

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE CRAIOVA
ȘCOALA DOCTORALĂ**

REZUMAT TEZĂ DE DOCTORAT

FACTORI PSIHOTRAUMATICI ÎN SCHIZOFRENIA PARANOIDĂ

CONDUCĂTOR DE DOCTORAT:

Prof. Univ. Dr. Dragoș Marinescu

STUDENT-DOCTORAND:

Roxana Cerasela Ghelbereu

CRAIOVA

2019

CUPRINS

PARTEA GENERALĂ

- Introducere
- Epidemiologie
- Etiopatogenie
- Clinica schizofreniei
- Terapia schizofreniei
- Psihotraumele și schizofrenia
- Deficitul cognitiv în schizofrenie
- Schizofrenia – costuri socio-economice

PARTEA SPECIALĂ – CERCETARE PROPRIE

- Ipoteza. Obiective. Material și metodă
- Rezultate
- Discuții
- Concluzii

Cuvinte cheie: psihotrauma, schizofrenie paranoidă, factori psihologici

PARTEA GENERALĂ

INTRODUCERE

Schizofrenia este cea mai importantă tulburare neuropsihiatrică, având un specific clinico-evolutiv sever și efecte psiho-sociale importante, devenind o prioritate în domeniul psihiatriei și al sănătății publice. Studiarea schizofreniei și a complexității factorilor de risc pentru apariție și evoluție își păstrează nivelul ridicat de interes, orice noi rezultate putându-și aduce contribuția în elucidarea potențialelor mijloace de control ale bolii. O corectă interpretare a factorilor psihologici implicați în debutul și evoluția bolii poate conduce la o mai bună înțelegere a mecanismelor acesteia, precum și la o perspectivă mai apropiată de realitatea impusă de schizofrenie.

EPIDEMIOLOGIE

Studiile epidemiologice nu au reprezentat un demers facil în cazul schizofreniei, rezultatele obținute variind în limite largi din cauza unor criterii diagnostice neunitare și a lipsei unor indicatori specifici în exclusivitate bolii. În acest context specific, putem menționa o prevalență de aproximativ 5‰, și o incidență de 15,2/100.000 persoane, cu o frecvență mai mare a bolii la persoanele de sex masculin, în special în marile aglomerări urbane și la persoanele cu status socio-economic scăzut. Schizofrenia conduce la rate semnificativ mai înalte ale mortalității, cu valori ale ratei medii standard cuprinse între 1.5-3, în special la persoanele tinere, aflate la debutul bolii

ETIOPATOGENIE

Mecanismele etiopatogenice ale bolii nu au fost încă pe deplin elucidate, fiind discutată acțiunea concertată a următoarelor categorii de factori de risc:

- biochimici: dezechilibre biochimice cerebrale între principalii neuromediatori;
- genetici: unele gene responsabile în declanșarea bolii;
- biologici: traumatisme obstetrice, infecții, malnutriția sau diabetul gravidei, nivelul ridicat de stres pe durata sarcinii, fumatul;
- comportamentali: abuz sau adicție la substanțe psihoactive;
- psiho-sociali: psihotraumatie, climat hiperemoțional, abuzuri psihologice și fizice, suport social redus, dificultăți economico-financiare.

CLINICA SCHIZOFRENIEI

Boala are o evoluție de lungă durată cu altrenanțe între episoade acute și perioade de remisiune, modelul clinic bazat pe stadii evolutive incluzând și fundalul reprezentat de anomalii de neurodezvoltare. În conformitate cu acest model fazele avansate ale bolii sunt dominate de simptome cu severitate și intensitate mai ridicată, progresul spre fazele avansate

se caracterizează printr-o imagine clinică specifică, iar intervenția terapeutică în fazele inițiale are eficiență mai mare.

TERAPIA SCHIZOFRENIEI

Tratamentul farmacologic al schizofreniei are la bază substanțele antipsihotice, efectul terapeutic al acestora fiind adesea completat cu alte medicamente psihotrope. Substanțele antipsihotice au fost clasificate, din punct de vedere cronologic și al efectului terapeutic în antipsihotice tipice (de primă generație, neuroleptice, clasice) și atipice (de a doua generație, novel). Metodele terapeutice non-farmacologice includ întreg spectrul de măsuri necesare pentru completarea efectelor tratamentului medicamentos și ne referim aici la intervențiile psihologice dintr-un spectru larg: intervenții psihosociale, terapii metacognitive, peer support, psihoeducație, psihoterapie suportivă, consiliere suportivă sau intervenții la nivelul familiei.

