



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“CAROL DAVILA” din BUCUREȘTI**



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI**

**ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

TEZĂ DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. HABIL. DR. CIOBANU ADELA MAGDALENA

Student-doctorand:

PETRESCU CRISTIAN

2025



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“CAROL DAVILA” din BUCUREȘTI**



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

“CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DISCIPLINA PSIHIATRIE

***SEMNELE NEUROLOGICE MINORE LA
PACIENȚII CU SCHIZOFRENIE***
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. HABIL. DR. CIOBANU ADELA MAGDALENA

Student-doctorand:

PETRESCU CRISTIAN

2025

Cuprins

	Pag.
Introducere	1
I. Partea Generală.....	3
1. Semnele Neurologice Minore.....	3
1.1 Definirea conceptului de semne neurologice minore.....	3
1.2 Perspectiva istorică.....	4
1.3 Perspectiva actuală.....	6
1.4 Instrumente de evaluare ale semnelor neurologice minore.....	7
2. Încadrarea semnelor neurologice minore în perspectiva patologiei psihiatrice.....	11
2.1. Corelația Semnelor Neurologice Minore cu diferite tulburări psihice....	11
2.2. Substratul neurobiologic și perspectivele asupra tratamentului semnelor neurologice minore.....	14
2.3. Corelația SNM cu simptomele schizofreniei, caracteristicile sociodemografice și stadiul bolii.....	19
2.4. Semnele neurologice minore, un endofenotip al schizofreniei.....	21
3. Conceptul de calitate a vieții în schizofrenie.....	24
3.1. Aspecte generale.....	24
3.2. Impactul tulburărilor motorii asupra calității vieții pacienților cu schizofrenie.....	26
II. Contribuții proprii.....	31
4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	31
5. Metodologia generală a cercetării.....	33
5.1. Designul studiului.....	33
5.2. Instrumente de măsurare.....	34
6. Studiul 1 - Impactul tratamentului antipsihotic asupra Semnelor Neurologice Minore la pacienții cu schizofrenie cu simptome predominant negative.....	38

6.1. Introducere.....	38
6.2. Materiale și metode.....	41
6.2.1. Metode de evaluare.....	42
6.2.2. Evaluarea semnelor neurologice minore.....	44
6.3. Rezultate.....	44
6.3.1. Discuții.....	63
6.3.2. Corelații cu efecte secundare extrapiramidale documentate cu Scala Simpson Angus.....	64
6.4. Concluzii.....	66
7. Studiul 2 - Semne Neurologice Minore la pacienții cu schizofrenie: corelații sociodemografice, implicațiile clinice și asupra calității vieții.....	68
7.1. Introducere.....	68
7.2. Materiale și metode.....	70
7.2.1. Modalitatea de evaluare clinică.....	71
7.2.2. Analiza statistică și evaluarea datelor.....	75
7.3. Rezultate.....	75
7.4. Discuții.....	92
7.5. Concluzii.....	96
8. Concluzii și contribuții personale.....	98
8.1. Concluzii.....	98
8.2. Avantaje și dezavantaje.....	99
8.3. Contribuții proprii.....	101
Mulțumiri.....	103
Bibliografie.....	105
Anexe.....	127

Lista cu abrevieri și simboluri

AMC = Acte Motorii Complexe;

AA = Antipsihotice Atipice;

AT = Antipsihotice Tipice;

2AA = Combinație de două Antipsihotice Atipice;

CM = Coordonare Motorie;

CNI = Inventarul Neurologic Cambridge (Cambridge Neurological Inventory);

CPZE = Doza Zilnică de Antipsihotic în Echivalenți de Clorpromazină (mg);

CGI = Impresie Clinică Globală (Clinical Global Impression Scale);

IGL = Indice de Girificare Locală;

IS = Integrare Senzorială;

NSPE = Numărul de Spitalizări de Pre-evaluare (pre-diagnostic);

IRM = Rezonanță Magnetică Nucleară;

NES = Scala de Evaluare Neurologică (Neurological Evaluation Scale);

NES-SE = Scala de Evaluare Neurologică pentru Simptome Extrapiramidale;

PANSS = Scala Sindromului Pozitiv și Negativ (Positive And Negative Syndrome Scale);

SAMC = Secvențierea Actelor Motorii Complexe;

SD = Deviația Standard;

SEP = Simptome Extrapiramidale;

SMC = Sarcini Motorii Complexe;

SPN = Simptome Predominant Negative;

SNM = Semne Neurologice Minore;

SNPN = Simptome Non-Predominant Negative;

SPE = Schizofrenie in Primul Episod;

SSA = Scala Simpson-Angus;

TAB = Tulburarea Afectiva Bipolară;

TDM = Tulburarea Depresivă Majoră;

TOC = Tulburare Obsesiv Compulsivă;

VLD = Vârsta la Debut;

VPT = Vârsta la Primul Tratatament;

VPS = Vârsta la Prima Spitalizare;

WHOQOL-BREF = Scala World Health Organization Quality of Life Scale - Brief Version

Introducere

Schizofrenia este o tulburare neuropsihiatrică severă, ce afectează gândirea, percepția și comportamentul, având un impact major asupra calității vieții pacienților [1-4]. Semnele Neurologice Minore (SNM) au fost propuse ca markeri diagnostici și prognostici, cu implicații pentru terapii personalizate. Această lucrare analizează relația dintre severitatea SNM, simptomele negative, tratamentul neuroleptic și calitatea vieții, contribuind la integrarea abordărilor clinice în schizofrenie.

Rezultatele evidențiază prevalența ridicată a SNM la pacienții cu simptome negative predominante, impactul negativ al acestora asupra calității vieții și lipsa influenței tratamentului neuroleptic asupra severității SNM. Aceste constatări susțin ipoteza că SNM sunt markeri neurobiologici intrinseci ai bolii, subliniind necesitatea unui instrument de evaluare standardizat și a integrării acestora în practica clinică pentru îmbunătățirea diagnosticului și a intervențiilor terapeutice.

I. Partea Generală

1. Semnele Neurologice Minore

Semnele Neurologice Minore (SNM) reprezintă anomalii neurologice subtile, fără o cauză identificabilă, incluzând dificultăți de integrare senzorială, coordonare motorie și secvențiere a actelor motorii [5-7]. Inițial, tulburările motorii în schizofrenie au fost clasificate în semne „dure”, asociate cu disfuncții ale sistemelor piramidal și extrapiramidal, și semne „minore” (soft), care nu fac parte dintr-un sindrom neurologic clar definit [6]. Totuși, această distincție este discutabilă, studiile imagistice sugerând implicarea unor rețele cerebrale complexe în patogeneza acestor manifestări [8-10].

Cercetările indică un rol important al SNM în schizofrenie, fiind considerate „trăsături țintă”, rezultate din interacțiunea factorilor genetici și de mediu [11-14]. Torrey și colab. [17] au arătat că

gemenii afectați de schizofrenie prezintă mai multe anomalii neurologice decât frații lor neafecți. Meehl [18] a introdus conceptul de schizotaxie, sugerând că SNM reflectă un defect neuronal integrativ ce predispune la tulburări psihotice. Astfel, SNM sunt privite ca markeri ai vulnerabilității neurocognitive și de dezvoltare, contribuind la înțelegerea neurobiologiei schizofreniei [19-26].

SNM apar frecvent la pacienții cu schizofrenie, fiind prezente chiar și la cei aflați la primul episod psihotic, neexpuși tratamentului neuroleptic, ceea ce sugerează că aceste anomalii sunt caracteristici intrinseci ale bolii [39-42]. Studii pe rudele pacienților și gemeni neafecți confirmă predispoziția genetică, SNM fiind mai frecvente la rudele de gradul I decât în populația generală [43-48]. Aceste semne sunt mai puțin evidente la pacienții cu un răspuns terapeutic favorabil, dar persistă în cazurile rezistente la tratament, corelându-se cu simptome negative și tulburări cognitive [7-8, 49-50]. Mai mult, SNM sunt asociate cu schizofrenia cu debut precoce și pot prezice riscul de psihoză la adolescenți [39-40, 52-55]. Meta-analize indică faptul că până la 73% dintre pacienții cu schizofrenie prezintă SNM semnificativ crescute, susținând ipoteza că acestea ar putea fi utilizate în stadializarea bolii [49, 56-57].

Evaluarea SNM se realizează prin mai multe scale standardizate. **Neurological Evaluation Scale (NES)** este cel mai utilizat instrument clinic, oferind o metodă simplă și structurată de cuantificare a SNM, deși interpretarea scorurilor poate fi influențată de efectele secundare ale antipsihoticelor [28]. **Scala Heidelberg** este un alt instrument fiabil, care include 17 itemi pentru evaluarea coordonării motorii, integrării senzoriale și reflexelor primitive, fiind aplicabilă atât în cercetare, cât și în practica clinică [20, 65-67]. **Cambridge Neurological Inventory (CNI)** combină evaluarea SNM cu simptome extrapiramidale și catatonie, fiind utilizată pentru studierea prevalenței SNM la rudele pacienților și corelația acestora cu funcția cognitivă [68-71]. **Scala Woods**, care include atât SNM „dure” cât și „minore”, permite clasificarea etiologică a acestor semne, evidențiind rolul tratamentului și al altor factori în manifestarea acestora [72].

2. Încadrarea semnelor neurologice minore în perspectiva patologiei psihiatrice

Disfuncția circuitului cortico-cerebelo-talamo-cortical este considerată mecanismul central al SNM în schizofrenie, acestea fiind corelate cu anomalii morfologice în structuri precum talamusul, nucleul caudat, putamenul, globus pallidus, cerebelul și trunchiul cerebral [26, 78, 93-103]. Studii imagistice au arătat că pacienții cu schizofrenie la primul episod psihotic prezintă SNM corelate cu pierderea volumului substanței cenușii în girusul lingual, girusul parahipocampal și girusul temporal superior [98].

