

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "IULIU HAȚIEGANU" CLUJ-NAPOCA

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Modele cognitive implicate în geneza ideății delirante de persecuție

Doctorand **Andreea Teodorescu**

Conducător de doctorat **Prof. dr. Liana Fodoreanu**

CUPRINS

| | |
|---|----|
| INTRODUCERE | 15 |
| STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII | |
| 1. GÂNDIREA | 19 |
| 1.1 Delimitări conceptuale | 19 |
| 1.2 Componentele gândirii și activitățile acesteia | 19 |
| 2. PSIROPATOLOGIA GÂNDIRII | 21 |
| 2.1. Noțiuni generale | 21 |
| 2.2 Ideea delirantă | 21 |
| 2.2.1 Definiția ideii delirante | 21 |
| 2.2.2 Clasificarea ideilor delirante | 22 |
| 2.3 Ideea delirantă de persecuție | 23 |
| 2.3.1 Definiția ideii delirante de persecuție | 23 |
| 2.3.2 Epidemiologia ideilor delirante de persecuție | 24 |
| 2.3.3. Conținutul ideilor delirante de persecuție | 24 |
| 3. FACTORI PREDICTIVI AI IDEAȚIEI DELIRANTE DE PERSECUȚIE | 25 |
| 3.1 Factori de stres și psiho-traumatizanți asociați cu ideația delirantă de persecuție | 25 |
| 3.2 Deficitul de gândire asociat ideii delirante de persecuție | 26 |
| 3.2.1 Stilul atribuțional | 27 |
| 3.2.2 Gândirea probabilistică (Jumping To Conclusions) | 28 |
| 3.2.3 Teoria minții | 29 |
| 3.3 Procesele afective și ideația delirantă de persecuție | 30 |
| 3.3.1 Conceptul de îngrijorare | 30 |
| 3.3.2 Teorii cognitive ale îngrijorării | 31 |
| 3.3.3 Corelații între procesele afective și fenomenologia delirului persecutor | 32 |
| 3.4 Aspecte ale cogniției în schizofrenie | 34 |
| 4. MODELE DE FORMARE ȘI MENȚINERE A IDEILOR DELIRANTE DE PERSECUȚIE | 37 |
| 5. TERAPIA COGNITIV-COMPORTAMENTALĂ | 41 |
| CONTRIBUȚIA PERSONALĂ | |
| 1. IPOTEZA DE LUCRU | 45 |
| 2. METODOLOGIE GENERALĂ | 47 |
| 2.1 Selecția și descrierea populației de studiu | 47 |
| 2.2 Criterii de includere și excludere | 48 |
| 2.3 Conștientizarea informat | 49 |
| 2.4 Instrumente de investigare | 49 |
| 2.4.1 Evaluarea ideii delirante | 49 |
| 2.4.2 Evaluarea îngrijorării | 54 |
| 2.4.3 Evaluarea cogniției | 55 |

| | |
|---|----|
| 2.4.4 Evaluarea stresului | 57 |
| 2.5 Analiza statistică | 58 |
| 3. STUDIUL 1. EVALUAREA ÎNGRIJORĂRII LA PACIENȚII CU SCHIZOFRENIE ȘI IDEAȚIE DELIRANTĂ DE PERSECUȚIE | 59 |
| 3.1 Introducere | 59 |
| 3.2 Ipoteza de lucru | 59 |
| 3.3 Material si metodă | 60 |
| 3.3.1 Selecția și descrierea populației de studiu | 60 |
| 3.3.2 Metoda de analiză statistică | 61 |
| 3.4 Rezultate | 61 |
| 3.4.1 Date demografice și caracteristici clinice | 61 |
| 3.4.2 Date despre tratament | 63 |
| 3.4.3 Comparația cu lotul de control | 64 |
| 3.5 Discuții | 65 |
| 3.6 Concluzii | 67 |
| 4. STUDIUL 2. EVALUAREA COGNIȚIEI LA PACIENȚII CU SCHIZOFRENIE ȘI IDEAȚIE DELIRANTĂ DE PERSECUȚIE | 69 |
| 4.1 Introducere | 69 |
| 4.2 Ipoteza de lucru | 69 |
| 4.3 Material si metodă | 70 |
| 4.3.1 Selecția și descrierea populației de studiu | 70 |
| 4.3.2 Metoda de analiză statistică | 70 |
| 4.3 Rezultate | 71 |
| 4.3.1 Lotul cu schizofrenie | 71 |
| 4.3.2 Lotul cu schizofrenie în funcție de valoarea PSWQ | 72 |
| 4.3.3 Lotul de control | 72 |
| 4.3.4 Comparația lot schizofrenie vs. lot control | 73 |
| 4.3.5 Tratamentul antipsihotic | 73 |
| 4.5 Discuții | 75 |
| 4.6 Concluzii | 77 |
| 5. STUDIUL 3. MODELUL COGNITIV AL STRESULUI ÎN GENEZA IDEAȚIEI DELIRANTE DE PERSECUȚIE | 79 |
| 5.1 Introducere | 79 |
| 5.2 Ipoteza de lucru | 79 |
| 5.3. Material si metodă | 80 |
| 5.3.1 Selecția și descrierea populației de studiu | 80 |
| 5.3.2 Metoda de analiză statistică | 81 |
| 5.4 Rezultate | 81 |
| 5.4.1 Date demografice | 81 |
| 5.4. Evaluarea nivelului de stres | 82 |
| 5.4.3 Evaluarea îngrijorării | 83 |
| 5.4.4 Evaluarea ideației delirante de persecuție | 83 |
| 5.4.3 Evaluarea cognitivă cu MATRICS | 84 |
| 5.5 Discuții | 85 |
| 5.6 Concluzii | 86 |

| | |
|--|-----|
| 6. STUDIUL 4. EFECTUL REDUCERII ÎNGRIJORĂRII ASUPRA IDEAȚIEI DELIRANTE DE PERSECUȚIE LA PACIENȚII CU SCHIZOFRENIE | 87 |
| 6.1 Introducere | 87 |
| 6.2 Ipoteza de lucru | 87 |
| 6.3 Material si metodă | 87 |
| 6.3.1. Selecția și descrierea populației de studiu | 87 |
| 6.3.2. Tratamentul administrat pe perioada studiului | 88 |
| 6.3.3 Instrumente de evaluare | 88 |
| 6.3.4 Metoda de analiză statistică | 89 |
| 6.4 Rezultate | 89 |
| 6.4.1. Date demografice și caracteristici clinice | 89 |
| 6.4.2 Date despre tratament | 90 |
| 6.4.3 Evaluarea îngrijorării | 90 |
| 6.4.4 Evaluarea ideației delirante de persecuție | 90 |
| 6.4.5 Corelația îngrijorare-ideație delirantă de persecuție | 91 |
| 6.5 Discuții | 92 |
| 6.6 Concluzii | 93 |
| 7. DISCUȚII GENERALE | 95 |
| 8. CONCLUZII GENERALE | 99 |
| 9. ORIGINALITATEA TEZEI | 101 |
| REFERINȚE | 103 |
| ANEXE | 115 |

Cuvinte cheie: schizofrenie, idee delirantă de persecuție, îngrijorare, cogniție.

INTRODUCERE

Interesul pentru studiul ideatei delirante de persecuție a crescut în ultimii douăzeci de ani și a generat o bază de cunoștințe care a îmbunătățit atât tratamentul medical, cât și cel psihologic. Un rezultat deosebit de important al eforturilor de cercetare a fost acela de a oferi modele ale dezvoltării și menținerii acestui tip de delir.

În ansamblu, cercetarea psihologică s-a concentrat pe procesele cognitive, cum ar fi raționamentul și percepția, dar și pe implicațiile stării emoționale negative, ale îngrijorării sau ale izolării individului de către societate.

Din multitudinea tipurilor de idei delirante, în această lucrare ne-am concentrat atenția asupra ideilor delirante de persecuție care sunt considerate a se întâlni cu cea mai mare frecvență în patologia psihiatrică. Ele se regăsesc nu doar la pacienții cu schizofrenie, tulburare delirantă, tulburare schizoafectivă, dar și la pacienții cu tulburare afectivă bipolară și la cei cu depresie majoră. De asemenea, forme subclinice de gândire paranoidă sunt detectabile și în populația sănătoasă.

Formarea ideilor delirante de persecuție implică interacțiunea deficitelor de gândire cu modificări ale proceselor afective. Teoriile cognitive actuale acordă un rol central îngrijorării în procesul de formare și menținere a ideatei delirante de persecuție. Această ipoteză este susținută de evidența unor nivele crescute ale îngrijorării cu mulți ani înainte de dezvoltarea psihozei, în timpul prodromului și ulterior după ce simptomele psihotice se conturează.

Cunoașterea rădăcinilor cognitive ale ideatei delirante de persecuție pornește de la înțelegerea interacțiunii dintre parametrii psihologici și biologici ai psihozei și atrage atenția asupra unui argument puternic, potrivit căruia înțelegerea gândirii anormale își are punctul de plecare în modelele de gândire normală.

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Structurată în cinci capitole, această primă parte a tezei de doctorat tratează aspecte teoretice legate de procesul de gândire, psihopatologia gândirii, factori predictivi ai gândirii paranoide, modele de formare și menținere a ideatei delirante de persecuție și terapia cognitiv-comportamentală.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Contribuția personală cuprinde 4 studii observaționale și transversale. Cercetarea de față a respectat toate normele de etică în vigoare. Comisia de Etică Cercetării a Universității de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca a avizat favorabil desfășurarea cercetării. Consimțământul informat a fost obținut pentru fiecare participant la studiu.