PSIHOTRAUMELE ȘI SCHIZOFRENIA

Pornind de la modelul diateză-stres, a fost evidențiat rolul pe care stresul și evenimentele psihotraumatice, în special cele din perioada copilăriei, îl au în schizofrenie, atât în ceea ce privește construirea mediului favorizant pentru debutul bolii, cât și pentru evoluția acesteia. Cele mai importante efecte neurobiologice ale psihotraumelor și stresului sunt legate de hiperactivarea axei hipofizo-hipotalamo-cortico-suprarenaliene, confirmate și de studiile pe model animal. Dezangajarea emoțională pe parcursul copilăriei a fost asociată cu incidența ridicată a simptomelor paranoide, relele tratamente constituie markeri ale evoluției defavorabile a schizofreniei, iar psihotraumele suferite în copilărie au condus și la afectări ale structurii cerebrale.

DEFICITUL COGNITIV ÎN SCHIZOFRENIE

Deficitul funcției cognitive reprezintă una dintre cele mai importante caracteristici ale schizofreniei, progresând odată cu evoluția bolii și fiind corelat cu vârsta la debut, fiind prezent la 61-78% dintre persoanele cu schizofrenie. Sunt afectate domenii cognitive precum: funcționalitatea memoriei și învățării, funcționarea cognitivă globală, limbajul, abstractizarea și funcțiile executive, viteza de procesare ori atenția. Această disfuncție afectează capacitatea de activitate cotidiană, abilitățile de rezolvare a problemelor sociale și s-a dovedit a fi unul dintre elementele cu valoare de marker al posibilității de reintegrare socială. Unul dintre cele mai importante domenii cognitive afectate într-un grad foarte înalt în schizofrenie este cel al cogniției sociale, această deficiență reprezentând de fapt cauza inabilităților de funcționalitate socială specifice schizofreniei.

SCHIZOFRENIA – COSTURI SOCIO-ECONOMICE

Povara socială și economică a schizofreniei este una extrem de importantă și este generată de dizabilitățile induse de boală asupra individului, dizabilități care la rândul lor sunt transpuse familiei, comunității și societății în ansamblul său. Costurile economice extrem de

ridicate au drept cauză principală non-aderența la tratament, care conduc la creșterea numărului de recurențe ce impun spitalizări repetate. Deficiențele cognitive și simptomele negative și afective sunt factori de influență asupra calității vieții, recuperarea funcțională la un nivel cât mai apropiat de cel anterior debutului bolii obținându-se prin programe terapeutice complexe care combină intervențiile farmacologice și cele non-farmacologice și care conduc la limitarea acestor efecte negative. Dificultăților create de starea de boală li se suprapune și stigmatizarea și întreaga gamă de efecte negative a acesteia, la nivel individual și de micro-grup familial sau chiar de grup social lărgit.

PARTEA SPECIALĂ. CERCETARE PROPRIE

IPOTEZA. OBIECTIVE. MATERIAL ȘI METODĂ

Prin studierea posibilelor corelații existente între diversele categorii de factori de risc, între care cei psihotraumatici ocupă o poziție extrem de importantă, se oferă premisele unei mai bune și țintite abordări, în vederea obținerii unor rezultate pozitive pe termen lung, rezultate care să conducă astfel la o recuperare funcțională a individului afectat de boală pe baza unui proces eficient de management terapeutic.

Obiectivele studiului au fost următoarele:

1. Evidențierea unor factori de risc psihologici în evoluția schizofreniei paranoide la un lot de pacienți internați într-o secție clinică de psihiatrie;
2. Precizarea elementelor clinice, cognitive, psihologice și funcționale la subiecții din lotul de studiu;
3. Evidențierea prezenței evenimentului psihotraumatic cu potențial declanșator pentru schizofrenia paranoidă în istoricul personal al subiecților din lot;
4. Evidențierea rolului evenimentului psihotraumatic, al factorilor psihologici și al posibilelor corelații ale acestora cu elementele clinice în schizofrenia paranoidă.