Majoritatea studiilor indică faptul că tratamentul neuroleptic nu influențează semnificativ SNM, acestea fiind prezente atât la pacienți tratați, cât și la cei naivi la tratament sau la primul episod psihotic [50, 107-117]. În ceea ce privește evoluția SNM sub tratament, rezultatele sunt contradictorii. Unele studii au raportat îmbunătățirea SNM după administrarea antipsihoticelor [80, 133], în timp ce altele nu au găsit nicio corelație semnificativă între doza zilnică de antipsihotic și severitatea SNM [77, 81, 98, 103, 128-130]. În plus, anumite cercetări sugerează că SNM pot fi un predictor al schizofreniei rezistente la tratament [64]. Astfel, se pare ca există două grupuri distincte de pacienți: unii care prezintă o ameliorare clinică și a SNM sub tratament, iar alții la care SNM persistă sau se agravează.

2.3. Corelația SNM cu simptomele schizofreniei, caracteristicile sociodemografice și stadiul bolii

Studiile privind relația dintre SNM și caracteristicile socio-demografice ale pacienților cu schizofrenie oferă rezultate contradictorii. Deși unele cercetări au asociat SNM cu un nivel scăzut de educație [59, 133, 134], alte studii nu au identificat corelații semnificative cu sexul, vârsta sau educația pacienților [7]. Unele analize sugerează că SNM se accentuează odată cu înaintarea în vârstă și durata bolii [81, 97, 130, 135], în timp ce altele nu susțin această tendință [49, 101, 103, 133]. Meta-analize recente au indicat o creștere progresivă a SNM în schizofrenie, spre deosebire de modelul în formă de „U” observat la subiecții sănătoși [40]. În plus, SNM par a fi mai accentuate la pacienții cu simptome negative predominante, iar unii autori sugerează că acestea pot prezice evoluția simptomatologică [80, 128].

Cercetările imagistice structurale au evidențiat o conectivitate redusă între nucleul caudat și rețelele cerebrale de bază la pacienții cu schizofrenie, comparativ cu rudele lor sănătoase și grupul de control [99]. De asemenea, pacienții cu schizofrenie tind să aibă SNM mai severe decât cei aflați în stadii incipiente ale bolii [133]. Studii longitudinale au arătat că pacienții care urmează un curs remisiv al bolii prezintă o reducere a SNM, spre deosebire de cei cu evoluție cronică, la care SNM fie se mențin stabile, fie se accentuează în timp [41, 133].

2.4. Semnele neurologice minore, un endofenotip al schizofreniei

SNM sunt considerate un potențial endofenotip al schizofreniei, deoarece îndeplinesc criterii esențiale precum eritabilitatea, stabilitatea relativă în timp și prezența lor la rudele neafectate ale pacienților [136-140]. Aceste anomalii neurologice pot fi observate încă dinaintea debutului bolii și se manifestă într-o proporție intermediară la rudele pacienților, ceea ce susține ipoteza unui mecanism genetic comun [48, 100, 147]. Studiile arată că SNM sunt mai frecvente la rudele pacienților cu schizofrenie cu debut precoce decât la cele ale pacienților cu debut tardiv, ceea ce sugerează o componentă genetică puternică [149].

Dovezile existente indică faptul că SNM pot fi utilizate pentru a identifica persoanele cu un risc crescut de schizofrenie, având o relevanță semnificativă pentru înțelegerea neurobiologiei bolii. Deși rămân întrebări deschise privind specificitatea acestora, datele actuale sugerează că SNM reprezintă un marker neurobiologic stabil al schizofreniei, cu implicații atât pentru diagnosticul precoce, cât și pentru studiile genetice și neurodezvoltative.

3. Conceptul de calitate a vieții în schizofrenie

Schizofrenia afectează profund calitatea vieții pacienților, având un impact negativ asupra sănătății fizice, stării psihologice, relațiilor sociale și interacțiunii cu mediul [150-152]. Factorii care contribuie la deteriorarea sănătății fizice includ efectele adverse ale antipsihoticelor, sedentarismul și alimentația deficitară [154-155]. Pe plan psihologic, simptomele pozitive și negative, alături de comorbidități precum depresia și anxietatea, agravează calitatea vieții pacienților [156-157].

Deficitele în relațiile sociale sunt printre cele mai afectate aspecte, fiind influențate de stigmatizare, izolare și dificultăți de integrare profesională [158-159].

3.2. Impactul tulburărilor motorii asupra calității vieții pacienților cu schizofrenie

Schizofrenia include disfuncții motorii, care afectează funcționarea zilnică a pacienților. Simptomele extrapiramidale, cum ar fi parkinsonismul indus medicamentos, diskinezia tardivă, distonia acută și acatizia, au un impact negativ asupra autonomiei pacienților [170-171].

Catatonie și anomalii cerebeloase contribuie la afectarea coordonării motorii și la scăderea preciziei mișcărilor [172-173].

Diskinezia tardivă are un impact sever asupra calității vieții, afectând funcționarea fizică, psihologică și socială a pacienților [175-176]. Simptomele motorii reduc independența, cresc stigmatizarea și determină pacienții să întrerupă tratamentul, crescând riscul de recădere [176]. Evaluările motorii cantitative au demonstrat că schizofrenia implică un deficit motor primar, independent de tratament, iar antipsihoticele tipice agravează tulburările motorii [177].

II. Contribuții personale

4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale

Ipoteze generale:

1. Semnele neurologice minore (SNM) sunt caracteristici intrinseci ale schizofreniei și nu sunt exclusiv rezultatul efectelor secundare ale tratamentului antipsihotic. Severitatea acestora este influențată de factori clinici și demografici.
2. Pacienții cu simptome predominant negative (SPN) prezintă un grad mai ridicat de SNM comparativ cu restul pacienților cu schizofrenie. Aceasta sugerează o legătură între disfuncțiile senzorio-motorii și simptomatologia negativă a schizofreniei.
3. Tratamentul antipsihotic are un efect limitat asupra severității SNM, iar doza zilnică de neuroleptice nu constituie un predictor semnificativ pentru intensitatea acestora. SNM pot fi manifestări intrinseci ale schizofreniei mai degrabă decât efecte adverse ale tratamentului.
4. Efectele secundare extrapiramidale ale neurolepticilor pot explica într-o măsură limitată expresia SNM.
5. Factorii clinici și demografici (ex. durata bolii, vârsta la debut, numărul de spitalizări) influențează severitatea SNM și simptomelor extrapiramidale, având un rol potențial în progresia bolii și în răspunsul la tratament.
6. Calitatea vieții pacienților cu schizofrenie este afectată de severitatea SNM și a simptomelor negative, independent de tratamentul antipsihotic administrat. SNM pot reprezenta un factor predictor pentru dizabilitate și integrare socio-profesională redusă.

Obiectivele generale:

1. Determinarea impactului tratamentului antipsihotic asupra semnelor neurologice minore (SNM) la pacienții cu schizofrenie, evaluând în ce măsură medicația influențează severitatea acestora.

2. Compararea severității SNM între pacienții cu SPN și SNPN, pentru a investiga posibile corelații între simptomele negative și disfuncțiile neurologice.
3. Evaluarea prezenței simptomelor extrapiramidale (SEP) și corelarea acestora cu severitatea SNM, analizând dacă efectele secundare motorii ale tratamentului contribuie la expresia SNM.
4. Analiza influenței dozei zilnice de neuroleptice asupra severității SNM și a SEP, pentru a determina dacă există o relație doză-dependentă între tratamentul antipsihotic și afectarea neurologică.
5. Explorarea relațiilor dintre variabilele clinice și demografice (ex. vârsta, durata bolii, numărul de spitalizări) și severitatea SNM și SEP, pentru a identifica eventuali factori de risc pentru agravarea simptomelor motorii în schizofrenie.
6. Identificarea unor posibili factori predictivi ai calității vieții pacienților cu schizofrenie, prin analiza relațiilor dintre SNM, simptomele clinice, durata bolii și istoricul tratamentului.

5. Metodologia generală a cercetării

5.1. Designul Studiului

Acest studiu observațional prospectiv a investigat Semnele Neurologice Minore (SNM) la pacienți cu schizofrenie internați în Spitalul de Psihiatrie „Prof. Dr. Alexandru Obregia”. Cercetarea a respectat normele etice internaționale, fiind aprobată de Comitetul de Etică al spitalului (aviz nr. 89/7 iunie 2022). Participanții au fost selectați consecutiv conform criteriilor de includere și excludere, iar evaluările au fost realizate de o echipă multidisciplinară, incluzând un medic psihiatru și un neurolog. Pacienții au fost examinați inițial în timpul internării, reevaluați după o lună și apoi la șase luni.

Criteriile de excludere au vizat pacienții cu retard mintal, patologii neurologice organice, abuz de substanțe, antecedente de traumatisme cranio-cerebrale severe, alte psihoze nonschizofrenice și vârste în afara intervalului 18–65 de ani, pentru a asigura omogenitatea eșantionului.

5.2 Instrumente de Măsurare

Scala NES

NES evaluează SNM prin 28 de itemi grupați în patru domenii: coordonare motorie, integrare senzorială, secvențierea actelor motorii complexe și reflexe arhaice. Scorul total reflectă severitatea SNM și permite analiza comparativă între pacienți.

Scala PANSS

PANSS este un instrument standardizat de măsurare a severității simptomelor schizofreniei, incluzând 30 de itemi împărțiți în trei subscale: simptome pozitive, simptome negative și psihopatologie generală. Aceasta este utilizată pentru monitorizarea evoluției clinice și a răspunsului la tratament.

Scala Simpson Angus (SAS)

SAS evaluează parkinsonismul indus de tratamentele antipsihotice, analizând rigiditatea musculară, tremorul și alte semne extrapiramidale. Scorurile ridicate sugerează o afectare motorie severă, fiind utilizate pentru ajustarea tratamentului.

Scala WHOQOL-BREF

Acest instrument dezvoltat de Organizația Mondială a Sănătății măsoară calitatea vieții în patru domenii: sănătate fizică, sănătate psihologică, relații sociale și mediu. Fiind un instrument validat internațional, permite evaluarea impactului simptomelor schizofreniei asupra percepției pacienților asupra vieții.

Aceste metode au fost alese pentru a asigura o evaluare cuprinzătoare a relației dintre SNM, severitatea simptomelor schizofreniei și calitatea vieții pacienților.