METODOLOGIE GENERALĂ

Prima fază a studiului a constat în selectarea cazuisticii printr-un screening al pacienților cu schizofrenie internați în Spitalul de Psihiatrie și Neurologie Brașov între 1 ianuarie 2011-31 decembrie 2011. În cursul acestei perioade, fiecare pacient cu vârsta cuprinsă între 18 și 45 de ani și care a întrunit criteriile ICD-10 și DSM-IV-TR pentru schizofrenie a fost informat cu privire la posibilitatea de a participa la un studiu pentru evaluarea ideatei delirante de persecuție și a posibilor factori cauzali sau agravanți. Din totalul de 345 pacienți eligibili care au întrunit criteriile de diagnostic, 120 au dorit să participe la studiu și au semnat consimțământul informat. Din acest total de pacienți care a format lotul general s-au constituit mai multe subloturi în cadrul celor 4 studii în funcție de ipotezele pe care și le-a propus să le cerceteze fiecare studiu.

În primele două studii populația a fost aceeași, și anume, lotul general care a cuprins cei 120 de pacienți eligibili și un lot martor format din 60 de subiecți sănătoși din punct de vedere psihiatric, dar și somatic selectați din rândul personalului medical și auxiliar al spitalului. În cel de-al doilea studiu cei 120 de pacienți ai lotului general au fost divizați ulterior în lotul A alcătuit din 70 de pacienți cu nivelul îngrijorării >45 (semnificativă clinic) și lotul B alcătuit din 50 de pacienți cu nivelul îngrijorării ≤45 pentru a putea evalua cogniția în funcție de nivelul de îngrijorare.

În cel de-al treilea studiu din totalul celor 120 de pacienți am selectat 46 bolnavi care aveau nivele reduse de îngrijorare (<39), care ulterior a fost comparat cu un lot de control format din 50 de subiecți sănătoși. Am selectat doar pacienții cu nivele reduse de îngrijorare pentru a evalua impactul pe care aplicarea unui factor de stres îl va avea asupra îngrijorării și consecutiv asupra ideății delirante de persecuție și a cogniției.

În al patrulea studiu din totalul celor 120 de pacienți au fost selectați 60 de bolnavi care au prezentat valori ale îngrijorării semnificative clinic (>45), fiind ulterior împărțiți în mod egal în două grupuri (grupul A=30 pacienți și grupul B=30 pacienți) după randomizare, care s-a făcut 1:1 cu ajutorul unei serii de numere aleatorii. Am selectat doar pacienții cu nivele crescute de îngrijorare pentru a compara reducerea îngrijorării și a ideății delirante de persecuție sub tratament antipsihotic obișnuit, respectiv sub asocierea terapiei cognitiv-comportamentale la medicația neuroleptică.

Criteriile de includere au constat în: vârsta cuprinsă între 18 și 45 de ani, întrunirea criteriilor ICD-10 și DSM-IV pentru schizofrenie, dorința exprimată prin consimțământul informat de a fi evaluați psihiatric și somatic pe durata spitalizării.

S-au analizat următoarele date: date socio-demografice (sexul, vârsta, numărul de ani de studii), date legate de afecțiunea psihică (vârsta de debut a bolii, durata bolii, durata spitalizării) și date legate de tratament (tipul de tratament antipsihotic).

ANALIZA STATISTICĂ

Analiza statistică a datelor s-a bazat pe efectuarea testului t (Student) prin care se acceptă o ipoteză dacă eșantionul observat nu diferă semnificativ de rezultatele așteptate, sau invers, se refuză ipoteza respectivă dacă diferența este semnificativă.

Au fost utilizate analiza varianței (ANOVA), analiza funcției discriminant și metoda regresii logice și multiple. Analize statistice adiționale au inclus testul X^2 (chi pătrat) pentru a interpreta relația dintre variabilele categoriale.

Pentru semnificația statistică s-a folosit drept prag valoarea $p < 0.05$. Lipsa semnificației statistice nu a fost ignorată, deoarece orice ameliorare clinică poate avea valoare practică.

STUDIUL 1. EVALUAREA ÎNGRIJORĂRII LA PACIENȚII CU SCHIZOFRENIE ȘI IDEĂȚIE DELIRANTĂ DE PERSECUȚIE

IPOTEZA DE LUCRU

Studiul nostru a avut la bază ipoteza conform căreia bolnavii de schizofrenie care au idei delirante de persecuție prezintă nivele ridicate de îngrijorare.

Acest studiu își propune ca obiectiv investigarea prezenței îngrijorării și măsurarea severității ei la acești pacienți. Evaluarea ideății delirante de persecuție la pacienții cu schizofrenie s-a făcut cu ajutorul scalei PANSS care măsoară severitatea psihopatologiei și al scalei PSYRATS-D pentru evaluarea ideilor delirante. PSWQ a fost folosit pentru a măsura nivelul îngrijorării în ambele loturi.

MATERIAL ȘI METODĂ

Din totalul de pacienți eligibili care au întrunit criteriile de diagnostic, 120 au dorit să participe la studiu și au semnat consimțământul informat (lotul S).

Criteriile de excludere au cuprins vârsta sub 18 ani și peste 45 ani, prezența unor afecțiuni neurologice, afecțiunile somatice acutizate, sarcina sau perioada postpartum, dependența de alcool sau droguri, retardul mental, prezența sau apariția unui eveniment care făcea imposibilă monitorizarea pacientului, retragerea consimțământului informat.

Parametri urmăriți au fost: date socio-demografice, date legate de afecțiunea psihică, date legate de tratament, prezența îngrijorării, severitatea ideății delirante de persecuție.

Rezultatele obținute au fost comparate cu cele ale unui lot de control alcătuit din 60 de subiecți sănătoși din punct de vedere psihiatric selectați din rândul personalului medical și auxiliar al spitalului, care nu aveau la data evaluării afecțiuni somatice importante.

REZULTATE

În studiu au fost incluși 120 pacienți cu schizofrenie, dintre care 84 sunt femei (70%) și 36 bărbați (30%), femeile având vârsta medie de 36.07 ani (6.53 SD), respectiv 37.12 ani (2.98 SD) bărbații.

Durata studiilor a fost pentru femei de 13.14 ani (DS=2.6), în timp ce bărbații au avut o medie a studiilor de 11.66 ani (DS=5.95), diferența fiind semnificativă statistic între cele 2 sexe ($p=0.001$).

Vârsta de debut a afecțiunii psihice a fost de 22.36 ani la femei comparativ cu 21.23 ani la bărbați, fiind mai mică pentru aceștia din urmă cu peste 1 an. În ceea ce privește acest parametru de studiu nu s-a evidențiat nicio semnificație statistică între cele două sexe ($p=0.24$).

Simptomatologia psihotică la data evaluării a avut scoruri relativ ridicate pe scala PANSS, cuprinse în medie între 88.57 (32.17 SD) pentru femei și 91.66 (37.62 SD) pentru bărbați. Valorile maxime înregistrate au fost de 110 puncte pentru bărbați și 99 puncte pentru femei. Ideea delirantă de persecuție a fost evaluată cu ajutorul subscalei destinate (PSYRATS-D). Mediile înregistrate au fost de 22.13 (10.35 SD) în cazul femeilor și de 21.68 (8.46 SD) pentru bărbați.

Îngrijorarea evaluată cu ajutorul PSWQ a avut o medie de 53.34 pentru femei și o valoare medie mai mică pentru bărbați de 48.77, fără să existe nicio semnificație statistică între cele două sexe ($p=0.19$). În intervalul 16-39 în care se definește îngrijorarea ușoară s-au aflat 46 pacienți (38.33%), între 40-59 (îngrijorarea moderată) s-au aflat 58 pacienți (48.33%), iar peste 60 (îngrijorarea severă) 16 pacienți (13.33%). Dacă s-a apreciat valoarea de cut-off point care definește diferența dintre îngrijorarea „normală” și cea semnificativă clinic ca fiind 45, atunci un număr de 70 de pacienți (58.33 %) au avut un nivel de îngrijorare clinic semnificativ.

Toți cei 120 de pacienți înrolați în studiu se aflau sub tratament cu antipsihotice la data evaluării. Din totalul bolnavilor, 24.17% urmau tratament cu antipsihotice tipice (haloperidol), iar restul au beneficiat de tratament cu antipsihotice atipice (75.83%).

Ponderea cea mai mare au avut-o pacienții tratați cu olanzapină (30.83%), urmați de cei cu haloperidol (24.17%) și clozapină (11.6%). Dozele medii folosite în cazul pacienților cu schizofrenie și idei delirante de persecuție au fost de 6.98 mg/zi pentru haloperidol, 557.14mg/zi pentru quetiapină, 392.85 mg/zi pentru clozapină, 13.37 mg/zi pentru olanzapină, 13.33 mg/zi pentru aripiprazol, 4.3 mg/zi pentru risperidonă și 440.9 mg/zi pentru amisulprid.

Durata spitalizării a fost mai mare pentru pacienții cu scorul PSYRATS-D>22, indiferent de sex, fiind corelată în același timp cu scoruri PANSS>100, ($p<0.05$).