A fost realizat un studiu clinic transversal asupra unui lot de 248 subiecți cu diagnosticul de schizofrenie paranoidă conform criteriilor ICD-10, internați în Clinica II Psihiatrie a Spitalului Clinic de Neuropsihiatrie Craiova, în perioada 1 ianuarie 2016 - 31 decembrie 2018.

Din documentația medicală (foi de observație) și de evaluare psihologică de la nivelul Clinicii II Psihiatrie – Spitalului Clinic de Neuropsihiatrie Craiova au fost extrase datele clinice și socio-demografice, iar ca instrumente clinico-psihologice au fost utilizate scalele *Mini Mental State Examination (MMSE)*, *Global Assessment of Functioning Scale (GAFS)*, *Global Dementia Scale (GDS)*, testului arborelui *Koch's Baum Test* și decelarea prezenței evenimentelor psihotraumatice în istoricul personal prin calcularea Indicelui lui Wittgenstein în testul arborelui.

Analiza descriptivă a parametrilor urmăriți și reprezentarea lor grafică a fost realizată în Microsoft Excel, cu ajutorul comenzilor Functions-Statistical, Pivot Tables, Chart și a

funcțiilor din submeniul Data Analysis, iar pentru testele de normalitate a datelor (*Shapiro-Wilks*, *Anderson-Darling*) și testele statistice complexe (testele *Z* pentru proporții, *Chi pătrat*, *Kruskal-Wallis*, coeficientul de corelație *rho Spearman*) au fost utilizate comenzile din modulul XLSTAT sau programul SPSS.

REZULTATE

Distribuția în funcție de sexul subiecților din lotul de studiu $N=248$, a indicat o frecvență semnificativ mai mare (62.90%) a femeilor, predominanța subiecților cu vârste cuprinse între 36-45 ani (36.69%), urmați de cei din grupa de vârstă 46-55 ani (27.02%), și frecvența dublă a pacienților proveniți mediul urban (64.92%). Aproape jumătate dintre subiecții cercetării (45.56%) sunt absolvenți de studii liceale, 55.24% sunt necăsătoriții iar 83.87% sunt beneficiari ai unei pensionări anticipate.

În lotul de studiu $N=248$, aproximativ 90% dintre subiecți au prezentat o durată de evoluție a bolii de peste 10 ani (durată medie de 20.89 ± 7.79 ani), marcată de numeroase episoade de reacutizare, 62.50% prezentând peste 5 internări. Tratamentul medicamentos a inclus la toți subiecții lotului antipsihotice atipice, asociate în 95.56% din cazuri cu alte substanțe psihotrope (antidepresive, benzodiazepine etc.)

Evaluarea funcționalității prin intermediul scalei GAFS a indicat deficiențe psihice accentuate (64.11%) și medii (16.13%), iar prezența și gradul de severitate al deficitului cognitiv, evaluate longitudinal prin scala MMSE, au indicat o predominanță a deficitului cognitiv moderat și sever (45.16%). Scorurile scalei GDS au indicat la 58.47% prezența stadiilor 1, 2, respectiv 3, caracterizate prin dificultăți cognitive moderate în analiza și înțelegerea problemelor complexe și o etapă incipientă a unor deficite specifice tulburărilor neurodegenerative severe, iar la 41.53% dintre pacienți, stadiile 4, 5 în care declinul cognitiv este deja moderat, caracterizat prin dificultăți în domeniile mai complexe ale vieții cotidiene și apariția dezorientării temporo-spațiale.