6. Impactul tratamentului antipsihotic asupra Semnelor Neurologice Minore la pacienții cu schizofrenie cu simptome predominant negative

6.1. Ipoteze generale

Obiectivul principal al acestui studiu constă în evaluarea impactului tratamentului antipsihotic asupra severității SNM, prin compararea pacienților cu simptome predominant negative (SPN) cu cei fără această predominanță. În acest context, una dintre ipotezele centrale este aceea conform căreia pacienții cu SPN prezintă un grad mai ridicat de SNM. De asemenea, studiul examinează dacă severitatea SNM este influențată de factori demografici, simptome extrapiramidale (SEP) și caracteristici clinice specifice schizofreniei, precum și dacă tratamentul antipsihotic exercită un efect semnificativ asupra acestor simptome.

6.2. Materiale și metode

Cercetarea a fost desfășurată pe un eșantion format din 99 de pacienți internați la Spitalul de Psihiatrie „Prof. Dr. Alexandru Obregia” din București. Toți participanții au fost supuși unui tratament antipsihotic, având o doză zilnică medie de 424 mg echivalent clorpromazină (CPZE). Eșantionul a fost divizat în două subgrupuri: pacienți cu simptome predominant negative (SPN) și pacienți cu simptome non-predominant negative (SNPN).

Pentru evaluarea severității simptomatologiei clinice și neurologice, au fost utilizate mai multe instrumente standardizate. Scala PANSS a fost aplicată pentru a cuantifica severitatea simptomelor schizofreniei, în timp ce Scala NES a fost utilizată pentru a evalua SNM. În plus, severitatea simptomelor extrapiramidale a fost determinată prin intermediul Scalei Simpson–Angus (SSA). Analiza statistică a fost realizată utilizând modele de regresie liniară și teste t pentru compararea grupurilor.

6.3. Rezultate

Caracteristici demografice și clinice

Vârsta medie a pacienților incluși în studiu a fost de 30,6 ani, iar durata medie a bolii s-a situat în jurul valorii de 8,15 ani. Majoritatea pacienților (86%) au urmat tratament cu antipsihotice

atipice, 4% au primit neuroleptice tipice, iar 9% au fost tratați cu o combinație de două antipsihotice atipice.

Evaluarea SNM și a simptomelor extrapiramidale

Severitatea SNM, măsurată prin Scala NES, a relevat un scor mediu de 10,5 (SD = 5,5), iar simptomele extrapiramidale, evaluate prin Scala SSA, au prezentat o medie de 3,04 (SD = 2,01). Analiza comparativă între grupurile SPN și SNPN a evidențiat diferențe semnificative, pacienții din grupul SPN înregistrând scoruri NES semnificativ mai ridicate (12,49 vs. 9,13, $p = 0,003$). În ceea ce privește componentele individuale ale NES, pacienții cu SPN au obținut scoruri semnificativ mai mari la integrarea senzorială ($p = 0,024$), coordonarea motorie ($p = 0,013$) și secvențierea actelor motorii complexe ($p = 0,03$).

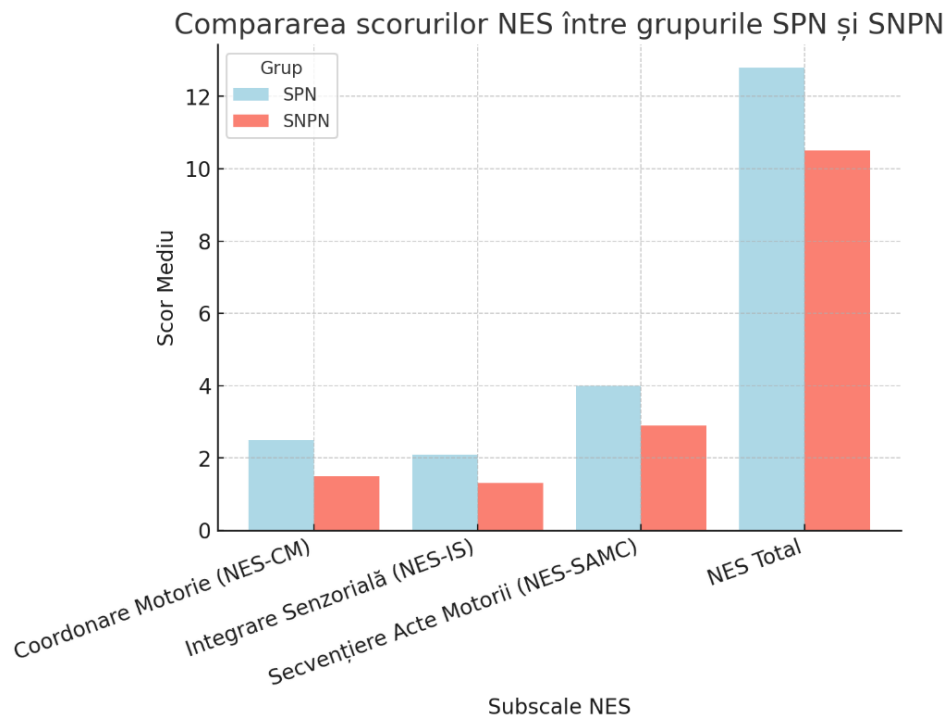


Figura 6.1. Distribuția scorurilor evaluării neurologice NES pentru subloturile de pacienți

Analiza corelațiilor

Variabilele demografice și clinice au fost analizate pentru a identifica posibile corelații cu severitatea SNM. Rezultatele indică faptul că pacienții de sex masculin au obținut scoruri NES

semnificativ mai mari decât femeile ($p = 0,002$). În plus, vârsta mai înaintată la debutul bolii a fost asociată cu scoruri NES mai ridicate ($p = 0,048$), iar durata mai lungă a bolii s-a dovedit a fi un predictor al severității SNM ($p < 0,001$). De asemenea, numărul crescut de spitalizări și perioada cumulată de spitalizare au fost corelate pozitiv cu severitatea SNM ($p < 0,001$).

Analiza relației dintre doza zilnică de CPZE și severitatea SNM nu a evidențiat o corelație semnificativă ($p = 0,438$), sugerând că SNM reprezintă mai degrabă o caracteristică intrinsecă a schizofreniei, și nu o consecință a tratamentului antipsihotic.

Efectele secundare extrapiramidale

Rezultatele indică faptul că doza de CPZE a fost corelată pozitiv cu severitatea simptomelor extrapiramidale, măsurată prin Scala SSA ($p < 0,001$), ceea ce sugerează o relație doză-dependentă între tratamentul neuroleptic și severitatea acestor efecte adverse. În plus, pacienții tratați cu antipsihotice tipice au avut scoruri SSA mai ridicate comparativ cu cei tratați cu antipsihotice atipice ($p < 0,001$). De asemenea, absența tratamentului anticolinergic a fost asociată cu scoruri SSA mai scăzute ($p = 0,010$), ceea ce sugerează un posibil efect protector al medicației anticolinergice asupra simptomelor extrapiramidale.

6.4. Concluzii

Rezultatele acestui studiu aduc noi contribuții în ceea ce privește relația dintre schizofrenie, SNM și tratamentul antipsihotic. Rezumând astfel principalele constatări:

1. SNM sunt mai frecvente și mai severe la pacienții cu simptome predominant negative, sugerând o asociere strânsă între disfuncțiile senzorio-motorii și simptomatologia negativă a schizofreniei.
2. Tratamentul antipsihotic nu influențează semnificativ severitatea SNM, ceea ce sprijină ipoteza conform căreia SNM sunt mai degrabă o caracteristică neurobiologică a schizofreniei, decât un efect secundar al medicației.
3. Factorii demografici și clinici influențează severitatea SNM, pacienții de sex masculin, cei cu debut tardiv al bolii și cei cu un număr mai mare de spitalizări având scoruri NES mai ridicate.

4. Severitatea simptomelor extrapiramidale este corelată cu doza zilnică de CPZE, spre deosebire de severitatea SNM, care nu este influențată semnificativ de tratament.

7. Semne Neurologice Minore la pacienții cu schizofrenie: corelații sociodemografice, implicațiile clinice și asupra calității vieții

7.1. Ipoteze generale

Studiile anterioare au evidențiat o asocieră între severitatea simptomelor negative și prezența SNM, iar cercetările recente sugerează că acestea pot avea valoare prognostică, fiind considerate markeri ai evoluției bolii. În acest context, studiul de față își propune să investigheze relația dintre severitatea SNM și factorii clinici, terapeutici și demografici ai pacienților cu schizofrenie. Ipoteza centrală a acestui studiu a fost aceea conform căreia SNM sunt corelate cu intensitatea simptomelor psihotice și cu disfuncția socială, iar severitatea lor nu este influențată semnificativ de tratamentul antipsihotic. De asemenea, studiul a urmărit analiza impactul simptomatologiei asupra calității vieții pacienților și corelațiile SNM cu caracteristicile sociodemografice.

7.2. Materiale și metode

Studiul a fost desfășurat pe un eșantion format din 81 de pacienți internați în cadrul Spitalului de Psihiatrie „Prof. Dr. Alexandru Obregia” din București. Pacienții incluși au avut vârste cuprinse între 18 și 64 de ani, cu o medie de 33,08 ani. Diagnosticul de schizofrenie a fost stabilit conform criteriilor DSM-V, iar pacienții urmau un tratament antipsihotic prescris de medicii curanți, fără intervenția echipei de cercetare în alegerea terapiei.

Pentru evaluarea clinică au fost utilizate următoarele instrumente:

- Scala PANSS, aplicată pentru măsurarea severității simptomelor schizofreniei.
- Scala NES, utilizată pentru cuantificarea SNM, incluzând subscale pentru coordonarea motorie, integrarea senzorială și secvențierea actelor motorii complexe.
- Scala Simpson–Angus , destinată evaluării simptomelor extrapiramidale.

- Scala WHOQOL-Bref, utilizata pentru aprecierea calității vieții pacienților.
- Scala CGI (Clinical Global Impression Scale), aplicată pentru determinarea severității inițiale a simptomelor și evoluției clinice a pacienților pe parcursul studiului.

