
REZUMAT TEZĂ DE DOCTORAT

Simptomele negative în schizofrenie: aspecte clinico- evolutive

Doctorand **Octavia Oana Căpățînă**

Conducător de doctorat Prof. dr. **Ioana Valentina Micluția**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

INTRODUCERE	11
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	13
1. Definirea conceptului de simptome negative în schizofrenie	15
1.1. Perspectiva istorică	15
1.2. Încadrarea nosografică a simptomelor negative	16
1.3. Perspectiva actuală	18
2. Instrumente de evaluare ale simptomelor negative în schizofrenie	25
3. Substratul neurobiologic și tratamentul simptomelor negative în schizofrenie	31
3.1. Schizofrenia tip deficit versus schizofrenia tip non-deficit	31
3.2. Simptomele negative persistente	32
3.3. Domeniile simptomelor negative	33
4. Conceptul de calitatea vieții în schizofrenie	37
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	39
1. Ipoteza de lucru/obiective	41
2. Metodologie generală	43
2.1. Selecția și descrierea populației de studiu	43
2.2. Instrumente de evaluare	44
2.3. Analiza statistică	49
3. Studiul 1 – Domeniile simptomelor negative la pacienții diagnosticați cu schizofrenie	51
3.1. Introducere	51
3.2. Ipoteza de lucru	51
3.3. Material și metodă	52
3.4. Rezultate	52
3.5. Discuții	67
3.6. Concluzii	70
4. Studiul 2 – Simptomele negative în schizofrenie: un domeniu distinct al psihopatologiei	71

4.1. Introducere	71
4.2. Ipoteza de lucru	72
4.3. Material și metodă	72
4.4. Rezultate	73
4.5. Discuții	76
4.6. Concluzii	78
5. Studiul 3 – Factori de predicție pentru calitatea vieții la pacienții diagnosticați cu schizofrenie	79
5.1. Introducere	79
5.2. Ipoteza de lucru	80
5.3. Material și metodă	81
5.4. Rezultate	81
5.5. Discuții	88
5.6. Concluzii	90
6. Studiul 4 – Evaluarea longitudinală a simptomelor negative la pacienții diagnosticați cu schizofrenie	91
6.1. Introducere	91
6.2. Ipoteza de lucru	92
6.3. Material și metodă	92
6.4. Rezultate	93
6.5. Discuții	103
6.6. Concluzii	106
7. Concluzii generale	107
8. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	109
REFERINȚE	111

Cuvinte cheie: diminuarea expresivității, avoliție/apatie, calitatea vieții

INTRODUCERE

Simptomele negative au fost recunoscute ca fiind o trăsătură fundamentală a schizofreniei de la primele descrieri ale bolii. Aceste simptome sunt asociate cu o funcționare deficitară și cu o calitate precară a vieții și s-a sugerat că ar avea un impact mai mare asupra funcționalității decât celelalte categorii de simptome. În contrast cu simptomele pozitive, care sunt controlate de tratamentele actuale, simptomele negative nu beneficiază în prezent de tratamente eficiente.

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

În lucrarea de față am sumarizat evoluția conceptului de simptome negative din punct de vedere fenomenologic, al bazelor neurobiologice și al evaluării acestei categorii de simptome.

Prevalența simptomelor negative în rândul pacienților diagnosticați cu schizofrenie a fost estimată între 35% și 60%. Această variație poate fi explicată de diferitele criterii folosite pentru evaluarea simptomelor negative. Prevalența crescută, impactul asupra funcționalității și costurile crescute prin solicitarea de internări frecvente, prin pierderea capacității de a trăi independent, pierderea rolurilor sociale, profesionale și familiale au făcut să crească interesul pentru această categorie de simptome în ultima decadă.

Eforturile de a îmbunătăți conceptualizarea și evaluarea acestor simptome a dus la mai multe clasificări ale acestei categorii de simptome. Un important progres în reducerea eterogenității constructului de simptome negative a fost distincția între simptomele negative primare, considerate idiopatice și simptomele negative secundare, care sunt o manifestare a altor categorii de simptome cum ar fi: simptomele pozitive, depresia, simptomele extrapiramidale, deprivarea socială. În timp ce simptomele negative primare nu beneficiază de tratamente eficiente, cele secundare pot fi ameliorate tratând cauza subiacentă. Această distincție între simptomele negative primare și cele secundare a dus la introducerea conceptului de schizofrenie tip deficit, caracterizat de simptome negative primare persistente. Caracterul restrictiv al criteriilor schizofreniei de tip deficit a dus la o reconceptualizare a acestei dimensiuni a psihopatologiei.