În scopul obiectivării unui profil psihologic al subiecților din lotul de studiu $N=248$ în cercetarea noastră am utilizat testul arborelui, diagnosticul psihologic putând fi astfel ulterior corelat cu datele clinice și socio-demografice și, mai mult, putând conduce la evidențierea unui profil psihologic caracteristic persoanelor cu vulnerabilitate pentru apariția și dezvoltarea schizofreniei. Prin calcularea indicelui lui Wittgenstein în testul arborelui se poate decela existența unor psihotraume în viața subiecților și vârsta la care acestea s-au produs, evenimentele psihotraumatice putând fi considerate prin corelare cu diagnosticul psihiatric și evoluția ulterioară a bolii factori declanșatori și agravanți pentru debutul și severitatea evoluției bolii. Indicele lui Wittgenstein a fost prezent la toți subiecții din lot, cu o valoare medie de 12.18 ± 2.87 ani. Putem astfel considera că prezența unui episod psihotraumatic în intervalul de vârstă 9-15 ani poate constitui un veritabil factor de risc pentru debutul și dezvoltarea

schizofreniei paranoide, mai ales în contextul existenței unei personalități premorbide cu vulnerabilitate pentru tulburările psihotice.

DISCUȚII. CORELAȚII STATISTICE.

Având în vedere distribuția subiecților în funcție de sex (62.90% femei) s-a putut constata o raportare inversă față de studiile epidemiologice la nivel mondial și european care au indicat o frecvență aproape dublă a acestei patologii la persoanele de sex masculin, asociind nivele de severitate mai ridicată a simptomelor. Distribuția subiecților în funcție de vârstă și durata de evoluție îndelungată sunt similare datelor din alte studii epidemiologice. Nivelul de studii este direct corelat cu cel al disfuncționalității sociale și cu momentul debutului bolii, precocitatea acestuia influențând performanțele intelectuale și statutul socio-economic la persoanele cu schizofrenie. Capacitățile de funcționare socio-economică sunt reduse în mod drastic, dizabilitățile produse reprezentând elemente care conduc la dependența de serviciile de asistență socială și financiară pentru 96.37% dintre pacienții incluși în cercetare, rezultate similare cu cele prezentate de studii internaționale anterioare, similar cu incapacitatea de a crea și întreține relații sociale.

Durata de evoluție a bolii cu un număr mare de internări sunt similare modelelor prezentate în literatura de specialitate, iar asocierile psihofarmacologice au subliniat nivelul scăzut al responsivității terapeutice. Nivelul deficienței psihice nu a evidențiat diferențe semnificative (p ANOVA = 0.712; $p > 0.05$) între distribuțiile subiecților în funcție de cele trei categorii ale disfuncției globale, subliniind astfel caracterul eterogen al evoluției bolii în funcție de profilul particular al fiecărui pacient.

Urmărirea longitudinală pe parcursul perioadei de evaluare a statusului cognitiv al subiecților a relevat o evoluție relativ liniară a acestuia la finalul perioadelor de tratament ceea ce a indicat ineficiența terapiei medicamentoase în acest domeniu, rezultate confirmate și de alte cercetări. Analiza frecvențelor medii ale scorurilor MMSE a indicat o distribuție neuniformă a nivelului deficitului cognitiv (p ANOVA=0.949, $p > 0.05$), similar și pentru frecvențele medii înregistrate pe scala GDS (p Student = 0.0669; $p > 0.05$).

S-a putut demonstra existența unei corelații semnificative (p Chi pătrat=0.029; $p < 0.05$) între nivelul funcționalității globale a subiecților din lotul de studiu și dificultățile cognitive moderate spre severe ale acestora, influența directă a declinului cognitiv asupra evoluției din perspectivă socio-funcțională a subiecților fiind subliniată și de corelația înalt semnificativă din punct de vedere statistic ($p=3.396E^{-51}$; $p < 0.001$) între scorurile scalei GAF și cele ale MMSE. Rezultatele obținute prin analiza statistică a lotului nostru de studiu subliniază astfel importanța pe care deficitul cognitiv o are asupra calității evoluției schizofreniei și a nivelului de funcționalitate.