Analiza statistică a fost realizată prin utilizarea regresii liniare și a modelelor cu efecte mixte, având drept scop identificarea predictorilor severității SNM și evaluarea modificărilor acestora în timp.

7.3. Rezultate

Caracteristici demografice și clinice

Vârsta medie la debutul bolii a fost de 23,43 ani, iar durata medie a evoluției schizofreniei a fost de 9,65 ani. Pacienții incluși în studiu au prezentat, în medie, 6,35 spitalizări de la debutul bolii, iar doza zilnică medie de antipsihotice a fost de 412 mg CPZE, crescând la 475 mg CPZE după șase luni de tratament.

Evoluția simptomelor schizofreniei

Evaluarea simptomelor clinice a relevat o ameliorare pe parcursul studiului. Scorurile PANSS au indicat o scădere semnificativă statistic a simptomelor psihotice:

- Scorul PANSS Pozitiv a scăzut de la 21,19 la 19,28 ($p < 0,001$).
- Scorul PANSS Negativ s-a redus de la 22,10 la 20,89 ($p < 0,001$).
- Scorul PANSS Total a scăzut de la 85,79 la 79,21 ($p < 0,001$).

Severitatea SNM

Analiza severității SNM nu a evidențiat variații semnificative statistic pe parcursul celor șase luni de evaluare, scorul NES total rămânând relativ constant (11,58 inițial și 11,37 final, $p = 0,065$).

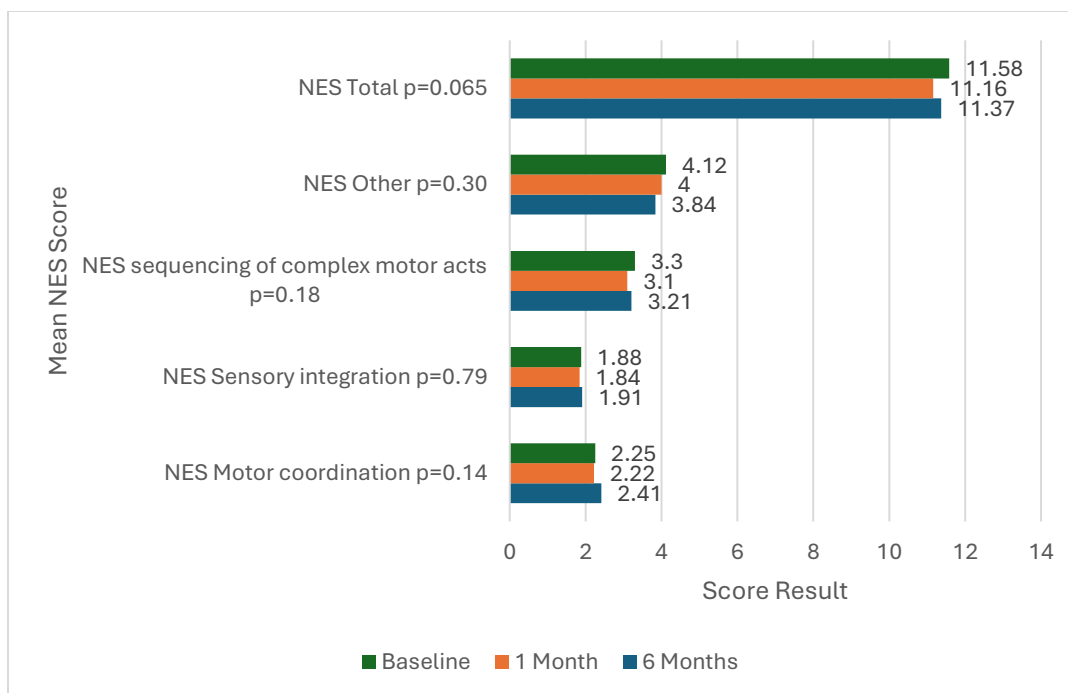


Figura 7.1. Evoluția scorurilor NES de la momentul inițial până la 6 luni.

În ceea ce privește factorii predictivi, pacienții de sex masculin au prezentat scoruri NES mai ridicate comparativ cu femeile ($p = 0,013$). Durata mai lungă a bolii a fost un predictor semnificativ pentru scoruri NES mai mari ($p = 0,029$), la fel ca și numărul total de spitalizări și durata cumulată a spitalizărilor ($p < 0,001$). În schimb, doza zilnică de CPZE nu a fost corelată cu severitatea SNM ($p = 0,12$), ceea ce sugerează că SNM reprezintă o trăsătură intrinsecă a schizofreniei, independentă de tratamentul neuroleptic.

Tabelul 7.1. Predictorii cu influențe semnificative statistic pentru scorul total NES.

Predictori	Beta (95% II)*	p-value
Sex		
Feminin	—	
Masculin	1.6 (0.05 la 3.1)	0.043
Durata bolii	0.13 (0.05 la 0.22)	0.002
CGI Ameliorare	2.0 (1.3 la 2.7)	<0.001
PANSS Negativ	0.11 (0.03 la 0.19)	0.005

PANSS General	0.07 (0.02 la 0.12)	0.005
SSA	0.28 (0.07 la 0.49)	0.01
Durata Totală Spitalizare (luni)	0.62 (0.16 la 1.1)	0.009
WHOQOL Social	-0.03 (-0.06 la 0.00)	0.029

Simptomele extrapiramidale și efecte secundare ale tratamentului

Severitatea simptomelor extrapiramidale, măsurată prin Scala SSA, a rămas stabilă pe parcursul studiului ($p = 0,16$). Tratamentul anticolinergic a fost asociat cu scoruri SSA mai ridicate ($p < 0,001$), iar doza de CPZE s-a corelat pozitiv cu severitatea simptomelor extrapiramidale ($p < 0,001$).

Calitatea vieții și impactul simptomelor

Analiza calității vieții a indicat îmbunătățiri semnificative în domeniul psihologic (+7,89%) și social (+8,35%), în timp ce schimbările în domeniul sănătății fizice (+2,36%) și al mediului de viață (+1,22%) au fost minime. În plus, severitatea simptomelor schizofreniei, măsurată prin PANSS, a fost negativ corelată cu percepția pacienților asupra calității vieții ($p < 0,001$) fig 7.2.

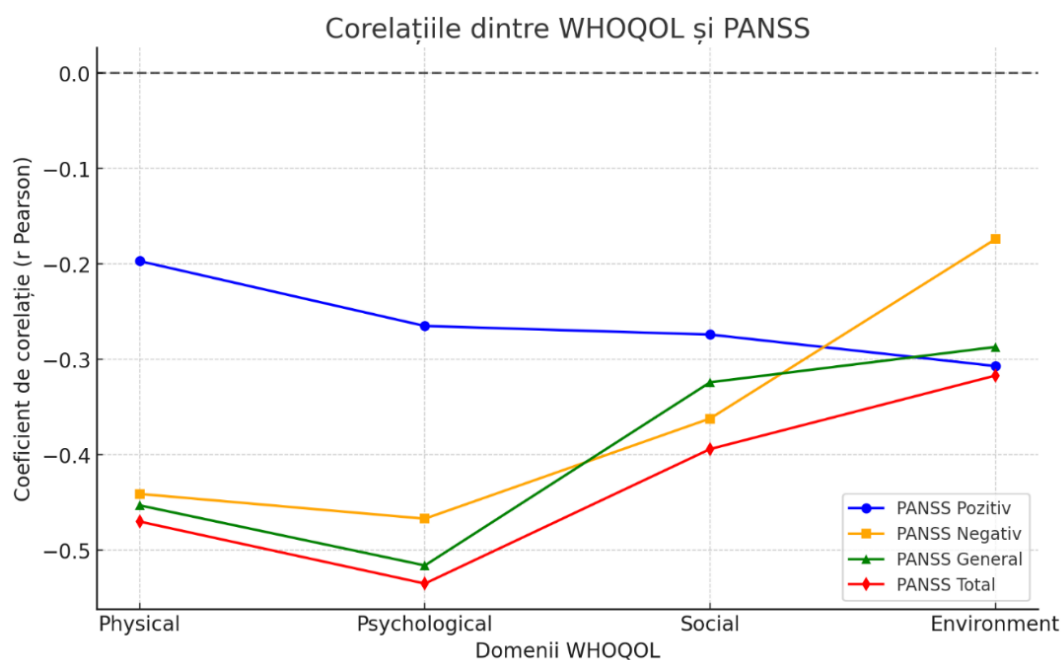


Figura 7.2. Corelațiile dintre WHOQOL și PANSS

7.4. Concluzii

Rezultatele acestui studiu sugerează faptul că SNM sunt corelate cu severitatea schizofreniei, însă nu sunt influențate de tratamentul antipsihotic. Severitatea acestora este determinată de factori clinici, precum durata bolii și istoricul spitalizărilor, în timp ce simptomatologia extrapiramidală este dependentă de doza de neuroleptice administrată.

În ceea ce privește calitatea vieții pacienților, ameliorarea simptomelor psihotice contribuie la o îmbunătățire a percepției asupra sănătății psihologice și sociale, însă efectele asupra sănătății fizice și asupra mediului de viață sunt mai puțin pronunțate.

8. Concluzii generale

Prezenta lucrare contribuie la înțelegerea semnelor neurologice minore (SNM) în schizofrenie, consolidând dovezile privind corelația lor cu simptomatologia psihotică și evoluția bolii, independent de tratamentul administrat. Deși utilitatea clinică a SNM necesită investigații suplimentare, datele obținute evidențiază potențialul acestora ca markeri de diagnostic și prognostic în schizofrenie. Studiile longitudinale anterioare au susținut această ipoteză, însă rezultatele actuale subliniază necesitatea unei abordări standardizate pentru evaluarea SNM, incluzând criterii obiective și scoruri limită bine definite. În plus, utilizarea tehnicilor imagistice avansate ar putea contribui la validarea SNM ca biomarkeri ai progresiei bolii.

Rezultatele principale ale cercetării

1. Corelația simptomelor negative cu SNM

Pacienții cu simptome predominant negative (SPN) au prezentat scoruri NES semnificativ mai ridicate comparativ cu cei fără această predominanță, indicând o legătură între severitatea simptomelor negative și disfuncțiile senzorio-motorii.