Cel mai mic nivel al îngrijorării l-au avut pacienții tratați cu aripiprazol (45.67) iar cel mai mare cei tratați cu amisulprid (55.01). Rezultatele au arătat semnificație statistică atunci când au fost comparate. Astfel, în cazul aripiprazolului, îngrijorarea (PSWQ=45.67) a fost mai mică semnificativ statistic față de haloperidol (PSWQ=52.28), clozapină (PSWQ=50.21), risperidonă (50.85) și amisulprid (55.01), $p=0.05$.

Lotul de control a fost alcătuit din 60 de subiecți, 33 femei (55%) și 27 bărbați (45%) cu o vârstă medie de 34.73 ani (DS=7.56). Vârsta medie în cadrul celor două loturi a fost relativ egală (36.35 vs 34.73, $p=0.18$). S-a înregistrat o diferență semnificativă în privința numărului de ani de studii, care a fost mai mare

pentru lotul control (15.83 vs. 12.70, $p=0.0001$). De asemenea s-a observat o diferență semnificativă în ceea ce privește îngrijorarea pacienților cu schizofrenie, care a fost mai mare comparativ cu lotul de control (51.98 vs 34.70, $p=0.0001$).

CONCLUZII

1. Rezultatele studiului evidențiază faptul că îngrijorarea este prezentă la nivele clinice semnificative în cadrul lotului cu schizofrenie comparativ cu lotul de control.

2. Îngrijorarea are un impact important în distresul asociat delirului, la convingerea delirantă și la severitatea ideilor delirante de persecuție.

3. Procesele psihologice care stau la baza îngrijorării evidențiate la persoanele diagnosticate cu schizofrenie pot fi diferite față de cele prezente la persoanele la care se raportează îngrijorare patologică în absența acestui diagnostic.

4. Din perspectivă teoretică, putem afirma că ameliorarea simptomelor psihotice constând în idei delirante de persecuție printr-o intervenție care vizează reducerea îngrijorării sprijină acest model cognitive.

STUDIUL 2. EVALUAREA COGNIȚIEI LA PACIENȚII CU SCHIZOFRENIE ȘI IDEAȚIE DELIRANTĂ DE PERSECUȚIE

IPOTEZA DE LUCRU

Scopul studiului nostru a fost evaluarea performanțelor cognitive la bolnavii cu schizofrenie și ideație delirantă de persecuție.

Ipoteza de lucru a fost aceea că pacienții cu schizofrenie și ideație delirantă de persecuție care au nivele crescute de îngrijorare prezintă deficite cognitive mai severe în comparație cu cei cu nivele scăzute de îngrijorare.

MATERIAL ȘI METODĂ

În studiu au intrat 120 de pacienți cu diagnosticul de schizofrenie în conformitate cu criteriile DSM-IV-TR, cu vârsta cuprinsă între 18-45 ani. Datele socio-demografice au inclus vârsta, sexul, durata școlarizării individuale, iar variabilele clinice studiate au fost vârsta de debut a afecțiunii, durata bolii, durata spitalizării, prezența îngrijorării, severitatea ideației delirante de persecuție, deficitele cognitive și tipul de tratament antipsihotic folosit. Tratamentul în ziua evaluării cognitive a fost înregistrat în ceea ce privește tipul, doza precum și tratamentul complementar (benzodiazepine, stabilizatoare de dispoziție, anticolinergice).

Am constituit un lot de studiu general format din cei 120 de pacienți eligibili care a fost apoi divizat în lotul A alcătuit din 70 de pacienți cu nivelul îngrijorării >45 și lotul B alcătuit din 50 de pacienți cu nivelul îngrijorării ≤ 45 . Rezultatele obținute de toți cei 120 de pacienți cu schizofrenie au fost analizate în comparație cu lotul martor alcătuit din 60 subiecți sănătoși recrutați din rândul personalului medical al spitalului. De asemenea s-a făcut o analiză comparativă între bolnavii care au avut scorul mai mic de 45 față de cei cu scorul mai mare de 45 la evaluarea îngrijorării cu PSWQ.

Evaluarea simptomelor pozitive și negative s-a făcut cu ajutorul scalei PANSS, iar analiza ideației delirante de persecuție s-a făcut cu scala PSYRATS-D. Evaluarea cognitivă s-a realizat cu ajutorul bateriei cognitive de consens MATRICS (MCCB).

REZULTATE

În studiu au intrat 120 pacienți, 36 bărbați (30%) cu vârsta medie de 37.12 ani (DS 2.98) și 84 de femei (70%) având vârsta medie de 36.07 ani (6.53 SD). Evaluarea ideației delirante s-a făcut cu scala PSYRATS-D care a relevat absența diferenței între bărbați și femei (22.13 față de 21.68, $p=0.18$). Îngrijorarea

în rândul pacienților cu schizofrenie s-a făcut cu ajutorul chestionarului PSWQ care a indicat nivele mai ridicate pentru femei, fără diferențe semnificative statistic între sexe (48.77 față de 53.34, $p=0.19$).

Au existat diferențe semnificative statistic între bărbați și femei la evaluarea cognitivă pentru BACS-SC ($p=0.0002$), HVLTR-R ($p=0.0003$) și NAB ($p=0.0001$).

În lotul cu schizofrenie, 70 de pacienți au avut valori ale îngrijorării mai mari de 45 la evaluarea cu PSWQ. Dintre aceștia, 46 au fost femei, cu vârsta medie 37.15 ani ($DS=5.45$) și 24 de bărbați cu vârsta medie 36.77 ani ($DS=7.88$).

Rezultatele pacienților cu nivele mari de îngrijorare ($PSWQ>45$) arată că aceștia au avut rezultate inferioare, semnificative clinic, la testele cognitive pentru TMT (94.96 față de 64.86, $p=0.05$), NAB (6.21 față de 10.29, $p=0.05$), BVMT-R (14.25 față de 18.78, $p=0.05$) și FLUENCE (13.18 față de 19.21, $p=0.01$) comparativ cu pacienții cu nivele reduse de îngrijorare.

Lotul martor alcătuit din 60 de voluntari sănătoși a cuprins 27 bărbați (45%) și 33 femei (55%) cu vârsta medie de 34.73 ani ($DS 7.56$). În cadrul acestui grup nu au existat diferențe semnificative statistic între sexe în privința evaluării cognitive sau a nivelului de îngrijorare.

Deficitul cognitiv la pacienții cu schizofrenie a fost semnificativ statistic, aceștia având scoruri inferioare comparativ cu lotul sănătos la toate testele.

Toți pacienții au primit tratament cu antipsihotice pe durata spitalizării. Majoritatea au fost tratați cu olanzapină ($N=37$, 30.8%), urmată de haloperidol ($N=29$, 24.17) și clozapină ($N=14$, 11.6%). Alte antipsihotice administrate au fost risperidona, amisulpridul, quetiapina și aripiprazolul.

Analiza statistică a performanțelor cognitive realizate de către pacienții cu schizofrenie în funcție de tipul de antipsihotic folosit a arătat că au existat diferențe semnificative între antipsihotice pentru testele: HVLTR-R (învățarea verbală), BVMT-R (învățarea vizuală) și FLUENCE (fluența verbală). În cazul HVLTR-R, pacienții tratați cu aripiprazol au avut cele mai mari scoruri (27.11), iar cei tratați cu clozapină cele mai mici (20.79). Pentru testul BVMT-R cele mai bune rezultate le-au obținut cei tratați cu aripiprazol (20.78), iar cele mai mici cei tratați cu clozapină (13.64). Evaluarea FLUENCE a relevat diferențe mari între pacienții care au primit quetiapină (19.29) față de cei tratați cu amisulprid (14.64).

CONCLUZII

1. Pacienții cu schizofrenie și ideeație delirantă de persecuție prezintă deficite cognitive în toate domeniile investigate.
2. Performanțele cognitive ale pacienților cu schizofrenie și ideeație delirantă de persecuție sunt semnificativ mai scăzute comparativ cu populația sănătoasă în special la cei cu nivele ridicate de îngrijorare.
3. Performanțele cognitive ale pacienților cu schizofrenie, ideeație delirantă de persecuție și nivele crescute de îngrijorare sunt semnificativ mai scăzute comparativ cu ale pacienților cu schizofrenie, ideeație delirantă de persecuție și nivele reduse de îngrijorare.
4. Viteza de procesare, raționamentul și rezolvarea problemelor prezintă diferențe la pacienții cu schizofrenie și ideeație delirantă de persecuție în funcție de tratamentul antipsihotic administrat.
5. Ameliorarea și menținerea capacității cognitive trebuie să fie obiective terapeutice prioritare în schizofrenie.

STUDIUL 3. MODELUL COGNITIV AL STRESULUI ÎN GENEZA IDEĂȚIEI DELIRANTE DE PERSECUȚIE

IPOTEZA DE LUCRU

Am intenționat în acest studiu să analizăm evoluția ideeației delirante de persecuție (menținerea sau agravarea) la pacienții cu schizofrenie, precum și nivelul de îngrijorare și performanța cognitivă a acestora atunci când au fost supuși unui factor de stres (zgomot).

Ipoteza de lucru a pornit de la ideea existenței unor diferențe în privința performanțelor cognitive, a nivelului de îngrijorare și a severității ideeației delirante de persecuție la pacienții cu schizofrenie după aplicarea unui factor de stres față de starea lor anterioară. Am presupus că stresul determină creșterea nivelului de îngrijorare la cei care inițial aveau valori scăzute pe scala PSWQ, și ar putea avea un impact major asupra ideeației delirante de persecuție în sensul agravării acesteia, ca și asupra performanțelor cognitive.