Deficitul cognitiv s-a corelat semnificativ și cu distribuția în funcție de grupele de vârstă a subiecților din lotul de studiu $N=248$ ($p=0.002$; $p < 0.01$; $p=4.808E^{-06}$; $p < 0.001$), putând astfel

susține că există o directă dependență între avansarea în vârstă și declinul cogniției în condițiile schizofreniei paranoide cu evoluție de lungă durată, precum și între nivelul de funcționalitate și rezidența în mediul urban ($p=0.049$; $p<0.05$). Evoluția de lungă durată a bolii s-a asociat semnificativ între durata evoluției și scorurile GDS ($p=0.019$; $p<0.05$), GAFS ($p=0.018$; $p<0.05$), respectiv înalt semnificative pentru scorurile MMSE ($p=0.0002$; $p<0.01$), situație similară și în corelația între nivelul deficitului cognitiv exprimat prin scorurile MMSE și numărul de internări ($p=0.030$; $p<0.05$).

Rezultatele obținute prin aplicarea testul arborelui, utilizat în cercetarea de față pentru evidențierea profilului psihologic al subiecților și, în special a identificării prezenței unui eveniment psihotraumatic cu impact asupra dezvoltării ulterioare a individului și a vârstei la care s-a produs acesta, au fost analizate comparativ cu datele clinice. Deficiența psihică accentuată s-a asociat semnificativ cu atașamentul la tradiție, statornicie, conformism (49.19%), respectiv inteligențele minore (50.81%) (p Chi Square = 0.028, $p<0.05$); impulsivitate, impresionabilitate, exuberanță, non-conformism, agitație, voință imediată sau inconstanță, iresponsabilitate, confuzii, prezente la 64.11% dintre subiecți – p Chi Square = 0.016 ($p<0.05$); nesiguranță, timiditate, dificultăți de adaptare, agresivitate, nonconformism, refuz de a se supune la efort prezente la 64.52% dintre pacienți – p Chi Square = 0.034 ($p<0.05$). Disfuncția cognitivă s-a corelat semnificativ cu dificultățile de adaptare la mediu, frica existențială, rezerva, timiditatea, prezente la 49.60% dintre subiecți, respectiv exuberanța necontrolată, fanatismul, hiper-autoevaluarea și necesitatea de a compensa unele lacune interne întâlnite la 50.40% dintre pacienții incluși în cercetare ($p<0.05$).

Expunerea la psihotraume în jurul vârstei de 12 ani (12.18 ± 2.87 ani) se constituie într-un factor de risc pentru schizofrenia paranoidă cu deficiențe cognitive și evoluție defavorabilă de lungă durată, asociată semnificativ cu statutul socio-profesional actual al subiecților (p ANOVA = 0.015; $p<0.05$) și cu numărul mare al internărilor (p ANOVA = 0.000; $p<0.01$)

CONCLUZII

1. În lotul de studiu $N=248$ subiecți cu diagnosticul de schizofrenie paranoidă conform criteriilor ICD-10, internați în Clinica II Psihiatrie a Spitalului Clinic de Neuropsihiatrie Craiova, în perioada 1 ianuarie 2016 - 31 decembrie 2018, distribuția pe sexe a fost preponderent în favoarea femeilor (62.90% vs. 37.10%), cu vârste cuprinse între 36-45 ani (36.69%), 46-55 ani (27.02%), respectiv 26-35 ani (22.18%), 64.92% dintre subiecți provenind din mediu urban, cu nivel educațional mediu (45.56%), profesional (19.35%) sau gimnazial (17.34%), neimplicați în relații familiale sau de cuplu, fără implicare în relații de cuplu (66.13%) sau în activități socio-profesionale (95.97%).

2. Durata de evoluție a bolii a fost de 10-19 ani (44.35%), 20-29 ani (41.94%), respectiv peste 30 de ani (9.68%) (durată medie 20.89 ± 7.79 ani), cu momentul debutului la vârste tinere și episoade multiple care au determinat internări repetate (peste 5 internări – 62.50%, 4

internări – 14.92%; 3 internări – 11.69%), indicator al unei evoluții defavorabile cu răspuns terapeutic incomplet.

3. Tratamentul farmacologic s-a realizat la întreg lotul de studiu cu substanțe antipsihotice în asociere cu alte substanțe psihotrope (stabilizatoare de dispoziție, antidepresive, benzodiazepine) (95.56%).

4. Nivelul de adaptare socială a fost unul specific deficienței accentuate (64.11%), grave (19.76%), respectiv medii (16.13%), fără a fi înregistrată o diferență de distribuție semnificativ statistică la nivelul lotului de studiu semnificative (p ANOVA > 0.05).