2. Impactul tratamentului antipsihotic

Analiza statistică nu a identificat o relație semnificativă între doza zilnică de antipsihotic și severitatea SNM, ceea ce sugerează că SNM sunt o caracteristică intrinsecă a schizofreniei și nu

un efect advers al medicației. În schimb, scorurile SSA au fost semnificativ corelate cu doza de CPZE, confirmând asocierea simptomelor extrapiramidale cu dozele mari de neuroleptice.

3. Relația dintre SNM și variabilele clinico-demografice

Factorii precum vârsta de debut a bolii, durata schizofreniei, numărul de spitalizări și durata cumulată a internărilor au fost identificați ca predictor ai severității SNM. Pacienții cu o durată mai lungă a bolii sau cu un istoric extins de spitalizări au avut scoruri NES semnificativ mai mari.

4. Corelația SNM cu calitatea vieții

Severitatea SNM a fost un predictor negativ al calității vieții, pacienții cu SNM mai pronunțate raportând un nivel mai scăzut al bunăstării, în special în domeniile psihologic și social. Deficitele de coordonare motorie și integrare senzorială au fost cele mai puternic asociate cu deteriorarea calității vieții.

5. Evoluția SNM în timp

Pe parcursul celor 6 luni de urmărire, severitatea SNM a rămas relativ stabilă, fără modificări semnificative statistic, indiferent de evoluția simptomelor schizofreniei. Deși scorurile PANSS s-au ameliorat sub tratament, SNM nu au urmat aceeași dinamică, ceea ce susține ipoteza că acestea reprezintă un fenomen relativ independent de severitatea simptomelor psihotice.

Contribuții originale ale studiului

Unul dintre principalele aporturi ale acestui studiu constă în identificarea unei corelații semnificative între simptomele negative și semnele neurologice minore (SNM). Rezultatele indică faptul că pacienții cu simptome predominant negative (SPN) prezintă deficite senzorio-motorii mai severe comparativ cu cei fără această predominanță. Această constatare subliniază importanța SNM ca potențiali markeri ai severității simptomelor negative în schizofrenie, oferind o nouă perspectivă asupra substratului neurobiologic al bolii.

O altă contribuție a studiului a fost confirmarea independenței SNM față de tratamentul antipsihotic. Analiza statistică a demonstrat absența unei relații semnificative între severitatea SNM și doza zilnică de clorpromazină echivalentă (CPZE), ceea ce sugerează că aceste manifestări nu sunt simple efecte secundare ale medicației, ci caracteristici intrinseci ale schizofreniei. Această

descoperire consolidează ipoteza conform căreia SNM ar putea reflecta disfuncții ale neurodezvoltării și nu doar tulburări induse de tratament.

Pe baza datelor obținute, s-a conturat ipoteza conform căreia disfuncțiile senzorio-motorii pot constitui markeri prognostici ai evoluției schizofreniei, având implicații clinice relevante. În acest context, SNM ar putea fi utilizate pentru a identifica pacienții cu un risc mai mare de deteriorare funcțională, facilitând intervențiile timpurii pentru prevenirea agravării simptomatologiei.

Rezultatele obținute demonstrează că pacienții cu un grad mai ridicat de afectare senzorio-motorie prezintă particularități clinico-funcționale distincte, ceea ce impune dezvoltarea unor strategii terapeutice personalizate. Astfel, integrarea evaluării SNM în practica clinică ar putea contribui la optimizarea planurilor de tratament, asigurând o mai bună adaptare a intervențiilor la profilul fiecărui pacient.

Bibliografie

- [1] E. M. Tsapakis, T. Dimopoulou, and F. I. Tarazi, “Clinical management of negative symptoms of schizophrenia: An update,” *Pharmacol Ther*, vol. 153, pp. 135–147, Sep. 2015, doi: 10.1016/j.pharmthera.2015.06.008.
- [2] E. R. Kandel, J. H. Schwartz, T. M. Jessel, and S. Siegelbaum, “Principles of Neural Sciences,” *McGraw – Hill Medical: New York, NY, USA*, no. 4-th Edition, 2000.
- [3] S. McLaren, “Handbook of Schizophrenia Vol I: The Neurology of Schizophrenia. Edited by Henry A. Nasrallah and Daniel R. Weinberger, Amsterdam: Elsevier. 1986. Pp 416. \$92.50.,” *British Journal of Psychiatry*, vol. 150, no. 4, pp. 576–576, Apr. 1987, doi: 10.1192/S0007125000107056.
- [4] R. J. Baldessarini, “Schizophrenia,” *New England Journal of Medicine*, vol. 297, no. 18, pp. 988–995, Nov. 1977, doi: 10.1056/NEJM197711032971807.
- [5] B. T. Woods, D. K. Kinney, and D. A. Yurgelun-Todd, “Neurological ‘hard’ signs and family history of psychosis in schizophrenia,” *Biol Psychiatry*, vol. 30, no. 8, pp. 806–816, Oct. 1991, doi: 10.1016/0006-3223(91)90236-F.
- [6] E. Y.-H. Chen *et al.*, “A 3-year prospective study of neurological soft signs in first-episode schizophrenia,” *Schizophr Res*, vol. 75, no. 1, pp. 45–54, Jun. 2005, doi: 10.1016/j.schres.2004.09.002.
- [7] I. Bombin, C. Arango, and R. Buchanan, “Significance and Meaning of Neurological Signs in Schizophrenia: Two Decades Later,” *Schizophr Bull*, vol. 31, no. 4, pp. 962–977, Sep. 2005, doi: 10.1093/schbul/sbi028.
- [8] S. Bachmann, C. Bottmer, and J. Schröder, “Neurological Soft Signs in First-Episode Schizophrenia: A Follow-Up Study,” *American Journal of Psychiatry*, vol. 162, no. 12, pp. 2337–2343, Dec. 2005, doi: 10.1176/appi.ajp.162.12.2337.
- [9] L. Kong, C. J. Herold, S. Bachmann, and J. Schroeder, “Neurological soft signs and structural network changes: a longitudinal analysis in first-episode schizophrenia,” *BMC Psychiatry*, vol. 23, no. 1, p. 20, Jan. 2023, doi: 10.1186/s12888-023-04522-4.
- [10] F. Rahiminejad *et al.*, “Neurological soft signs and brain structural abnormalities in patients with first episode psychosis and healthy controls,” *Neurol Psychiatry Brain Res*, vol. 19, no. 3, pp. 114–120, Aug. 2013, doi: 10.1016/j.npbr.2013.05.002.
- [11] C.-L. Shen, S.-J. Tsai, C.-P. Lin, and A. C. Yang, “Progressive brain abnormalities in schizophrenia across different illness periods: a structural and functional MRI study,” *Schizophrenia*, vol. 9, no. 1, p. 2, Jan. 2023, doi: 10.1038/s41537-022-00328-7.
- [12] E. Bora *et al.*, “Neuroanatomical abnormalities in schizophrenia: A multimodal voxelwise meta-analysis and meta-regression analysis,” *Schizophr Res*, vol. 127, no. 1–3, pp. 46–57, Apr. 2011, doi: 10.1016/j.schres.2010.12.020.

- [13] S. V. Faraone, A. I. Green, L. J. Seidman, and M. T. Tsuang, “‘Schizotaxia’: Clinical Implications and New Directions for Research,” *Schizophr Bull*, vol. 27, no. 1, pp. 1–18, Jan. 2001, doi: 10.1093/oxfordjournals.schbul.a006849.
- [14] S. V. Faraone, M. T. Tsuang, and D. W. Tsuang, *Genetics Of Mental Disorders: A Guide For Students, Clinicians, And Researchers*. New York, 1999.
- [17] E. Torrey, A. Bowler, and E. Taylor, *Schizophrenia And Manic-depressive Disorder: The Biological Roots Of Mental Illness As Revealed By The Landmark Study Of Identical Twins*. New York, 1994.
- [18] P. E. Meehl, “Schizotaxia Revisited,” *Arch Gen Psychiatry*, vol. 46, no. 10, p. 935, Oct. 1989, doi: 10.1001/archpsyc.1989.01810100077015.
- [19] M. T. Tsuang, W. S. Stone, S. I. Tarbox, and S. V. Faraone, “Insights from neuroscience for the concepts of schizotaxia and the diagnosis of schizophrenia,” *American Psychiatric Association*, pp. 105–127, 2003.
- [20] J. Schröder *et al.*, “Neurological soft signs in schizophrenia,” *Schizophr Res*, vol. 6, no. 1, pp. 25–30, Dec. 1991, doi: 10.1016/0920-9964(91)90017-L.
- [21] M. P. M. Boks, S. Russo, R. Knegtering, and R. J. van den Bosch, “The specificity of neurological signs in schizophrenia: a review,” *Schizophr Res*, vol. 43, no. 2–3, pp. 109–116, Jun. 2000, doi: 10.1016/S0920-9964(99)00145-0.
- [22] P. Dazzan and R. M. Murray, “Neurological soft signs in first-episode psychosis: A systematic review,” *British Journal of Psychiatry*, vol. 181, no. S43, pp. s50–s57, Sep. 2002, doi: 10.1192/bjp.181.43.s50.
- [23] A. Maatz, P. Hoff, and J. Angst, “Eugen Bleuler’s schizophrenia—a modern perspective,” *Dialogues Clin Neurosci*, vol. 17, no. 1, pp. 43–49, Mar. 2015, doi: 10.31887/DCNS.2015.17.1/amaatz.
- [24] M. T. Compton, F. Fantes, C. R. Wan, S. Johnson, and E. F. Walker, “Abnormal movements in first-episode, nonaffective psychosis: Dyskinesias, stereotypies, and catatonic-like signs,” *Psychiatry Res*, vol. 226, no. 1, pp. 192–197, Mar. 2015, doi: 10.1016/j.psychres.2014.12.048.
- [25] V. Peralta, M. S. Campos, E. G. De Jalón, and M. J. Cuesta, “Motor behavior abnormalities in drug-naïve patients with schizophrenia spectrum disorders,” *Movement Disorders*, vol. 25, no. 8, pp. 1068–1076, Jun. 2010, doi: 10.1002/mds.23050.
- [26] D. Hirjak, P. A. Thomann, K. M. Kubera, N. D. Wolf, F. Sambataro, and R. C. Wolf, “Motor dysfunction within the schizophrenia-spectrum: A dimensional step towards an underappreciated domain,” *Schizophr Res*, vol. 169, no. 1–3, pp. 217–233, Dec. 2015, doi: 10.1016/j.schres.2015.10.022.
- [28] R. W. Buchanan and D. W. Heinrichs, “The neurological evaluation scale (NES): A structured instrument for the assessment of neurological signs in schizophrenia,”