MATERIAL ȘI METODĂ

Din totalul celor 120 de pacienți cu schizofrenie eligibili, după evaluarea nivelului de îngrijorare cu ajutorul chestionarului PSWQ, au fost selectați pentru studiu acei bolnavi care au prezentat valori reduse ale îngrijorării (<39), constituindu-se astfel lotul de studiu alcătuit din 46 de pacienți. Am selectat doar pacienții cu nivele reduse de îngrijorare pentru a evalua impactul pe care aplicarea unui factor de stres îl va avea asupra îngrijorării și consecutiv asupra ideeației delirante de persecuție și a cogniției.

Au fost analizate datele demografice (sexul, vârsta și durata studiilor) date legate de afecțiunea psihică (vârsta de debut a bolii, durata bolii, numărul anterior de internări), precum și severitatea ideeației delirante de persecuție, prezența îngrijorării, afectarea performanțelor cognitive.

Rezultatele obținute au fost comparate cu cele ale unui lot de control alcătuit din 50 de subiecți sănătoși atât din punct de vedere psihiatric, cât și somatic, care la evaluarea inițială au avut nivele mici de îngrijorare (PSWQ<39).

Studiul a presupus două sesiuni de evaluare a subiecților în cadrul vizitelor V1 și V2. Inițial, la prima determinare (V1) ambele loturi au fost evaluate în privința percepției nivelului de stres cu ajutorul scalei PSS, au efectuat testele din bateria MATRICS, iar lotul de studiu a fost evaluat pentru ideeația delirantă de persecuție cu scalele PSYRATS-D și PANSS.

La 24 de ore după prima evaluare, toți subiecții din studiu au fost supuși timp de 10 minute unui factor stresant pe care l-a constituit zgomotul de intensitate 75 dB furnizat de un CD player, zgomot pe care l-au perceput în căști. După cele 10 minute de zgomot intens, ambele loturi au fost evaluate (V2) pentru nivelul de stres cu PSS, au efectuat testele din bacteria MATRICS și au completat chestionarul PSWQ. Bolnavii din lotul de studiu au fost investigați cu scalele PANSS și PSYRATS-D pentru evaluarea ideeației delirante de persecuție.

REZULTATE

În studiu au fost incluși 46 de pacienți cu schizofrenie, 28 de femei cu vârsta medie 36.65 ani (DS=8.34) și 18 bărbați cu vârsta medie 37.45 ani (DS=9.11). Nu au existat diferențe semnificative statistic între femei și bărbați în privința duratei studiilor (p=0.56), duratei bolii (p=0.23), vârstei de debut (p=0.65).

Lotul martor a inclus 50 de subiecți, cu vârsta medie 35.10 ani (DS=8.45), cu 29 femei având vârsta medie 36.33 ani (DS=7.23) și 21 de bărbați cu vârsta medie 33.78 ani (DS=9.26).

Bolnavii cu schizofrenie au avut în medie un număr de 5.6 internări anterioare (DS=4.3). Media studiilor a fost de 10.12 ani (DS=5.23). Între lotul de pacienți cu schizofrenie și cel de control au existat diferențe ne semnificative în privința studiilor (10.12 față de 12.34, p=0.17), dar semnificative în privința nivelului de îngrijorare la evaluarea inițială (36.25 față de 31.25, p=0.05).

La vizita inițială (V1) atât pacienții din lotul de studiu cât și subiecții din lotul martor au completat scala de evaluare a stresului PSS. Pacienții cu schizofrenie au avut un nivel general de stres mai mare decât lotul martor (24.96 față de 16.6, p=0.05). Este de remarcat faptul că la itemii: 2 („În ultima lună cât de des s-a întâmplat să vă simțiți incapabil(ă) să controlați lucrurile importante din viața dumneavoastră?”), 3 („În ultima lună cât de des v-ați simțit stresat(ă)?”) și 7 („În ultima lună cât de des ați fost capabil(ă) să vă controlați furia?”), rezultatele obținute de lotul cu schizofrenie au fost semnificativ mai mari față de lotul control (p=0.05).

La vizita următoare (V2) după ce au fost supuși timp de 10 minute unui factor stresant pe care l-a constituit zgomotul de intensitate 75 dB, subiecții au fost reevaluați. Nivelul de stres a fost mai mare față de evaluarea inițială, atât pentru lotul cu schizofrenie (29.46 față de 24.96, $p=0.05$) cât și pentru lotul martor (18.4 față de 16.6, $p=0.56$).

După aplicarea unui stresor reprezentat de zgomotul cu intensitatea de 75 dB, au existat modificări semnificative ale valorii îngrijorării, atât pentru femei cât și pentru bărbați în lotul cu schizofrenie, 44.50 față de 37.60 pentru femei ($p=0.05$) și 43.75 față de 34.90 pentru bărbați ($p=0.05$).

În cazul lotului martor, nivelul de îngrijorare a crescut dar fără a atinge semnificație statistică (34.32 față de 31.25, $p=0.15$), atât pentru femei cât și pentru bărbați.

După aplicarea unui factor stresant, în rândul pacienților cu schizofrenie, pe lângă creșterea nivelului de îngrijorare am constatat și creșterea intensității ideatiei delirante pe scalele PSYRATS și PANSS. Astfel, valorile medii au crescut de la 21.9 la 25.55, $p=0.05$ pentru PSYRATS-D, respectiv 90.13 față de 88.82, $p=0.27$ pentru PANSS.

Rezultatele au arătat că după aplicarea unui stimul stresant, pacienții cu schizofrenie au avut pe lângă creșterea scorurilor pentru PSWQ și PSYRATS-D și afectarea performanțelor cognitive. S-au obținut rezultate semnificative statistic pentru memoria de lucru evaluată cu LNS (9.06 față de 12.33, $p=0.05$) și pentru raționament și rezolvarea de probleme evaluate cu NAB (8.48 față de 5.25, $p=0.05$).

Așa după cum era de așteptat, aplicarea unui factor de stres a avut ca rezultat obținerea unor rezultate inferioare la testele cognitive și în cazul lotului martor. Scorul obținut la evaluarea de la vizita V2 după stres nu a avut însă semnificație statistică pentru niciun item al bateriei MATRICS.

CONCLUZII

1. Stresul determină creșterea îngrijorării la pacienții cu schizofrenie și ideatie delirantă de persecuție.
2. Nivelul de îngrijorare crescut consecutiv expunerii la un factor de stres (zgomotul) se corelează semnificativ cu creșterea severității ideatiei delirante la pacienții cu schizofrenie.
3. Performanțele cognitive sunt afectate la pacienții cu schizofrenie și ideatie delirantă de persecuție și nivele ridicate de îngrijorare atât în condiții bazale, dar mai ales după expunerea la un factor de stres (zgomotul puternic).
4. Stresul determină afectarea semnificativă a memoriei de lucru și a raționamentului și rezolvării de probleme la pacienții cu schizofrenie și ideatie delirantă de persecuție.

STUDIUL 4. EFECTUL REDUCERII ÎNGRIJORĂRII ASUPRA IDEAȚIEI DELIRANTE DE PERSECUȚIE LA PACIENȚII CU SCHIZOFRENIE

IPOTEZA DE LUCRU

Acest studiu a avut ca obiectiv investigarea modului în care intervențiile ce vizează reducerea îngrijorării au ca rezultat și reducerea severității ideatiei delirante de persecuție la pacienții cu schizofrenie.

Pornind de la aceasta premiză, ipoteza formulată de noi a fost că asocierea unei intervenții de reducere a îngrijorării la tratamentul antipsihotic va diminua mai mult intensitatea ideatiei delirante de persecuție comparativ cu tratamentul obișnuit antipsihotic, sedativ, anxiolitic și stabilizator de dispoziție.

MATERIAL SI METODĂ

După evaluarea nivelului de îngrijorare cu ajutorul chestionarului PSWQ la cei 120 de pacienți cu schizofrenie eligibili, au fost selectați acei bolnavi care au prezentat valori ale îngrijorării semnificative clinic pe chestionarul PSWQ (>45), aceștia fiind în număr de 65. Dintre acestia, doar 60 de pacienți au agreeat participarea și au semnat consimțământul informat, constituind astfel lotul de studiu.

Au fost analizate datele demografice (sexul, vârsta și durata studiilor) date legate de afecțiunea psihiatrică (vârsta de debut a bolii, durata bolii, numărul anterior de episoade), prezența îngrijorării, severitatea ideății delirante de persecuție și date legate de tratament.

Cei 60 de pacienți cu nivel de îngrijorare peste 45 au fost împărțiți în două grupuri (grupul A și grupul B) după randomizare, care s-a făcut 1:1 cu ajutorul unei serii de numere aleatorii. Grupul A a fost alcătuit din 30 de pacienți și a urmat 3 ședințe de terapie cognitiv-comportamentală ce vizează reducerea îngrijorării, alături de tratamentul antipsihotic obișnuit, iar grupul B, alcătuit tot din 30 pacienți, a primit numai tratament antipsihotic.

TRATAMENTUL ADMINISTRAT PE PERIOADA STUDIULUI

Participanții din grupul A au efectuat 3 ședințe de CBT pe durata spitalizării (la vizita inițială, la 7 zile și la 14 zile) fiind folosite tehnicile cunoscute de reducere a îngrijorării. Terapia a fost efectuată în cadrul spitalului de către doi psihologi clinicieni acreditați în administrarea acestui tip de psihoterapie. Pe lângă tratamentul psihoterapeutic ei au primit tratament antipsihotic și adjuvant conform prescripției recomandate de medicul psihiatru curant.