5. Deficitul cognitiv la pacienții lotului de studiu a fost majoritar sever (scoruri MMSE 0-23) (47.18%), respectiv mediu și sever (scoruri MMSE 20-23 (32.26%) cu o evoluție relativ liniară pe parcursul perioadei de evaluare și prezentând o distribuție neuniformă (p ANOVA > 0.05).

6. Nivelul de deteriorare funcțională și cognitivă (scoruri GDS) s-a încadrat în categoria dificultăților cognitive moderate în analiza și înțelegerea problemelor complexe și o etapă incipientă a unor deficite specifice tulburărilor neurodegenerative severe (58.47%), respectiv dificultăților în domeniile mai complexe ale vieții cotidiene și apariția dezorientării temporo-spațiale (41.53%), fără o distribuție a frecvențelor semnificativă din punct de vedere statistic (p Student > 0.05).

7. Deficitul cognitiv conduce în cazul pacienților cu schizofrenie paranoidă la dizabilități de adaptare și funcționare socială ($p < 0.05$; $p < 0.001$), fiind influențat de vârsta persoanelor afectate de boală ($p < 0.01$), durata mare a evoluției acesteia ($p < 0.01$), numărul mare de episoade ($p < 0.05$), exuberanța necontrolată, fanatismul, hiper-autoevaluarea și necesitatea de a compensa unele lacune interne ($p < 0.05$).

8. Diagnosticul de schizofrenie paranoidă conduce la dizabilități de funcționare globală semnificativ asociate cu mediul urban de rezidență ($p < 0.05$), durata mare de evoluție a bolii ($p < 0.05$) și cu următoarele elemente de profil psihologic: baze solide, atașament la tradiție, statornicie, conformism, respectiv inteligențele minore ($p < 0.05$); impulsivitate, impresionabilitate, exuberanță, non-conformism, agitație, voință imediată sau inconstanță, iresponsabilitate, confuzii ($p < 0.05$); nesiguranță, timiditate, dificultăți de adaptare, agresivitate, nonconformism, refuz de a se supune la efort ($p < 0.05$).

9. Caracterul critic, bizar și buna capacitate de observație, adaptabilitatea și necesitatea contactului social, susceptibilitatea, depresia, tendințele la introversiune și fantasmagoriile s-au asociat semnificativ statistic ($p < 0.05$) cu deteriorarea capacităților funcționale și cognitive (GDS), similar cu disciplina, autocontrolul, abnegația și timiditatea ($p < 0.05$).

10. Prezența primului eveniment psihotraumatic pe parcursul vieții, exprimat prin calculul indicelui lui Wittgenstein în cadrul testului arborelui (Koch) a fost identificată la toți subiecții din lot la vârsta medie de 12.18 ± 2.87 ani, intervalul de vârstă 9-15 ani constituind un factor de risc

pentru debutul și dezvoltarea schizofreniei paranoide și a duratei prelungite de evoluție defavorabilă a bolii.

11. Prezența episodului psihotraumatic cu potențial declanșator al schizofreniei paranoide la vârsta medie de 12.18 ± 2.87 ani este corelată semnificativ statistic cu statutul socio-economic scăzut al persoanelor cu acest diagnostic ($p < 0.05$) și cu numărul mare al episoadelor de boală ce au determinat reinternări ($p < 0.01$).

12. Rezultatele cercetării prezente își regăsesc confirmarea în date similare prezentate de studii precedente, dar concomitent aduc în atenție importanța identificării prezenței evenimentelor psihotraumatice în istoricul personal al indivizilor cu schizofrenie paranoidă și a momentului la care s-a produs psihotrauma în vederea unei mai bune monitorizări a evoluției bolii și a realizării unei abordări terapeutice complexe, care să includă și intervenții psihologice în scopul ameliorării efectelor acestor evenimente. Astfel, prin abordarea multidisciplinară, psihiatru – psiholog clinican, se pot atinge obiectivele terapeutice actuale care nu se limitează la remiterea simptomatologiei psihotice, ci și la recuperarea psiho-socială a persoanelor cu acest diagnostic.