- Psychiatry Res*, vol. 27, no. 3, pp. 335–350, Mar. 1989, doi: 10.1016/0165-1781(89)90148-0.
- [39] B. Rathod *et al.*, “Neurological Soft Signs and Brain Abnormalities in Schizophrenia: A Literature Review,” *Cureus*, Oct. 2020, doi: 10.7759/cureus.11050.
 - [40] G. D. Samson, A. C. Lahti, and N. V. Kraguljac, “The neural substrates of neurological soft signs in schizophrenia: a systematic review,” *Schizophrenia*, vol. 8, no. 1, p. 42, Apr. 2022, doi: 10.1038/s41537-022-00245-9.
 - [41] S. Bachmann and J. Schröder, “Neurological Soft Signs in Schizophrenia: An Update on the State- versus Trait-Perspective,” *Front Psychiatry*, vol. 8, Jan. 2018, doi: 10.3389/fpsyt.2017.00272.
 - [42] K. Neelam, D. Garg, and M. Marshall, “A systematic review and meta-analysis of neurological soft signs in relatives of people with schizophrenia,” *BMC Psychiatry*, vol. 11, no. 1, p. 139, Dec. 2011, doi: 10.1186/1471-244X-11-139.
 - [43] R. Niethammer *et al.*, “Genetic Influence on Laterality in Schizophrenia? A Twin Study of Neurological Soft Signs,” *American Journal of Psychiatry*, vol. 157, no. 2, pp. 272–274, Feb. 2000, doi: 10.1176/appi.ajp.157.2.272.
 - [44] B. D. Kelly *et al.*, “Neurological soft signs and dermatoglyphic anomalies in twins with schizophrenia,” *European Psychiatry*, vol. 19, no. 3, pp. 159–163, May 2004, doi: 10.1016/j.eurpsy.2003.10.006.
 - [45] M. M. Picchioni, T. Touloupoulou, S. Landau, N. Davies, T. Ribchester, and R. M. Murray, “Neurological Abnormalities in Schizophrenic Twins,” *Biol Psychiatry*, vol. 59, no. 4, pp. 341–348, Feb. 2006, doi: 10.1016/j.biopsych.2005.07.007.
 - [46] W. F. C. Baaré *et al.*, “Volumes of Brain Structures in Twins Discordant for Schizophrenia,” *Arch Gen Psychiatry*, vol. 58, no. 1, p. 33, Jan. 2001, doi: 10.1001/archpsyc.58.1.33.
 - [47] H. E. Hulshoff Pol *et al.*, “Gray and white matter density changes in monozygotic and same-sex dizygotic twins discordant for schizophrenia using voxel-based morphometry,” *Neuroimage*, vol. 31, no. 2, pp. 482–488, Jun. 2006, doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.12.056.
 - [48] R. C. K. Chan, T. Xu, R. W. Heinrichs, Y. Yu, and Q. Gong, “Neurological soft signs in non-psychotic first-degree relatives of patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis,” *Neurosci Biobehav Rev*, vol. 34, no. 6, pp. 889–896, May 2010, doi: 10.1016/j.neubiorev.2009.11.012.
 - [49] R. C. K. Chan, T. Xu, R. W. Heinrichs, Y. Yu, and Y. Wang, “Neurological Soft Signs in Schizophrenia: A Meta-analysis,” *Schizophr Bull*, vol. 36, no. 6, pp. 1089–1104, Nov. 2010, doi: 10.1093/schbul/sbp011.

- [50] P. Dazzan *et al.*, “Neurological abnormalities and cognitive ability in first-episode psychosis,” *British Journal of Psychiatry*, vol. 193, no. 3, pp. 197–202, Sep. 2008, doi: 10.1192/bjp.bp.107.045450.
- [52] P. Biswas, S. Malhotra, A. Malhotra, and N. Gupta, “Comparative study of neurological soft signs in schizophrenia with onset in childhood, adolescence and adulthood,” *Acta Psychiatr Scand*, vol. 115, no. 4, pp. 295–303, Apr. 2007, doi: 10.1111/j.1600-0447.2006.00901.x.
- [53] M. Mayoral *et al.*, “Longitudinal study of neurological soft signs in first-episode early-onset psychosis,” *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, vol. 53, no. 3, pp. 323–331, Mar. 2012, doi: 10.1111/j.1469-7610.2011.02475.x.
- [54] V. A. Mittal *et al.*, “Movement abnormalities and the progression of prodromal symptomatology in adolescents at risk for psychotic disorders,” *J Abnorm Psychol*, vol. 116, no. 2, pp. 260–267, May 2007, doi: 10.1037/0021-843X.116.2.260.
- [55] V. A. Mittal and E. F. Walker, “Movement abnormalities predict conversion to Axis I psychosis among prodromal adolescents,” *J Abnorm Psychol*, vol. 116, no. 4, pp. 796–803, Nov. 2007, doi: 10.1037/0021-843X.116.4.796.
- [56] R. Prikryl *et al.*, “Dynamics of neurological soft signs and its relationship to clinical course in patients with first-episode schizophrenia,” *Psychiatry Res*, vol. 200, no. 2–3, pp. 67–72, Dec. 2012, doi: 10.1016/j.psychres.2012.03.008.
- [57] C. White *et al.*, “Predictors of 10-year outcome of first-episode psychosis,” *Psychol Med*, vol. 39, no. 9, pp. 1447–1456, Sep. 2009, doi: 10.1017/S003329170800514X.
- [65] A. A. Chrobak, A. Krupa, D. Dudek, and M. Siwek, “How soft are neurological soft signs? Content overlap analysis of 71 symptoms among seven most commonly used neurological soft signs scales,” *J Psychiatr Res*, vol. 138, pp. 404–412, Jun. 2021, doi: 10.1016/j.jpsychires.2021.04.020.
- [66] P. Toro Espinoza, M. E. Ceballos, D. Valenzuela, M. F. Inostroza, and J. Schröder, “Subtests of the heidelberg neurological soft sign scale that discriminate HIV patients with and without hand,” *J Neurol Sci*, vol. 357, no. 5, p. e5, Oct. 2015, doi: 10.1016/j.jns.2015.08.096.
- [67] J. Schröder and M. Heuser, “Neurological Soft Signs in First-Episode Schizophrenia,” *Dir Psychiatry*, vol. 28(4), pp. 243–258, 2008.
- [68] E. Y. H. Chen *et al.*, “The Cambridge Neurological Inventory: A clinical instrument for assessment of soft neurological signs in psychiatric patients,” *Psychiatry Res*, vol. 56, no. 2, pp. 183–204, Mar. 1995, doi: 10.1016/0165-1781(95)02535-2.
- [69] E. Y. H. Chen and R. C. K. Chan, “The Cambridge Neurological Inventory: Clinical, Demographic, and Ethnic Correlates,” *Psychiatr Ann*, vol. 33, no. 3, pp. 202–210, Mar. 2003, doi: 10.3928/0048-5713-20030301-09.

- [70] R. C. K. Chan *et al.*, “Re-visiting the nature and relationships between neurological signs and neurocognitive functions in first-episode schizophrenia: An invariance model across time,” *Sci Rep*, vol. 5, no. 1, p. 11850, Jul. 2015, doi: 10.1038/srep11850.
- [71] I. Bombin, C. Arango, and R. W. Buchanan, “Assessment Tools for Soft Signs,” *Psychiatr Ann*, vol. 33, no. 3, pp. 170–176, Mar. 2003, doi: 10.3928/0048-5713-20030301-06.
- [72] B. T. Woods, “Neurologic Abnormalities in Schizophrenic Patients and Their Families,” *Arch Gen Psychiatry*, vol. 43, no. 7, p. 657, Jul. 1986, doi: 10.1001/archpsyc.1986.01800070043006.
- [78] D. Quispe Escudero, C. J. Herold, L. Kong, and J. Schröder, “Neurological soft signs (NSS) and gray matter volume (GMV) in first-episode psychosis: An analysis of NSS motor subscores,” *Psychiatry Res Neuroimaging*, vol. 300, p. 111067, Jun. 2020, doi: 10.1016/j.psychresns.2020.111067.
- [79] E. Bora, Ö. Akgül, D. Ceylan, and A. Özerdem, “Neurological soft signs in bipolar disorder in comparison to healthy controls and schizophrenia: A meta-analysis,” *European Neuropsychopharmacology*, vol. 28, no. 11, pp. 1185–1193, Nov. 2018, doi: 10.1016/j.euroneuro.2018.08.006.
- [80] F. Sambataro *et al.*, “Moving forward: distinct sensorimotor abnormalities predict clinical outcome after 6 months in patients with schizophrenia,” *European Neuropsychopharmacology*, vol. 36, pp. 72–82, Jul. 2020, doi: 10.1016/j.euroneuro.2020.05.002.
- [81] **C. Petrescu**, I. R. Papacoea, C. Vilciu, O. A. Mihalache, D. M. Vlad, G. Marian, B. E. Focșeneanu, C. T. Sima, C. A. Ciobanu, S. Riga, Adela M. Ciobanu, “The Impact of Antipsychotic Treatment on Neurological Soft Signs in Patients with Predominantly Negative Symptoms of Schizophrenia,” *Biomedicines*, vol. 10, no. 11, p. 2939, Nov. 2022, doi: 10.3390/biomedicines10112939.
- [93] O. Agid *et al.*, “Striatal Vs Extrastriatal Dopamine D2 Receptors in Antipsychotic Response—A Double-Blind PET Study in Schizophrenia,” *Neuropsychopharmacology*, vol. 32, no. 6, pp. 1209–1215, Jun. 2007, doi: 10.1038/sj.npp.1301242.
- [94] C. Yu *et al.*, “Functional segregation of the human cingulate cortex is confirmed by functional connectivity based neuroanatomical parcellation,” *Neuroimage*, vol. 54, no. 4, pp. 2571–2581, Feb. 2011, doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.11.018.
- [95] P. Sienaert, J. Rooseleer, and J. De Fruyt, “Measuring catatonia: A systematic review of rating scales,” *J Affect Disord*, vol. 135, no. 1–3, pp. 1–9, Dec. 2011, doi: 10.1016/j.jad.2011.02.012.
- [96] Č. D. Miljević *et al.*, “Association between neurological soft signs and antioxidant enzyme activity in schizophrenic patients,” *Psychiatry Res*, vol. 269, pp. 746–752, Nov. 2018, doi: 10.1016/j.psychres.2018.09.009.