Participanții din grupul B au urmat doar tratamentul antipsihotic și adjuvant prescris de către medicul curant din cadrul spitalului.

INSTRUMENTE DE EVALUARE

Studiul a presupus trei sesiuni de evaluare a subiecților (V1, V2, V3). Inițial, la prima vizită (V1) toți pacienții din cele două grupuri au fost evaluați din punct de vedere al nivelului de îngrijorare cu ajutorul chestionarului PSWQ, sub aspectul psihopatologiei cu ajutorul scalei PANSS și al ideății delirante de persecuție cu scala PSYRATS-D. La determinările ulterioare care au avut loc la 7 zile (V2), respectiv la 14 zile (V3) s-au aplicat aceleași instrumente de evaluare și anume chestionarul PSWQ pentru investigarea îngrijorării, scala PANSS pentru evaluarea psihopatologiei și scala PSYRATS-D pentru aprecierea ideății delirante de persecuție. Evaluările clinice au fost făcute întotdeauna după ședințele de psihoterapie.

REZULTATE

Din cei 60 de pacienți incluși în studiu, 38 au fost femei (63.3%) și 22 au fost bărbați (36.7%) cu vârsta medie de 36.34 ani (DS=6.45).

În grupul A au intrat 20 de femei cu vârsta medie de 35.47 ani (SD=6.33) și 10 bărbați cu vârsta medie 37.02 (SD=6.23). Durata medie a bolii a fost în grupul A de 12.56 ani (SD=11.25) și față de cea a pacienților din grupul B (12.56 față de 15.76, p=0.08) nu a fost semnificativă statistic. Vârsta medie de debut a bolii a fost de 23.11 ani pentru pacienții din grupul A față de 21.47 ani pentru cei din grupul B (p=0.19). Durata medie a studiilor în grupul A a fost aproximativ egală cu cea a grupului B (11.14 față de 11.33, p=0.45).

Toți cei 60 de pacienți au primit tratament antipsihotic. Majoritatea au primit olanzapină (N=18, 30%) și haloperidol (N=17, 28.33%). Celelalte antipsihotice utilizate au fost clozapina (N=5, 8.33%), risperidona (N=3, 5%), quetiapina (N=5, 8.33%), aripiprazolul (N=6, 10%) și amisulpridul (N=6, 10%).

În cadrul grupului A care a efectuat 3 ședințe de terapie cognitiv-comportamentală s-a obținut o scădere medie a îngrijorării pe PSWQ cu 3.9 puncte între prima și a 2 a ședință (49.32 față de 53.22) și cu 10.10 puncte între prima și a 3 a ședință (43.12 față de 53.22, p=0.05). În cadrul grupului B scăderea între prima vizită și cea de-a treia vizită a fost mai mică (49.42 față de 54.65, p=0.8). În același timp, valorile PSWQ la 14 zile au fost semnificativ mai mici între cele două grupuri (43.12 față de 49.42, p=0.05).

În ceea ce privește nivelul ideății delirante de persecuție la pacienți după aplicarea terapiei cognitiv-comportamentale în grupul A a existat o scădere medie de 7.44 puncte (21.54 față de 14.10, p=0.05) între prima vizită (V1) și cea de-a treia (V3). Scăderea a fost semnificativă față de cea din grupul B care a primit numai tratament farmacologic (14.10 față de 19.45, p=0.05).

Evaluarea ideății delirante pe scala PSYRATS-D a arătat că în grupul A scorurile obținute la o serie de itemi precum „valoarea distresului”, „intensitatea distresului” și „afectarea vieții cauzată de ideile

delirante” au fost semnificativ mai mici după 3 ședințe de terapie cognitiv-comportamentală asociată tratamentului antipsihotic.

La analiza ANOVA, scăderea îngrijorării în grupul A s-a corelat cu tratamentul cu aripiprazol (PSWQ=39.88, DS=6.11, p=0.05) atunci când s-a ales ca variabilă de grupare „Grup A” iar ca variabile categoriale tipul de antipsihotic. O scădere mai redusă a îngrijorării se corelează cu tratamentul cu haloperidol (PSWQ=44.95, DS=6.23, p=0.12).

În grupul B care nu a beneficiat de terapie cognitiv-comportamentală nu au existat diferențe semnificative între tipurile de antipsihotice folosite, reducerea globală a PSWQ și PSYRATS-D fiind mai mică decât în grupul A.

CONCLUZII

1. Terapia cognitiv-comportamentală aplicată pacienților cu schizofrenie și nivele semnificative clinic ale îngrijorării determină reducerea îngrijorării la acești bolnavi.

2. Intervenția asupra îngrijorării prin terapie cognitiv-comportamentală asociată tratamentului antipsihotic obișnuit a avut ca rezultat scăderea globală a severității ideilor delirante de persecuție.

3. Valoarea și intensitatea distresului, precum și afectarea vieții cauzată de ideile delirante au fost semnificativ mai mici la pacienții care au primit tratament antipsihotic asociat cu terapie cognitiv-comportamentală.

4. Rezultatele cele mai bune le-au avut pacienții care au urmat tratament combinat aripiprazol-CBT.

ORIGINALITATEA TEZEI

Cercetarea de față prezintă câteva caracteristici care îi conferă un real caracter de originalitate.

Pentru prima dată în România studiul de față evaluează pe un eșantion reprezentativ sub aspectul numărului, vârstei, sexului, modelul îngrijorării și al factorilor de stres (zgomotul) în apariția ideii delirante de persecuție la pacienții cu schizofrenie internați pentru episoade acute de boală.

Nu există date relevante la nivel național în privința studierii modelelor cognitive ale îngrijorării și ale stresului în apariția și menținerea ideii delirante de persecuție. Ne-am propus astfel să verificăm aceste modele cognitive și să elaborăm strategii de tratament diferențiat, în funcție de particularitățile clinico-evolutive ale schizofreniei cu idei delirante de persecuție și nivele ridicate de îngrijorare sau stres.

Evaluarea îngrijorării ca factor implicat în psihoză, în corelație cu tratamentul antipsihotic și cognitiv-comportamental, a adus informații relevante pentru prima dată în țară referitoare la evoluția pacienților cu schizofrenie. Sunt de remarcat și primele rezultate obținute la evaluarea cognitivă a pacienților cu schizofrenie în funcție de nivelul de îngrijorare.

Un alt element de noutate este prezentarea factorilor de stres ca element de amplificare a îngrijorării și implicat în delirul de persecuție la pacienții cu schizofrenie.

În final, este de menționat implicarea autorului care a avut o contribuție semnificativă la introducerea în practica într-un spital din România a două instrumente de evaluare, PSWQ și PSYRATS, care s-au dovedit utile în măsurarea intensității îngrijorării și a ideii delirante de persecuție.

"IULIU HAȚIEGANU" UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY CLUJ-NAPOCA

SUMMARY OF DOCTORAL THESIS

Cognitive models involved in genesis of persecutory delusions

PhD Student **Andreea Teodorescu**

PhD Scientific Coordinator **Prof. dr. Liana Fodoreanu**

TABLE OF CONTENT

| | |
|--|----|
| INTRODUCTION | 15 |
| CURRENT STATE OF KNOWLEDGE | |
| 1. THOUGHT | 19 |
| 1.1 Conceptual boundaries | 19 |
| 1.2 Thinking components and activities | 19 |
| 2. THOUGHTS DISORDERS | 21 |
| 2.1. Background | 21 |
| 2.2 Delusion | 21 |
| 2.2.1 Definition of delusion | 21 |
| 2.2.2 Classification | 22 |
| 2.3 Persecutory delusion | 23 |
| 2.3.1 Definition of persecutory delusion | 23 |
| 2.3.2 Epidemiology of persecutory delusion | 24 |
| 2.3.3. Content of persecutory delusion | 24 |
| 3. PREDICTORS OF PERSECUTORY DELUSION | 25 |
| 3.1 Stress and psychosocial factors associated with persecutory delusion | 25 |
| 3.2 Thought deficits associated with persecutory delusion | 26 |
| 3.2.1 Attributional style | 27 |
| 3.2.2 Jumping To Conclusions | 28 |
| 3.2.3 Theory of mind | 29 |
| 3.3 Affective processes and persecutory delusion | 30 |
| 3.3.1 Worry concept | 30 |
| 3.3.2 Cognitive theories of worry | 31 |
| 3.3.3 Correlations between affective processes and phenomenology persecutory delusions | 32 |
| 3.4 Cognitive aspects in schizophrenia | 34 |
| 4. MODELS OF FORMATION AND MAINTENANCE OF PERSECUTION DELUSIONS | 37 |
| 5. COGNITIVE-BEHAVIORAL THERAPY | 41 |
| PERSONAL CONTRIBUTION | |
| 1. WORKING HYPOTHESIS | 45 |
| 2. GENERAL METHODOLOGY | 47 |
| 2.1 Selection and features of study population | 47 |
| 2.2 Inclusion and exclusion criteria | 48 |
| 2.3 Informed consent | 49 |
| 2.4 Investigation tools | 49 |
| 2.4.1 Evaluation of persecutory delusion | 49 |
| 2.4.2 Evaluation of worry | 54 |
| 2.4.3 Evaluation of cognition | 55 |
| 2.4.4 Stress evaluation | 57 |
| 2.5 Statistics | 58 |
| 3. 1st STUDY. ASSESSMENT OF WORRY IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA AND PERSECUTORY DELUSIONS | 59 |