În prezent există un consens cu privire la factorii constituenți ai constructului simptomelor negative, aceștia fiind: alogia, aplatizarea afectivă, anhedonia, retragerea socială și avoliția. Diferențierea între simptomele negative primare și cele secundare nu este întotdeauna posibilă, iar simptomele negative secundare nu răspund

întotdeauna la tratamentele specifice, ceea ce face ca un număr substanțial de pacienți să prezinte simptome negative primare sau secundare persistente în timp, care sunt dizabilitante. Ulterior au fost definite conceptele de simptome negative predominante și persistente, care spre deosebire de criteriile pentru schizofrenia tip deficit includ și pacienți cu niveluri scăzute de simptome pozitive, depresive sau extrapiramidale, iar criteriul de timp în care acestea sunt prezente este doar de 6 luni spre deosebire de 1 an în schizofrenia tip deficit. Aceste constructe au dus la identificarea unei populații de pacienți cu simptome negative dizabilitante, mult mai numeroasă față de populația diagnosticată cu schizofrenie tip deficit.

Simptomele negative în schizofrenie nu mai sunt considerate a fi un construct monolitic, iar studii de analiză factorială susțin existența a două domenii în cadrul simptomelor negative: apatie/avoliție și diminuarea expresivității. Delimitarea acestor dimensiuni a dus la două implicații importante: prima fiind relația acestor dimensiuni cu evoluția bolii și celelalte dimensiuni ale psihopatologiei, iar cea de-a doua fiind posibilitatea ca aceste dimensiuni să prezinte răspunsuri diferite la intervențiile terapeutice.

La momentul actual cele mai utilizate scale pentru evaluarea simptomelor negative sunt: Scala Sindromului Pozitiv și Negativ (Positive and Negative Syndrome Scale – PANSS), Criteriile pentru Evaluarea Simptomelor Negative (Scale for the Assessment of Negative Symptoms – SANS), Scala pentru Evaluarea Simptomelor Negative -16 (Negative Symptoms Assessment Scale – NSA-16), Scala Scurtă pentru Evaluarea Simptomelor Negative (Brief Negative Symptom Scale – BNSS) și Interviu Clinic pentru Evaluarea Simptomelor Negative (Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms – CAINS).

Mecanismele fiziopatologice și anomalii structurale care stau la baza simptomelor negative din schizofrenie sunt neclare. Acest fapt se datorează cel puțin parțial, eterogenității acestei categorii de simptome și faptului că cele mai multe cercetări în domeniu, până în prezent, au tratat aceste simptome ca un construct unitar.

Conceptul de calitate a vieții la pacienții diagnosticați cu schizofrenie este un subiect pentru care interesul politicilor de sănătate a crescut în ultima perioadă. Dezideratele pentru această categorie de pacienți sunt reabilitarea și reinsertia socială și profesională, deziderate care nu pot să fie atinse controlând doar simptomatologia fiind necesară și ameliorarea calității vieții, motiv pentru care a apărut și necesitatea dezvoltării unor instrumente cu proprietăți psihometrice valide.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Ipoteza de lucru

Scopul studiului de față a fost de a încerca să reducă eterogenitatea simptomelor negative printr-o abordare dimensională a domeniilor simptomelor negative în relație cu caracteristici socio-demografice, clinice, simptomatologia, funcționalitatea și calitatea vieții. S-a încercat și identificarea unor grupuri mai omogene de pacienți pe baza profilelor simptomelor negative, dat fiind faptul că schizofrenia este recunoscută ca un sindrom care subsumează mai multe boli. Evoluția longitudinală a simptomelor negative predominante și a domeniilor simptomelor negative a fost urmărită în cadrul studiului nostru pe o perioadă de 1 an.

Literatura de specialitate pune în evidență conceptul de calitate a vieții la pacienții diagnosticați cu schizofrenie, acesta fiind în strânsă legătură cu reabilitarea și reinsertia pacienților. Lucrarea noastră aduce în discuție factorii predictivi ai calității vieții la pacienții diagnosticați cu schizofrenie urmărind dimensiunile psihopatologiei, care au impactul cel mai mare.

Metodologie generală

Cercetarea de față s-a desfășurat în perioada iunie 2015 – iunie 2018. Studiul a inclus 107 pacienți diagnosticați cu schizofrenie conform criteriilor de diagnostic ICD-10. Pacienții au fost selectați dintre cei care s-au prezentat în ambulatorul Clinicii de Psihiatrie Cluj-Napoca. 50 dintre pacienți au fost reevaluați după 1 an de la prima evaluare.

