToM. Abilitățile ToM afective au fost influențate negativ de severitatea simptomatologiei psihotice și de deficitele în performanța cognitivă generală.

**3.4.3** Prevalența sindromului metabolic (SM) la pacienții cu tulburări din spectrul schizofreniei este semnificativ mai mare decât cea a populației generale. La acești pacienți, SM poate apărea ca urmare a unui cumul de factori, inclusiv a tulburării în sine (care are un impact negativ asupra activităților zilnice

și a alimentației pacienților) și a tratamentului antipsihotic. În eșantionul nostru, SM a fost prezentă la mai mult de jumătate dintre pacienți și nu am constatat diferențe semnificative din punct de vedere statistic între pacienții tratați cu olanzapină LAI și risperidonă LAI în ceea ce privește prezența SM. Pacienții cu SM au avut o durată mai lungă a psihozei (DP) și o durată mai mare a tratamentului LAI, fapt care susține ideea că SM poate fi considerată consecința atât a tulburării, cât și a medicației antipsihotice. La pacienții noștri, hiperglicemia a fost singura componentă a SM asociată în mod semnificativ cu tratamentul antipsihotic.

**3.4.4** Realizând un studiu asupra pacienților internați diagnosticați cu psihoze cronice, am constatat că majoritatea acestor pacienți (70,6%) au prezentat hiperprolactinemie, care a fost semnificativ mai frecventă la participanții de sex feminin. Creșterea nivelului de prolactină a fost, de asemenea, semnificativ mai mare la femei. Așa cum era de așteptat, utilizarea antipsihoticelor care nu influențează în mod special valorile prolactinei s-a asociat cu niveluri serice mai scăzute de prolactină. Chiar mai important, creșterea nivelului de prolactină indusă de tratamentul antipsihotic a depins de durata tulburării, cu o schimbare critică după 10 ani de evoluție a bolii (am constatat o scădere progresivă a răspunsului prolactinei după 5 ani de evoluție a psihozei, cu o schimbare majoră după 10 ani). Conform cercetărilor noastre, creșterea nivelului de prolactină după începerea tratamentului antipsihotic poate fi un semn fiabil de instalare a rezistenței la tratament.

**3.4.5** Există numeroși factori care ar putea influența alegerea unui antipsihotic în detrimentul altuia și a dozei acestuia în practica clinică. Acest studiu a relevat faptul că simptomele clinice, efectele secundare anticipate de clinician și doza antipsihoticului au fost factori cu impact semnificativ în ceea ce privește alegerea antipsihoticului. Pacienții care au prezentat simptome clinice mai ușoare au primit mai frecvent antipsihotice precum aripiprazolul, cu un profil mai redus de efecte adverse, sau doze mai mici ale celorlalte trei antipsihotice analizate. Doze mai mari de medicamente antipsihotice și/sau adăugarea unui timostabilizator au fost necesare pentru a depăși rezistența la tratament, relevată de prezența simptomelor reziduale. Acest studiu arată ceea ce se întâmplă de fapt în practica clinică, unde trebuie gestionați pacienți cu patologii psihiatrice complexe sau care prezintă diferite comorbidități.