| | |
|---|-----------|
| 3.1 Introduction | 59 |
| 3.2 Working hypothesis | 59 |
| 3.3 Methods | 60 |
| 3.3.1 Selection and features of study population | 60 |
| 3.3.2 Statistics | 61 |
| 3.4 Results | 61 |
| 3.4.1 Demographics and clinical features | 61 |
| 3.4.2 Treatment data | 63 |
| 3.4.3 Comparison with controls | 64 |
| 3.5 Discussion | 65 |
| 3.6 Conclusions | 67 |
| 4. 2nd STUDY. EVALUATION OF COGNITION IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA AND PERSECUTORY DELUSIONS | 69 |
| 4.1 Introduction | 69 |
| 4.2 Working hypothesis | 69 |
| 4.3 Methods | 70 |
| 4.3.1 Selection and features of study population | 70 |
| 4.3.2 Statistics | 70 |
| 4.3 Results | 71 |
| 4.3.1 Schizophrenia group | 71 |
| 4.3.2 PSWQ in schizophrenia group | 72 |
| 4.3.3 Control group | 72 |
| 4.3.4 Schizophrenia vs. control | 73 |
| 4.3.5 Antipsychotic treatment | 73 |
| 4.5 Discussion | 75 |
| 4.6 Conclusions | 77 |
| 5. 3rd STUDY. COGNITIVE MODEL OF STRESS IN GENESIS OF PERSECUTORY DELUSIONS | 79 |
| 5.1 Introduction | 79 |
| 5.2 Working hypothesis | 79 |
| 5.3. Methods | 80 |
| 5.3.1 Selection and features of study population | 80 |
| 5.3.2 Statistics | 81 |
| 5.4 Results | 81 |
| 5.4.1 Demographics | 81 |
| 5.4. Evaluation of stress level | 82 |
| 5.4.3 Evaluation of worry | 83 |
| 5.4.4 Evaluation of persecutory delusions | 83 |
| 5.4.3 Cognitive evaluation with MATRICS | 84 |
| 5.5 Discussion | 85 |
| 5.6 Conclusions | 86 |
| 6. 4th STUDY. THE EFFECT OF REDUCTION WORRY ON PERSECUTORY DELUSIONS IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA | 87 |
| 6.1 Introduction | 87 |
| 6.2 Working hypothesis | 87 |

| | |
|---|------------|
| 6.3 Methods | 87 |
| 6.3.1. Selection and features of study population | 87 |
| 6.3.2. Treatment during study period | 88 |
| 6.3.3 Investigation tools | 88 |
| 6.3.4 Statistics | 89 |
| 6.4 Results | 89 |
| 6.4.1. Demographics and clinical features | 89 |
| 6.4.2 Treatment data | 90 |
| 6.4.3 Evaluation of worry | 90 |
| 6.4.4 Evaluation of persecutory delusions | 90 |
| 6.4.5 Worry-persecutory delusions correlations | 91 |
| 6.5 Discussion | 92 |
| 6.6 Conclusions | 93 |
| 7. GENERAL DISCUSSION | 95 |
| 8. GENERAL CONCLUSIONS | 99 |
| 9. ORIGINALITY OF THESIS | 101 |
| REFERENCES | 103 |
| APENDIX | 115 |

Key words: schizophrenia, persecutory delusion, worry, cognition.

INTRODUCTION

Interest in the study of persecutory delusion increased in the past twenty years and generated a knowledge base which has improved the medical and the psychological treatment. A major outcome of the research effort was to provide models for developing and maintaining this type of delusion.

Overall, psychological research has focused on cognitive processes such as reasoning and perception, on the implications of negative emotional state, on worry and on isolation of the individual by society.

Of the many types of delusions, in this paper we focused on persecutory delusions that are considered to meet the highest frequency in psychiatric pathology. They are found not only in patients with schizophrenia, delusional disorder, schizoaffective disorder, but also in patients with bipolar disorder and those with major depression. Also, subclinical paranoid thinking is detectable in healthy population.

The formation of persecutory delusions involves interaction between deficits thinking and affective processes. Current cognitive theories give worry a central role in the formation and maintenance of persecutory delusion. This hypothesis is supported by evidence of high levels of worry for many years before developing psychosis during the prodrome and subsequently after psychotic symptoms are emerging.

Knowledge of cognitive roots of persecutory delusion is based on understanding the interaction between psychological and biological parameters of psychosis and highlights a strong argument that the understanding of abnormal thinking has its starting point in normal thought patterns.

LITERATURE

Divided into five chapters, the first part of the thesis deals with theoretical issues related to the process of thinking, thinking psychopathology, predictors of persecutory delusion, models of formation and maintenance of persecution delusions and cognitive behavioral therapy.

PERSONAL CONTRIBUTION

Personal contribution includes four observational and transversal studies. The present research fulfills all the active ethical requirements. Research Ethics Committee of the University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca endorsed conducting research. Informed consent was obtained for each study participant.

GENERAL METHODOLOGY

The first phase of the study was to select participants by a screening of patients with schizophrenia hospitalized in Hospital of Psychiatry and Neurology Brasov between 1 January 2011 and 31 December 2011. During this period, each patient aged between 18 and 45 years and who met the ICD-10 and DSM-IV-TR criteria for schizophrenia were informed of the opportunity to participate in a study to assess persecutory delusion. Of the 345 eligible patients who met diagnostic criteria, 120 wanted to participate the study and signed informed consent. Of this group of patients were established several subgroups within the four studies depending on the hypothesis each study it proposed to investigate.

In the first two studies was the same population, general group which included the 120 eligible patients and a control group of 60 healthy subjects selected from the medical staff and the hospital auxiliary .

In the second study the 120 patients were divided in group A consists of 70 patients with the level of worry > 45 (clinically significant) and group B consisting of 50 patients with level of worry \leq 45.

In the third study from a total of 120 patients we selected 46 patients who had low levels of worry (<39), which was then compared with a control group of 50 healthy subjects. We selected only patients with low levels of worry to assess the impact of a stress factor on worry and consecutively on persecutory delusions and cognition.

In the fourth study from a total of 120 patients were selected 60 patients who experienced clinically significant worry values (> 45) and was later divided in two groups (group A = 30 patients and group B = 30 patients) after randomization, which was made 1: 1 with a series of random numbers. We selected only patients with high levels of worry to compare worry and persecutory delusions under ordinary antipsychotic therapy with those under cognitive-behavioral therapy in association with neuroleptic medication. Inclusion criteria were: age between 18 and 45 years, meeting ICD-10 and DSM-IV criteria for schizophrenia, the desire expressed by informed consent to be evaluated psychiatric and somatic during hospitalization.

We analyzed the following data: socio-demographic data (sex, age, number of years of study), data on mental illness (age of onset of illness, duration of illness, duration of hospitalization) and treatment-related data (type of antipsychotic treatment).

STATISTICAL ANALYSIS

Statistical analysis of data was based on the test t (Student) which supports a hypothesis if the sample observed is not significantly different from the expected, or vice versa, the hypothesis is denied if the difference is significant. Were used analysis of variance (ANOVA), discriminant function analysis and multiple and logic regression method. Additional statistical analyzes included X2 test (chi square) to interpret the relationship between categorical variables. For statistical significance was used as the threshold value of $p < 0.05$. The absence of statistical significance was not ignored, because any clinical improvement can be of practical value.

Study 1. ASSESSMENT OF WORRY IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA AND PERSECUTORY DELUSIONS

WORKING HYPOTHESIS

Our study was based on the hypothesis that the patients with schizophrenia who have persecutory delusions shows high levels of worry. The study aims to investigate the presence of worry and to measure its severity in these patients. Evaluation of persecutory delusions in schizophrenic patients was done using the PANSS scale that measures the severity of psychopathology and PSYRATS-D scale for the assessment of delusions. PSWQ was used to measure the level of worry in both groups.

METHODS

Of the eligible patients who met diagnostic criteria, 120 were willing to participate in the study and signed informed consent (group S).

Exclusion criteria included age under 18 and over 45 years, the presence of neurological disorders, acute somatic disorders, pregnancy or postpartum, drug or alcohol addiction, mental retardation, presence or

occurrence of an event that made it impossible to monitor the patient or the patient's withdrawal of informed consent.

Parameters were: socio-demographic data, data on mental illness, treatment-related data, the presence of worry, severity of persecutory delusions.

The results were compared with those of a control group consisting of 60 psychiatric and somatic healthy subjects selected from the medical and auxiliary staff of the hospital.

RESULTS

The study included 120 patients with schizophrenia, of which 84 women (70%) and 36 males (30%) women with a mean age of 36.07 years (SD 6.53) and 37.12 years (SD 2.98) men.

Duration of education for women was 13.14 years (SD = 2.6), while men had an average of 11.66 years of education (SD = 5.95), the difference being statistically significant between the two sexes ($p = 0.001$).

Age of onset of mental illness was 22.36 years for women compared with 21.23 years for men, being smaller for men by more than 1 year. Regarding this parameter study did not reveal any statistical significance between the two sexes ($p = 0.24$).

Psychotic symptoms had relatively high scores on the PANSS scale, with an average of 88.57 (SD 32.17) for women and 91.66 (SD 37.62) for men. The maximum values recorded were 110 points for men and 99 points for women. Persecutory delusions was assessed using the subscale PSYRATS-D. Averages were 22.13 (SD 10.35) for women and 21.68 (SD 8.46) for men.