Participanții la studiu au completat un chestionar socio-demografic, iar simptomatologia bolii a fost evaluată cu ajutorul următoarelor instrumente: PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale), NSA-16 (Negative Symptom Assessment Scale – 16), CDSS (Calgary Depression Scale for Schizophrenia), SAS (Simpson Angus Scale), ISMI (Internalized Stigma of Mental Illness Scale). Calitatea vieții și funcționarea a fost evaluată cu ajutorul sceleror QOLI (Lehman Quality of Life Interview) și GAF (Global Assessment of Functioning).

Analiza statistică a fost realizată cu ajutorul programului IBM SPSS varianta pentru Windows, versiunea 23.0 și a fost utilizată statistica descriptivă, analiza componentelor principale, analiza clusterelor, testele de analiza a varianței ANOVA, testul student-t, testul Chi- pătrat, regresia liniară și regresia multiplă.

Cercetare de față a fost structurată în patru studii.

Studiu 1. Domeniile simptomelor negative la pacienții diagnosticați cu schizofrenie

Scopul primului studiu a fost de a valida ipoteza existenței domeniilor simptomelor negative: DE și AA și identificarea unor subgrupuri de pacienți cu profile distincte pe baza simptomelor negative.

Ambele abordări fie cea dimensională, fie cea categorială au sugerat că AA și DE sunt domenii distincte ale psihopatologiei și că AA este un domeniu cu mult mai multe

implicații negative în ceea ce privește funcționarea, recuperare și reinsertia față de domeniul DE. Aceste domenii ar trebui studiate separat pentru că combinându-le într-un domeniu general al simptomelor negative, informații importante legate de cauza sau de efectul lor pe termen lung ar putea fi pierdute.

Studiu 2. Simptomele negative în schizofrenie: un domeniu distinct al psihopatologiei

În cadrul celui de-al doilea studiu a fost evaluată independența simptomelor negative față de celelalte domenii ale psihopatologiei schizofreniei.

Ambele domenii ale simptomelor negative primare AA și DE s-au corelat cu Factorul PANSS Negativ, dar nici unul dintre domeniile simptomelor negative nu s-au corelat cu ceilalți factori PANSS – Pozitiv, Cognitiv, Depresiv, Excitator. Toți factorii NSA-16 alogie, aplatizare afectivă, retragere socială, avoliție, lentoare motorie și domeniile AA și DE s-au corelat pozitiv cu Factorul PANSS Negativ. Domeniul DE și alogia au avut corelații intens pozitive, iar în urma analizei de regresie s-a evidențiat că explică 36.5%, respectiv 47.2% din variația Factorului PANSS Negativ, iar aplatizarea afectivă și lentoarea motorie au avut corelații moderat pozitive explicând 21% respectiv 21.6% din variația Factorului PANSS Negativ. Domeniul AA și retragerea socială au avut doar corelații moderat pozitive, explicând 12.5% respectiv 16.1% din variația Factorului PANSS Negativ, iar avoliția avut o corelație slab pozitivă explicând doar 8,7% din variație.

Studiu 3. Factori predictivi ai calității vieții la pacienții diagnosticați cu schizofrenie

Cel de-al treilea studiu a avut ca scop identificarea factorilor predictivi ai calității vieții la pacienții diagnosticați cu schizofrenie.

Rezultatele cercetării de față au pus în evidență faptul că simptomele excitatorii, depresive și stigma internalizată au fost cei mai importanți predictorii ai CVS identificați. S-a evidențiat faptul că AA este un predictor al CVS, dar această relație este mediată de stigma internalizată. În ceea ce privește CVO cei mai importanți factori predictivi identificați au fost simptomele depresive, stigma internalizată și AA. DE nu a avut valoare predictivă pentru nici unul dintre constructele CV. Analizele de regresie liniară ierarhică au mai evidențiat că stigma internalizată este un predictor independent raportat la celelalte variabile al CVS, iar AA unul al CVO.

Studiul de față a evidențiat faptul că există o corelație puternică între CVO și CVS, iar factorii predictivi ai acestora sunt similari. Cu toate acestea există deosebiri importante privind măsura în care acești factori comuni influențează CVO și CVS, ceea ce este în concordanță cu datele din literatură care sugerează că cele două constructe al CV ar trebui evaluate independent.