- [97] P. V. Viher *et al.*, “Neurological Soft Signs Are Associated With Altered White Matter in Patients With Schizophrenia,” *Schizophr Bull*, vol. 48, no. 1, pp. 220–230, Jan. 2022, doi: 10.1093/schbul/sbab089.
- [98] C. J. Herold, M. Essig, and J. Schröder, “Neurological soft signs (NSS) and brain morphology in patients with chronic schizophrenia and healthy controls,” *PLoS One*, vol. 15, no. 4, p. e0231669, Apr. 2020, doi: 10.1371/journal.pone.0231669.
- [99] L. Galindo *et al.*, “Default Mode Network Aberrant Connectivity Associated with Neurological Soft Signs in Schizophrenia Patients and Unaffected Relatives,” *Front Psychiatry*, vol. 8, Jan. 2018, doi: 10.3389/fpsyt.2017.00298.
- [100] L. Kong *et al.*, “Structural network alterations and their association with neurological soft signs in schizophrenia: Evidence from clinical patients and unaffected siblings,” *Schizophr Res*, vol. 248, pp. 345–352, Oct. 2022, doi: 10.1016/j.schres.2021.11.042.
- [101] D. Hirjak *et al.*, “Patterns of co-altered brain structure and function underlying neurological soft signs in schizophrenia spectrum disorders,” *Hum Brain Mapp*, vol. 40, no. 17, pp. 5029–5041, Dec. 2019, doi: 10.1002/hbm.24755.
- [102] M. J. Cuesta *et al.*, “Motor abnormalities and basal ganglia in first-episode psychosis (FEP),” *Psychol Med*, vol. 51, no. 10, pp. 1625–1636, Jul. 2021, doi: 10.1017/S0033291720000343.
- [103] D. Hirjak *et al.*, “Neurological Soft Signs and Brainstem Morphology in First-Episode Schizophrenia,” *Neuropsychobiology*, vol. 68, no. 2, pp. 91–99, 2013, doi: 10.1159/000350999.
- [107] G. Németh *et al.*, “Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial,” *The Lancet*, vol. 389, no. 10074, pp. 1103–1113, Mar. 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(17)30060-0.
- [108] M. P. M. Boks, P. F. Liddle, J. G. M. Burgerhof, R. Knegtering, and R. -J. van den Bosch, “Neurological soft signs discriminating mood disorders from first episode schizophrenia,” *Acta Psychiatr Scand*, vol. 110, no. 1, pp. 29–35, Jul. 2004, doi: 10.1111/j.1600-0447.2004.00298.x.
- [109] R. W. Buchanan, P. Koepl, and A. Breier, “Stability of neurological signs with clozapine treatment,” *Biol Psychiatry*, vol. 36, no. 3, pp. 198–200, Aug. 1994, doi: 10.1016/0006-3223(94)91225-4.
- [110] R. E. Scheffer, “Abnormal neurological signs at the onset of psychosis,” *Schizophr Res*, vol. 70, no. 1, pp. 19–26, Sep. 2004, doi: 10.1016/j.schres.2003.10.007.
- [111] G. Bersani *et al.*, “Neurologic Soft Signs in Schizophrenic Patients Treated With Conventional and Atypical Antipsychotics,” *J Clin Psychopharmacol*, vol. 25, no. 4, pp. 372–375, Aug. 2005, doi: 10.1097/01.jcp.0000169268.44421.cf.

- [112] S. Gupta, "Premorbid adjustment as a predictor of phenomenological and neurobiological indices in schizophrenia," *Schizophr Res*, vol. 16, no. 3, pp. 189–197, Aug. 1995, doi: 10.1016/0920-9964(94)00073-H.
- [113] R. C. Smith, M. I. Hussain, S. A. Chowdhury, and A. Stearns, "Stability of Neurological Soft Signs in Chronically Hospitalized Schizophrenic Patients," *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, vol. 11, no. 1, pp. 91–96, Feb. 1999, doi: 10.1176/jnp.11.1.91.
- [114] S. Browne *et al.*, "Determinants of neurological dysfunction in first episode schizophrenia," *Psychol Med*, vol. 30, no. 6, pp. 1433–1441, Nov. 2000, doi: 10.1017/S003329179900286X.
- [115] G. Venkatasubramanian *et al.*, "Neurological soft signs in never-treated schizophrenia," *Acta Psychiatr Scand*, vol. 108, no. 2, pp. 144–146, Aug. 2003, doi: 10.1034/j.1600-0447.2003.00113.x.
- [116] "Neurological soft signs in neuroleptic-naïve and neuroleptic-treated schizophrenic patients and in normal comparison subjects," *American Journal of Psychiatry*, vol. 152, no. 2, pp. 191–196, Feb. 1995, doi: 10.1176/ajp.152.2.191.
- [117] M. P. Caligiuri and J. B. Lohr, "A disturbance in the control of muscle force in neuroleptic-naïve schizophrenic patients," *Biol Psychiatry*, vol. 35, no. 2, pp. 104–111, Jan. 1994, doi: 10.1016/0006-3223(94)91199-1.
- [118] K. N. Fountoulakis, P. Panagiotidis, V. Kimiskidis, and I. Nimatoudis, "12-Month stability of neurological soft signs in stabilized patients with schizophrenia," *Nord J Psychiatry*, vol. 73, no. 7, pp. 451–461, Oct. 2019, doi: 10.1080/08039488.2019.1649724.
- [119] M. J. Cuesta *et al.*, "Motor abnormalities and cognitive impairment in first-episode psychosis patients, their unaffected siblings and healthy controls," *Schizophr Res*, vol. 200, pp. 50–55, Oct. 2018, doi: 10.1016/j.schres.2017.10.035.
- [130] C. J. Herold, M. M. Lässer, U. W. Seidl, D. Hirjak, P. A. Thomann, and J. Schröder, "Neurological Soft Signs and Psychopathology in Chronic Schizophrenia: A Cross-Sectional Study in Three Age Groups," *Front Psychiatry*, vol. 9, Mar. 2018, doi: 10.3389/fpsy.2018.00098.
- [133] S. Bachmann, C. Degen, F. J. Geider, and J. Schröder, "Neurological Soft Signs in the Clinical Course of Schizophrenia: Results of a Meta-Analysis," *Front Psychiatry*, vol. 5, Dec. 2014, doi: 10.3389/fpsy.2014.00185.
- [134] T. Wimberley, H. Støvring, H. J. Sørensen, H. T. Horsdal, J. H. MacCabe, and C. Gasse, "Predictors of treatment resistance in patients with schizophrenia: a population-based cohort study," *Lancet Psychiatry*, vol. 3, no. 4, pp. 358–366, Apr. 2016, doi: 10.1016/S2215-0366(15)00575-1.

- [135] C. J. Herold, C. Z. Duval, M. M. Lässer, and J. Schröder, “Neurological soft signs (NSS) and cognitive impairment in chronic schizophrenia,” *Schizophr Res Cogn*, vol. 16, pp. 17–24, Jun. 2019, doi: 10.1016/j.scog.2018.12.002.
- [136] I. I. Gottesman and T. D. Gould, “The Endophenotype Concept in Psychiatry: Etymology and Strategic Intentions,” *American Journal of Psychiatry*, vol. 160, no. 4, pp. 636–645, Apr. 2003, doi: 10.1176/appi.ajp.160.4.636.
- [137] K. S. Kendler and M. C. Neale, “Endophenotype: a conceptual analysis,” *Mol Psychiatry*, vol. 15, no. 8, pp. 789–797, Aug. 2010, doi: 10.1038/mp.2010.8.
- [138] A. J. Allen, M. E. Griss, B. S. Folley, K. A. Hawkins, and G. D. Pearlson, “Endophenotypes in schizophrenia: A selective review,” *Schizophr Res*, vol. 109, no. 1–3, pp. 24–37, Apr. 2009, doi: 10.1016/j.schres.2009.01.016.
- [139] T. A. Greenwood *et al.*, “Genome-wide Association of Endophenotypes for Schizophrenia From the Consortium on the Genetics of Schizophrenia (COGS) Study,” *JAMA Psychiatry*, vol. 76, no. 12, p. 1274, Dec. 2019, doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.2850.
- [140] T. A. Greenwood, A. Shutes-David, and D. W. Tsuang, “Endophenotypes in Schizophrenia: Digging Deeper to Identify Genetic Mechanisms,” *J Psychiatr Brain Sci*, vol. 4, no. 2, Mar. 2019, doi: 10.20900/jpbs.20190005.
- [146] **C. Petrescu**, D. M. Petrescu, G. Marian, B. E. Focșeneanu, Iliuta, P. Floris, C. A. Ciobanu, Adela M. Ciobanu, “Neurological Soft Signs in Schizophrenia, a Picture of the Knowledge in the Last Decade: A Scoping Review,” *Healthcare*, vol. 11, no. 10, p. 1471, May 2023, doi: 10.3390/healthcare11101471.
- [147] A. Mechri, L. Gassab, H. Slama, L. Gaha, M. Saoud, and M. O. Krebs, “Neurological soft signs and schizotypal dimensions in unaffected siblings of patients with schizophrenia,” *Psychiatry Res*, vol. 175, no. 1–2, pp. 22–26, Jan. 2010, doi: 10.1016/j.psychres.2008.10.013.
- [148] E.-M. Tsapakis, C. A. Mitkani, and K. N. Fountoulakis, “Neurological soft signs and schizophrenia,” *CNS Spectr*, vol. 28, no. 6, pp. 657–661, Dec. 2023, doi: 10.1017/S1092852923001189.
- [149] B.-Y. Chen *et al.*, “Risk Model Assessment in Early-Onset and Adult-Onset Schizophrenia Using Neurological Soft Signs,” *J Clin Med*, vol. 8, no. 9, p. 1443, Sep. 2019, doi: 10.3390/jcm8091443.
- [150] S. Saha, D. Chant, J. Welham, and J. McGrath, “A Systematic Review of the Prevalence of Schizophrenia,” *PLoS Med*, vol. 2, no. 5, p. e141, May 2005, doi: 10.1371/journal.pmed.0020141.
- [151] THE WHOQOL GROUP, “Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF Quality of Life Assessment,” *Psychol Med*, vol. 28, no. 3, pp. 551–558, May 1998, doi: 10.1017/S0033291798006667.