Worry measured by PSWQ had an average of 53.34 for women and an average value of 48.77 lower for men, without statistical significance between the two sexes ($p = 0.19$). Between 16-39 which defines mild worry were the 46 patients (38.33%), between 40-59 (moderate worry) were the 58 patients (48.33%) and 60 (severe worry) 16 patients (13.33%). If we appreciated the cut-off point that defines the difference between „ normal " worry and clinically significant as 45, then a total of 70 patients (58.33%) had a clinically significant level of worry.

All 120 patients enrolled in the study were being treated with antipsychotics at the measurement date. Of the patients, 24.17% were receiving typical antipsychotics (haloperidol) and the rest were receiving treatment with atypical antipsychotics (75.83%). Most patients were treated with olanzapine (30.83%), followed by haloperidol (24.17%) and clozapine (11.6%). Average doses used in patients with schizophrenia and persecutory delusions were 6.98 mg / day for haloperidol, 557.14mg / day for quetiapine, 392.85 mg / day for clozapine, 13.37 mg / day for olanzapine, 13.33 mg / day for aripiprazole , 4.3 mg / day of risperidone and 440.9 mg / day for amisulpride.

Duration of hospitalization was higher for patients with PSYRATS-D score > 22, regardless the sex, while being correlated with PANSS scores > 100 ($p < 0.05$).

The lowest level of worry had patients treated with aripiprazole (45.67) and the highest level of worry had those treated with amisulpride (55.01). The results showed statistical significance when they were compared. Thus, for aripiprazole worry (PSWQ = 45.67) was significantly lower compared to haloperidol (PSWQ = 52.28), clozapine (PSWQ = 50.21), risperidone (50.85) and amisulpride (55.01), $p = 0.05$.

The control group consisted of 60 subjects, 33 women (55%) and 27 men (45%) with a mean age of 34.73 years (SD = 7.56). The average age in the two groups was relatively equal (36.35 vs 34.73, $p = 0.18$). There was a significant difference regarding the number of years of study, which was higher for the control group (15.83 vs. 12.70, $p = 0.0001$). Also there was a significant difference in terms of level of worry for patients with schizophrenia, which was higher than the control group (51.98 vs 34.70, $p = 0.0001$).

CONCLUSIONS

1. Results of the study highlight that worry is present at significant clinical levels in the group with schizophrenia compared with the control group.
2. Worry has an important impact on distress associated with persecutory delusions, on delusional conviction and on the severity of delusions of persecution.
3. Psychological processes underlying worry highlighted in people diagnosed with schizophrenia may be different from those present in individuals who have pathological worry but without this diagnosis.
4. From the theoretical perspective, we can say that improving psychotic symptoms consisting of persecutory delusions by an intervention which reduce worry supports this cognitive model.

STUDY NR 2. EVALUATION OF COGNITION IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA AND PERSECUTORY DELUSIONS

WORKING HYPOTHESIS

The aim of our study was to assess cognitive performance in patients with schizophrenia and persecutory delusions.

The working hypothesis was that patients with schizophrenia and persecutory delusions who have elevated levels of worry have more severe cognitive deficits compared with those with lower levels of worry.

METHODS

In the study were included 120 patients with a diagnosis of schizophrenia according to ICD-10 and DSM-IV-TR criteria, aged between 18-45 years. Socio-demographic data included age, sex, duration of education, clinical variables studied were age of onset of illness, duration of illness, duration of hospitalization, presence of worry, severity of persecutory delusions, cognitive deficits and type of antipsychotic treatment used. Treatment was evaluated in terms of type, dose and complementary treatment (benzodiazepines, mood stabilizers, anticholinergics).

We set up a study group consists of the 120 eligible patients who were then divided into group A consisting of 70 patients with the level of worry > 45 and group B consisting of 50 patients with level of worry ≤ 45. The results of all 120 patients with schizophrenia were analyzed in comparison with the control group consisting of 60 healthy subjects recruited from the medical staff of the hospital. Also a comparison was made between patients who had score less than 45 compared to those with a score greater than 45 on PSWQ.

Evaluation of positive and negative symptoms was done using the PANSS scale and persecutory delusions analysis was done using PSYRATS-D scale. Cognitive assessment was performed using the MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB).

RESULTS

Of the 120 patients, 36 were men (30%) with a mean age of 37.12 years (SD 2.98) and 84 were women (70%) with a mean age of 36.07 years (SD 6.53). Assessment of persecutory delusions was made with PSYRATS-D scale which revealed no difference between men and women (22.13 versus 21.68, $p = 0.18$). Worry among patients with schizophrenia was evaluated using PSWQ, which indicated higher levels for women, without statistically significant differences between sexes (48.77 versus 53.34, $p = 0.19$).

There were statistically significant differences between male and female regarding cognitive assessment for BACS-SC ($p = 0.0002$), HVLTR ($p = 0.0003$) and NAB ($p = 0.0001$).

In the group with schizophrenia, 70 patients had levels of worry greater than 45. Of these, 46 were women, mean age 37.15 years ($SD = 5.45$) and 24 men with a mean age of 36.77 years ($SD = 7.88$).

The results of patients with high levels of worry ($PSWQ > 45$) indicate that they had inferior outcomes in cognitive tests, clinically significant, for TMT (94.96 versus 64.86, $p = 0.05$), NAB (6.21 to 10.29, $p = 0.05$), BVMT-R (14.25 versus 18.78, $p = 0.05$) and FLUENCE (13.18 versus 19.21, $p = 0.01$) compared with patients with low levels of concern.

The control group included 27 men (45%) and 33 women (55%) with a mean age of 34.73 years ($SD = 7.56$). In this group there were no statistically significant differences between genders in the assessment of cognition or level of worry.

Cognitive deficit in schizophrenic patients was statistically significant, with lower scores compared with healthy group in all tests.

All patients received antipsychotic treatment during hospitalization. Most of them have been treated with olanzapine ($N = 37$, 30.8%), followed by haloperidol ($N = 29$, 24.17) and clozapine ($N = 14$, 11.6%). Other antipsychotics administered were risperidone, amisulpride, quetiapine and aripiprazole.

Statistical analysis of cognitive performance in patients with schizophrenia depending on the type of antipsychotic use showed that there were significant differences between antipsychotics for these tests: HVLTR (verbal learning), BVMT-R (visual learning) and FLUENCE (verbal fluency). For HVLTR, aripiprazole-treated patients had the highest scores (27.11) and those treated with clozapine lowest (20.79). For BVMT-R best results were obtained in patients receiving aripiprazole (20.78) and the lowest in those treated with clozapine (13.64). FLUENCE evaluation revealed significant differences between patients receiving quetiapine (19.29) compared to those treated with amisulpride (14.64).

CONCLUSIONS

1. Patients with schizophrenia and persecutory delusions have cognitive deficits present in all areas investigated.

2. Cognitive performances of patients with schizophrenia and persecutory delusions, especially those with high levels of worry are significantly lower compared to healthy population.

3. Cognitive performance of patients with schizophrenia, persecutory delusions and increased levels of worry are significantly lower compared with patients with schizophrenia, persecutory delusions and low levels of worry.

4. The processing speed, reasoning and problem solving in patients with schizophrenia and persecutory delusions differ based on antipsychotic treatment administered.

5. Improving and maintaining cognitive ability must be priority therapeutic targets in schizophrenia.

STUDY NR 3. COGNITIVE MODEL OF STRESS IN GENESIS OF PERSECUTORY DELUSIONS

WORKING HYPOTHESIS

We intend in this study to analyze the evolution of persecutory delusions (maintenance or worsening), the level of worry and the cognitive performance in patients with schizophrenia when they were exposed to a stressor (noise). The working hypothesis was based on the idea of the existence of differences in cognitive performance, the level of worry and the severity of persecutory delusions in patients with

schizophrenia after exposure to a stress factor. We assumed that stress increases the level of worry to those who initially had low scores on PSWQ scale, and could have a major impact on persecutory delusions, as well as on cognitive performance.

METHODS

Of the 120 eligible patients with schizophrenia, after assessing the level of worry with PSWQ questionnaire, were selected for the study those patients who experienced low levels of worry (<39), thus forming the study group composed of 46 patients. We selected only patients with low levels of worry to assess the impact that the application of a stress factor will have on worry, persecutory delusions and cognition. Have analyzed demographic data (sex, age and duration of studies) data related to mental illness (age of onset of illness, duration of illness, number of previous hospitalizations), the severity of persecutory delusions, the presence of worry and impaired cognitive performance.

The results obtained were compared with those of a control group consisting of 50 psychiatric and somatic healthy subjects, which at initial assessment had low levels of worry (PSWQ <39).

The study had two evaluation sessions during visits V1 and V2. Initially, at the first determination (V1) both groups were evaluated using PSS, MATRICS battery tests, and the study group was evaluated for persecutory delusions with PSYRATS-D and PANSS scales. At 24 hours after the first evaluation, all subjects in the study were exposed to 10 minutes of a stressful factor that was the noise of intensity 75 dB provided by a CD player, noise perceived in headphones. After the 10 minutes of intense noise, both groups were assessed (V2) for the PSS stress levels, MATRICS tests and completed the questionnaire PSWQ. Patients in the study group were investigated with PANSS and PSYRATS-D scales for assessing persecutory delusions.

RESULTS

The study included 46 patients with schizophrenia, 28 women with a mean age 36.65 years (SD = 8.34) and 18 males with a mean age 37.45 years (SD = 9.11). There were no statistically significant differences between women and men in the duration of the studies ($p = 0.56$), duration of illness ($p = 0.23$), age of onset ($p = 0.65$).