Studiu 4. Evaluarea longitudinală a domeniilor simptomelor negative

Cel de-al patrulea studiu cuprinde o evaluarea longitudinală, pe o perioadă de un an, a stabilității domeniilor simptomelor negative.

Rezultatele studiului nostru au evidențiat o persistentă în timp a simptomelor negative, fără a evidenția modificări semnificative s-a observat o ușoară creștere a scorurilor pentru alogie, aplatizare afectivă și lentoare motorie și o scădere a scorului pentru avoliție/anhedonie. În ceea ce privește structura factorială aceasta s-a menținut și la evaluarea efectuată după un an, iar scorurile simptomelor negative s-au încărcat în aceeași doi factori, unul reprezentând deficitul emoțional, iar cel de-al doilea deficitul experiențial.

Concluzii generale

1. Studiul nostru, în urma analizelor factoriale, a evidențiat prezența domeniilor simptomelor negative apatie/avoliție și diminuarea expresivității la pacienți diagnosticați cu schizofrenie cu simptome negative predominante.

2. Domeniul AA cuprinde retragerea socială și avoliția. O severitate crescută a simptomelor acestui domeniu este asociată cu o vârstă mai tânără de debut a bolii, cu un număr mai mare de internări și cu o severitate mai mare a psihopatologiei, dar cu un indice de masă corporală mai mic și cu statutul de nefumător. Referitor la funcționarea globală și calitatea vieții severitatea domeniul AA se asociază cu o funcționare deficitară, lipsa locului de muncă, lipsa unui partener stabil de viață și cu o calitate a vieții mai precară.

3. Domeniul DE cuprinde alogia, aplatizarea afectivă și lentoarea motorie, iar severitatea acestui domeniu este asociată cu un nivel mai scăzut al educației, cu deficite cognitive și cu genul masculin.

4. Au fost identificate trei subgrupuri distincte pe baza profilelor diferite ale simptomelor negative. Un subgrup cu o predominanță a simptomelor domeniului AA care a prezentat o funcționare globală și o calitate a vieții precară comparativ cu celelalte subgrupuri. Un al doilea subgrup cu predominanța simptomelor domeniului DE, caracterizat de o funcționare globală bună și niveluri scăzute de stigmă internalizată comparativ cu celelalte subgrupuri. A treilea subgrup a prezentat o severitate crescută pentru ambele categorii de simptome și a fost asociat cu o severitate mai mare a psihopatologiei generale.

5. Studiul de față evidențiază că simptomele negative predominante sunt un domeniu distinct al psihopatologiei, iar cu privire la granițele între simptomele negative, simptomele cognitive și simptomele depresive a fost evidențiat faptul că gradul de suprapunere poate fi explicat, cel puțin parțial, de către instrumentele de evaluare folosite. Simptomele negative evaluate cu ajutorul scalei PANSS modelul cu

cinci factori, propus de Wallwork și colaboratorii săi, nu se suprapun celorlalte categorii de simptome, dar evaluează cu preponderență deficitul expresiv.

6. Calitatea vieții pare să fie influențată de simptomele negative exclusiv prin deficitul experiențial, ceea ce subliniază importanța ca aceste domenii să fie evaluate separat. Simptomele negative, stigma internalizată și simptomele depresive sunt principalii predictorii atât ai CVS cât și ai CVO.

7. Domeniile simptomelor negative sunt stabile în timp la pacienți diagnosticați cu schizofrenie cu simptome negative predominante, ceea ce sugerează ca aceste simptome nu sunt influențate de tratamentele actuale. Severitatea domeniului AA a rămas principalul factor de predicție al calității vieții și al funcționării globale și în contextul evaluării longitudinale, iar domeniul DE este un factor de predicție pentru capacitatea de a trăi independent.

Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei

Literatura de specialitate aduce o varietate de date privitoare la simptomele negative la pacienți diagnosticați cu schizofrenie, dar nu de puține ori simptomele negative sunt evaluate ca fiind un construct unitar și folosind scale care nu surprind toți factorii simptomelor negative. Studiul de față aduce informații relevante referitor la abordarea dimensională a domeniilor simptomelor negative predominante, atât evaluate transversal cât și longitudinal.

Lucrarea noastră a evidențiat o relație între domeniul apatie/avoliție și indicele de masă corporală și statutul de fumător. Fumatul și indicele de masă crescut fiind asociate cu niveluri scăzute de apatie/avoliție, relații care nu a fost explorate până în momentul de față și care pot fi explicate printr-o bază teoretică comună care ar implica circuitul recompensei, dar studii neuroimagistice aprofundate sunt necesare pentru a clarifica această observație teoretică.