- [152] M. Dong *et al.*, “Quality of Life in Schizophrenia: A Meta-Analysis of Comparative Studies,” *Psychiatric Quarterly*, vol. 90, no. 3, pp. 519–532, Sep. 2019, doi: 10.1007/s11126-019-09633-4.
- [153] World Health Organization, *WHOQOL-BREF : Introduction, administration, scoring and generic version of the assessment*, vol. 1. Geneva, 1996.
- [154] S.-W. Kim *et al.*, “Physical Health Literacy and Health-related Behaviors in Patients with Psychosis,” *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, vol. 17, no. 2, pp. 279–287, May 2019, doi: 10.9758/cpn.2019.17.2.279.
- [155] S. B. Teasdale, P. B. Ward, S. Rosenbaum, K. Samaras, and B. Stubbs, “Solving a weighty problem: Systematic review and meta-analysis of nutrition interventions in severe mental illness,” *British Journal of Psychiatry*, vol. 210, no. 2, pp. 110–118, Feb. 2017, doi: 10.1192/bjp.bp.115.177139.
- [156] H. Ulaş, S. Polat, B. B. Akdede, and K. Alptekin, “Impact of panic attacks on quality of life among patients with schizophrenia,” *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, vol. 34, no. 7, pp. 1300–1305, Oct. 2010, doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.07.014.
- [157] Y.-T. Xiang *et al.*, “Socio-demographic and clinical determinants of quality of life in Chinese patients with schizophrenia: a prospective study,” *Quality of Life Research*, vol. 19, no. 3, pp. 317–322, Apr. 2010, doi: 10.1007/s11136-010-9593-9.
- [158] P. Lysaker, P. Yanos, J. Outcalt, and D. Roe, “Association of Stigma, Self-Esteem, and Symptoms with Concurrent and Prospective Assessment of Social Anxiety in Schizophrenia,” *Clin Schizophr Relat Psychoses*, vol. 4, no. 1, pp. 41–48, Apr. 2010, doi: 10.3371/CSRP.4.1.3.
- [159] I. Sibitz *et al.*, “The impact of the social network, stigma and empowerment on the quality of life in patients with schizophrenia,” *European Psychiatry*, vol. 26, no. 1, pp. 28–33, Jan. 2011, doi: 10.1016/j.eurpsy.2010.08.010.
- [170] H. Gökçay and U. Takım, “A Case of Tardive Dyskinesia that Regressed After Switching From Risperidone Long-Acting Injectable to Paliperidone 1-Monthly Long-Acting Injectable,” *Am J Ther*, vol. 31, no. 6, pp. 724–725, Nov. 2024, doi: 10.1097/MJT.0000000000001765.
- [171] A. Javeed, L. Ali, R. Nour, A. Noor, and N. A. Golilarz, “Handwriting-Based Detection of Schizophrenia and Bipolar Disorder Using Machine Learning,” *IEEE Sens J*, pp. 1–1, 2025, doi: 10.1109/JSEN.2025.3529638.
- [172] G. A. Brandt *et al.*, “Subjective experience, psychosocial functioning and different psychomotor clusters in catatonia: How are they connected?,” *Biomark Neuropsychiatry*, vol. 12, p. 100113, Jun. 2025, doi: 10.1016/j.bionps.2024.100113.
- [173] S. Mahapatra, A. Mangot, and A. Tamboli, “A Comparative Study of Frontal and Cerebellar Lobe Volumes Between Patients With First-Episode Schizophrenia and Healthy Controls

- and Its Association With Psychopathology and Neurological Soft Signs in Patients,” *Cureus*, Oct. 2024, doi: 10.7759/cureus.71389.
- [174] C. Tarrano and Y. Worbe, “Developmental variability in paediatric SGCE-related myoclonus dystonia syndrome,” *Dev Med Child Neurol*, Jan. 2025, doi: 10.1111/dmcn.16241.
- [175] S. M. Debrey and D. R. Goldsmith, “Tardive Dyskinesia: Spotlight on Current Approaches to Treatment,” *Focus (Madison)*, vol. 19, no. 1, pp. 14–23, Jan. 2021, doi: 10.1176/appi.focus.20200038.
- [176] R. Jain, R. Ayyagari, D. Goldschmidt, M. Zhou, S. Finkbeiner, and S. Leo, “Impact of Tardive Dyskinesia on Physical, Psychological, Social, and Professional Domains of Patient Lives,” *J Clin Psychiatry*, vol. 84, no. 3, Apr. 2023, doi: 10.4088/JCP.22m14694.
- [177] A. Putzhammer and H. E. Klein, “Quantitative analysis of motor disturbances in schizophrenic patients,” *Dialogues Clin Neurosci*, vol. 8, no. 1, pp. 123–130, Mar. 2006, doi: 10.31887/DCNS.2006.8.1/aputzhammer.

Lista cu lucrările științifice publicate

1) **Petrescu C**, Papacoea IR, Vilciu C, Mihalache OA, Vlad DM, Marian G, Focșeneanu BE, Sima CT, Ciobanu CA, Riga S, et al. The Impact of Antipsychotic Treatment on Neurological Soft Signs in Patients with Predominantly Negative Symptoms of Schizophrenia. *Biomedicines*. 2022; 10 (11) : 2939 . <https://doi.org/10.3390/biomedicines10112939>

F.I. = 4.1

(Capitolul 6, pag. 38-66)

2) **Petrescu C**, Petrescu DM, Marian G, Focșeneanu BE, Iliuță FP, Ciobanu CA, Papacoea S, Ciobanu AM. Neurological Soft Signs in Schizophrenia, a Picture of the Knowledge in the Last Decade: A Scoping Review. *Healthcare*. 2023; 11(10):1471. <https://doi.org/10.3390/healthcare11101471>

F.I. = 2.5

(Pag. 21, 27-28, 97)

3) **Petrescu C**, Mihalache OA, Vilciu C, Petrescu DM, Marian G, Ciobanu CA, Ciobanu AM. Clinical and Sociodemographic Correlations with Neurological Soft Signs in Hospitalized Patients with Schizophrenia: A Preliminary Longitudinal Study. *Biomedicines*. 2024; 12(4):787. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12040787>

F.I. = 4.1

(Capitolul 7, pag. 68-96)

Mulțumiri

Adresez cele mai sincere mulțumiri doamnei Prof. Habil. Dr. Ciobanu Adela Magdalena, mentor și conducător științific, pentru că mi-a ghidat întregul parcurs doctoral cu încredere, răbdare și cu un profesionalism desăvârșit. Sprijinul domniei sale a fost esențial în clădirea riguroasă a metodologiei, în interpretarea critică a rezultatelor și în consolidarea unei viziuni clare asupra temei de cercetare.

Îi sunt recunoscător domnului manager al Spitalului Clinic de Psihiatrie „Prof. Dr. Alexandru Obregia”, dr. Andrian Țîbîrnă, pentru deschiderea arătată în facilitarea accesului la resursele necesare desfășurării studiului, precum și pentru susținerea constantă a demersurilor mele academice.

Exprim, de asemenea, profunda mea gratitudine membrilor comisiei de îndrumare: doamnei Prof. Dr. Mirela Manea, doamnei Prof. Dr. Cătălina Tudose și domnului Acad. Sorin Riga, care au manifestat interes și exigență în analiza etapelor parcurse pentru finalizarea studiilor mele doctorale. Recomandările și perspectivele oferite de domniile lor m-au ajutat să îmbunătățesc substanțial calitatea lucrării și să consolidez metodologia științifică.

Aș dori să adresez mulțumiri speciale doamnei Prof. Dr. Adela Magdalena Ciobanu, doamnei Prof. Dr. Mirela Manea și doamnei Prof. Dr. Doina Cosman, care m-au încurajat și m-au invitat să particip la conferințele pe care le-au organizat. Această deschidere academică și oportunitatea de a prezenta și discuta rezultatele cercetării mele au contribuit semnificativ la dezvoltarea mea profesională și științifică.

În egală măsură, doresc să le mulțumesc colegilor de la Institutul Clinic Fundeni, în special doamnei dr. Crisanda Vilciu, doamnei dr. Oana Antonia Mihalache și doamnei dr. Diana Mihaela Petrescu, pentru contribuția fundamentală la viziunea neurologică a studiului. Profesionalismul și dedicarea lor m-au ajutat să aprofundez cunoștințele și să aplic în mod corect protocoalele de investigație neurologică.

Un cuvânt de mulțumire se îndreaptă către toți colegii mei rezidenți, alături de care am împărtășit provocările și entuziasmul anilor de formare. Susținerea lor și discuțiile constructive au fost o sursă permanentă de motivație.

Sunt recunoscător familiei mele pentru înțelegere, dragoste și răbdare, iar copiilor mei, Cezar și Vlad, care m-au inspirat prin curiozitatea și entuziasmul lor, le mulțumesc pentru bucuria pe care mi-o oferă în fiecare zi.

Nu în ultimul rând, mulțumirile mele merg către toți pacienții implicați în această cercetare, dar și către familiile lor, care au acceptat să îmi împărtășească fragmente din propria lor experiență de viață. Fără încrederea și colaborarea lor, prezentul demers științific nu ar fi fost dus la bun sfârșit.