The control group included 50 subjects with a mean age 35.10 years (SD = 8.45), with 29 women with an average age of 36.33 years (SD = 7.23) and 21 men with a mean age of 33.78 years (SD = 9.26).

Patients with schizophrenia had an average number of 5.6 previous hospitalizations (SD = 4.3). Between the group of patients with schizophrenia and control group were no significant differences in terms of education (10.12 versus 12.34, $p = 0.17$), but were significant levels of worry at the initial assessment (36.25 versus 31.25, $p = 0.05$).

At the initial visit (V1) patients in the study group and the control group subjects completed the PSS. Patients with schizophrenia had a higher general level of stress than the control group (24.96 versus 16.6, $p = 0.05$). It is noteworthy that the items: 2 („In the last month how often did you feel unable (a) to control the important things in your life? "), 3 („In the last month how often have You felt stressed (A)? ") and 7 („In the last month how often have you been able (a) to control your anger? "), the results of the group with schizophrenia were significantly higher than the control group ($p = 0.05$).

At the next visit (V2) after being exposed to 10 minutes of a stressful factor the subjects were re-evaluated. The stress level was greater for both the group with schizophrenia (29.46 versus 24.96, $p = 0.05$) and for the control group (18.4 versus 16.6, $p = 0.56$). After applying a stressor represented by 75 dB noise intensity, there were significant changes in level of worry, both women and men in the group with schizophrenia, 44.50 to 37.60 for women ($p = 0.05$) and 43.75 to 34.90 for men ($p = 0.05$). In the control

group, the level of worry increased but without reaching statistical significance (34.32 toward 31.25, $p = 0.15$), both women and men.

After applying a stress factor, in patients with schizophrenia, besides raising the level of worry also increased the intensity of persecutory delusions on both PSYRATS and PANSS scales. The mean values increased from 21.9 to 25.55, $p = 0.05$ for PSYRATS-D, 90.13 to 88.82, respectively, $p = 0.27$ for the PANSS.

The results showed that, after application of a stressful stimulus, schizophrenic patients had higher scores on PSWQ and PSYRATS-D and impaired cognitive performance. There were statistically significant results for working memory evaluated with LNS (9.06 to 12.33, $p = 0.05$) and for reasoning and problem solving assessed with NAB (8.48 versus 5.25, $p = 0.05$).

As expected, after the application of a stressor the results on cognitive tests in the control group were also inferior. Scores obtained at visit V2, after stress had no statistical significance for any item of MATRICS battery.

CONCLUSIONS

1. Stress increases worry in patients with schizophrenia and persecutory delusions.
2. The level of worry increased following exposure to a stressor (noise) is correlated with increasing severity of persecutory delusions in patients with schizophrenia.
3. Cognitive performance are affected in patients with schizophrenia and persecutory delusions and high levels of worry both in basal conditions, but especially after exposure to a stressor (loud noise).
4. Stress causes significant impairment of working memory and reasoning and problem solving in patients with schizophrenia and persecutory delusions.

STUDY NR 4. THE EFFECT OF REDUCTION WORRY UPON PERSECUTORY DELUSIONS IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

WORKING HYPOTHESIS

This study aimed to investigate how interventions aimed to reduce worry can reduce the severity of persecutory delusions in patients with schizophrenia.

Starting from this premise, we hypothesis was that the combination of a worry interventions with antipsychotic treatment will decrease more the intensity of persecutory delusions compared with usual treatment antipsychotic, sedative, anxiolytic and mood stabilizer.

METHODS

After assessing the level of worry with PSWQ to the 120 eligible patients with schizophrenia, were selected those patients who experienced clinically significant worry values (>45), who were 65 patients. Of these, only 60 patients agreed to participate and signed the informed consent, thus constituting the study group.

We have analyzed demographic data (sex, age and duration of studies) data on psychiatric disorder (age of onset of illness, duration of illness, number of previous episodes), presence of worry, the severity of persecutory delusions and treatment-related data.

The 60 patients with the level of concern over 45 were divided into two groups (group A and group B) after randomization, which was made 1: 1 with a series of random numbers. Group A consisted of 30 patients followed three sessions of cognitive behavioral therapy aimed at reducing concerns, along with

ordinary antipsychotic treatment, and group B consisted also of 30 patients received only antipsychotic treatment.

The participants from group A conducted three CBT sessions during hospitalization (at baseline, 7 days and 14 days). Therapy was carried out in the hospital by two clinical psychologists accredited in administering this type of psychotherapy. Besides psychotherapeutic treatment they received antipsychotic and adjuvant therapy as recommended by the treating psychiatrist. Participants in group B received only the antipsychotic and adjuvant treatment prescribed by their physician in the hospital.

ASSESSMENT TOOLS

The study involved three assessment sessions (V1, V2, V3). Initially, at the first visit (V1) all patients in both groups were evaluated in terms of the level of worry with PSWQ questionnaire, in terms of psychopathology using the PANSS scale and persecutory delusions with PSYRATS-D. In subsequent measurements occurred at 7 days (V2) and 14 days (V3) were applied the same assessment tools. Clinical assessments were made always after psychotherapy sessions.

RESULTS

Of the 60 enrolled patients, 38 were women (63.3%) and 22 were men (36.7%) with a mean age of 36.34 years (SD = 6.45). In group A were 20 women with a mean age of 35.47 years (SD = 6.33) and 10 men with an average age of 37.02 (SD = 6.23). The mean duration of disease in group A was 12.56 years (SD = 11.25) and toward of patients in group B (12.56 versus 15.76, $p = 0.08$) was not statistically significant. The average age of onset of illness was 23.11 years for patients in group A versus 21.47 years for those in group B ($p = 0.19$). The average duration of the studies in the group A was about equal to that of group B (11.14 to 11.33; $p = 0.45$).

All 60 patients receiving antipsychotic treatment. The majority received olanzapine (N = 18, 30%), and haloperidol (n = 17, 28.33%). Other antipsychotic used were clozapine (N = 5, 8.33%), risperidone (N = 3, 5%), quetiapine (N = 5, 8.33%), aripiprazole (N = 6, 10%), Amisulpride (N = 6, 10%).

In the group A that received 3 sessions of cognitive behavioral therapy was obtained a mean decrease of worry with 3.9 points on PSWQ between the first and the 2nd visit (49.32 to 53.22) and 10.10 points between the first and the 3rd visit (43.12 versus 53.22, $p = 0.05$). In group B decreased of worry between the first visit and third visit was lower (49.42 versus 54.65, $p = 0.8$). At the same time, the PSWQ values to 14 days were significantly smaller between the two groups (43.12 versus 49.42, $p = 0.05$).

Regarding the persecutory delusions after application of cognitive-behavioral therapy in group A there was a mean decrease of 7.44 points (21.54 to 14.10, $p = 0.05$) between the first visit (V1) and the third (V3). The result was significantly decreased compared to that in group B which received only the pharmacological treatment (14.10 versus 19.45, $p = 0.05$).

Assessment of persecutory delusions with PSYRATS-D scale showed that in group A scores to a number of items such as „distress value “, „intensity of distress"and„ damage of life caused by the delusions" were significantly lower after 3 sessions of cognitive-behavioral in combination with antipsychotic treatment.

In ANOVA analysis , decrease of worry in group A correlated with treatment with aripiprazole (PSWQ = 39.88, SD = 6.11, $p = 0.05$) when it was chosen as the grouping variable „group A " and as a categorical variable type of antipsychotic. A smaller decrease of worry correlates with treatment with haloperidol (PSWQ = 44.95, SD = 6.23, $p = 0.12$).

In group B who did not received cognitive behavioral therapy there were no significant differences between types of antipsychotic used, the overall reduction of scores on PSWQ and PSYRATS-D was lower than in group A.

CONCLUSIONS

1. Cognitive-behavioral therapy applied to patients with schizophrenia and clinically significant levels of worry reduces worry in these patients.
2. Intervention on worry with cognitive behavioral therapy associated with ordinary antipsychotic treatment resulted in overall decreased of severity of persecutory delusions.
3. The amount and intensity of distress and damage of life caused by the delusions were significantly lower in patients receiving antipsychotic treatment associated with cognitive behavioral therapy.
4. The best results have had patients receiving aripiprazole-CBT combination therapy.

ORIGINALITY OF THESIS

This research has several features which gives a real character of originality.

For the first time in Romania present study evaluates on a representative sample in terms of number, sex, the cognitive model of worry and the model of stress (noise) in the emergence of persecutory delusions in schizophrenic patients hospitalized for acute episodes of illness.

There is no relevant national study on cognitive models of worry and stress in the onset and maintenance of persecutory delusions. We decided to check these cognitive models and to develop treatment strategies, depending on the particular clinical course of schizophrenia with persecutory delusions and high levels of anxiety or stress.

Evaluation of worry as a factor involved in psychosis, in conjunction with antipsychotic treatment and cognitive-behavioral brought for the first time in the country relevant information on the evolution of patients with schizophrenia. There were noticed the first results in cognitive assessment of patients with schizophrenia depending on the level of worry.

Another novelty is the presentation of the stressor as an element of amplification of worry and thus of amplification of the persecutory delusions in patients with schizophrenia.

Finally, it is noted the author's involvement who had a significant contribution to the introduction into practice in a hospital in Romania of two assessment tools, PSWQ and PSYRATS, which proved useful in measuring the intensity of worry and persecutory delusions.