S-a încercat reducerea eterogenității simptomelor negative prin identificarea unor subgrupuri de pacienți pe baza profilului simptomelor negative.

Cercetarea de față a mai evidențiat independența simptomelor negative față de celelalte dimensiuni ale bolii evaluate cu cea mai utilizată scală, scala PANSS, pentru evaluarea psihopatologiei generale. Totodată studiul nostru a mai evidențiat evaluarea incompletă a domeniilor simptomelor negative cu ajutorul scalei PANSS care nu evaluează avoliția și anhedonia.

Studiul de față a mai explorat relația dintre domeniul apatie/avoliție, stigma internalizată și calitatea subiectivă a vieții și a evidențiat că relația dintre domeniul apatie/avoliție și calitatea subiectivă a vieții este mediată de stigma internalizată, care ar putea fi explicată prin implicarea cogniției sociale ca și cauză sau ca și consecință a retragerii sociale.

SUMMARY OF THE PhD THESIS

Negative symptoms in schizophrenia: clinical and evolutionary aspects

PhD student **Octavia Oana Căpățină**

PhD supervisor **Prof. Dr. Ioana Valentina Micluția**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

TABLE OF CONTENTS

INTRODUCTION	11
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	13
1. The concept of negative symptoms in schizophrenia	15
1.1. The historical perspective	15
1.2. Nosographic frame for negative symptoms	16
1.3. The current perspective	18
2. Assessment tools for the negative symptoms of schizophrenia	25
3. The neurobiological bases and the treatment of negative symptoms of schizophrenia	31
3.1. Deficit schizophrenia versus non-deficit schizophrenia	31
3.2. Persistent negative symptoms	32
3.3. Negative symptoms domains	33
4. The concept of quality of life in schizophrenia	37
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	39
1. Objectives	41
2. Material and methods	43
2.1. Study population	43
2.2. Assessment tools	44
2.3. Statistical analysis	49
3. Study 1. Negative symptoms domains in patients diagnosed with schizophrenia	51
3.1. Introduction	51
3.2. Objectives	51
3.3. Material and methods	52
3.4. Results	52
3.5. Discussions	67
3.6. Conclusions	70
4. Study 2. Negative Symptoms in Schizophrenia: A Distinct Field	71

of Psychopathology

4.1. Introduction	71
4.2. Objectives	72
4.3. Material and methods	72
4.4. Results	73
4.5. Discussions	76
4.6. Conclusions	78
5. Study 3. Predictive factors of quality of life in patients diagnosed with schizophrenia	79
5.1. Introduction	79
5.2. Objectives	80
5.3. Materials and methods	81
5.4. Results	81
5.5. Discussions	88
5.6. Conclusions	90
6. Study 4. Longitudinal evaluation of negative symptom domains	91
6.1. Introduction	91
6.2. Objectives	92
6.3. Materials and methods	92
6.4. Results	93
6.5. Discussions	103
6.6. Conclusions	106
7. Conclusions	107
8. Originality and innovative contributions of the thesis	109
REFERENCES	111

Key words: diminished expression, avolition/apathy, quality of life

INTRODUCTION

Negative symptoms have been recognized as a fundamental feature of schizophrenia from the early descriptions of the disease. These symptoms are associated with poor functioning and poor quality of life, and it has been suggested to have a greater impact on functionality than the other categories of symptoms. In contrast to the positive symptoms that are controlled by current treatments, negative symptoms are not currently receiving effective treatments.

CURRENT STATE OF KNOWLEDGE

This paper summarizes the evolution of the concept of negative symptoms from different points of view: phenomenological, the neurobiological bases and the evaluation of this category of symptoms.

The prevalence of negative symptoms among patients diagnosed with schizophrenia was estimated to be between 35% and 60%. This variation can be explained by the different criteria used to evaluate negative symptoms. The high prevalence, the impact on functionality and the increased costs of frequent admissions, loss of ability to live independently, loss of social, professional, and family roles have increased the interest for this category of symptoms over the past decade.

Efforts to improve the conceptualization and evaluation of these symptoms have led to several classifications of this category of symptoms. An important progress in reducing the heterogeneity of the negative symptom construct was the distinction between primary negative symptoms, considered idiopathic to the disease and secondary negative symptoms, which are a manifestation of other categories of symptoms such as: positive symptoms, depression, extrapyramidal symptoms, social deprivation. While primary negative symptoms do not benefit from effective treatments, the secondary negative symptoms can be alleviated by treating the underlying cause. This distinction between primary and secondary negative symptoms led to the introduction of the concept of deficit schizophrenia, characterized by persistent primary negative symptoms. The restrictive nature of the diagnosis of deficit schizophrenia has led to a re-conceptualization of this dimension of the psychopathology.

At present, there is a consensus about the constituent factors of the construct of negative symptoms: alogia, affective flattening, anhedonia, social withdrawal and avolition. The distinction between primary and secondary negative symptoms is not always possible, and secondary negative symptoms do not always respond to specific treatments, which causes a substantial number of patients to experience primary or

secondary negative symptoms, that are persistent over time and at the same time disabling. Subsequently, the concepts of predominant and persistent negative symptoms have been defined, which, unlike criteria for deficit schizophrenia, include patients with low levels of positive, depressive or extrapyramidal symptoms, and the time criterion is only 6 months. These constructs led to the identification of a population of patients with negative disabling symptoms, much larger than the population diagnosed with deficit schizophrenia.

Negative symptoms in schizophrenia are no longer considered to be a monolithic construct, and factorial analysis studies support the existence of two domains within the negative symptoms: apathy / avolition (AA) and diminished expression (DE). The delimitation of these dimensions has led to two important implications: the first is the relationship of these dimensions with the evolution of the disease and the other dimensions of psychopathology, and the second is the possibility that these dimensions may present different responses to the therapeutic interventions.

Currently, the most commonly used scales for evaluating negative symptoms are: Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Scale, Negative Symptoms (SANS) Scale, Negative Symptom Evaluation Scale Negative Symptoms Assessment Scale (NSA-16), the Brief Negative Symptom Scale (BNSS), and the Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS).

The pathophysiological mechanisms and structural abnormalities behind the negative symptoms of schizophrenia are unclear. This is due, at least in part, to the heterogeneity of this category of symptoms and to the fact that most research in the field so far has treated these symptoms as a unitary construct.

The concept of quality of life in patients diagnosed with schizophrenia is a topic for which the interest of health policies has increased lately. The desiderata for this category of patients is social and professional rehabilitation and reintegration, desiderata that can not be achieved by controlling only the symptomatology, it is necessary to improve the quality of life, which is why the necessity of developing tools with valid psychometric properties appeared.

PERSONAL CONTRIBUTION

Hypothesis

The purpose of this study was to try to reduce the heterogeneity of negative symptoms through a dimensional approach of negative symptoms in relation to socio-demographic, and clinical characteristics, symptomatology, functionality and quality of life. It has also been attempted to identify more homogeneous groups of patients based on the profiles of negative symptoms, given that schizophrenia is recognized as a syndrome that involves several diseases. The longitudinal evolution of predominant

negative symptoms and negative symptom domains was followed in our 1-year study.

Current research highlights the concept of quality of life in patients diagnosed with schizophrenia, which is closely related to rehabilitation and reinsertion of patients. Our work brings to light the predictive factors of the quality of life in patients diagnosed with schizophrenia following the dimensions of psychopathology, which have the greatest impact.

Material and methods

This research was conducted between June 2015 and June 2018. The study included 107 patients diagnosed with schizophrenia according to the ICD-10 diagnostic criteria. The patients were selected from the Cluj- Napoca Psychiatric Outpatient Clinic. 50 of the patients were re-evaluated 1 year after the first evaluation.

The study participants completed a socio-demographic questionnaire and the disease symptoms were evaluated using the following tools: PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale), NSA-16 (Negative Symptom Assessment Scale - 16), CDSS (Calgary Depression Scale for Schizophrenia), SAS (Simpson Angus Scale), ISMI (Internalized Stigma of Mental Illness Scale). The quality of life and functioning has been assessed using QHI (Lehman Quality of Life Interview) and GAF (Global Assessment of Functioning).

The statistical analysis was performed using the IBM SPSS version for Windows version 23.0 and the following statistical tests were used: descriptive statistics, principal component analysis, cluster analysis, ANOVA variance analysis, student-t test, Chi-square test, linear regression and multiple regression.

This research has been structured in four studies.

Study 1. Negative symptoms domains in patients diagnosed with schizophrenia

The purpose of the first study was to validate the hypothesis of the existence of the negative symptom domains: DE and AA and to identify subgroups of patients with distinct profiles based on negative symptoms.

Both dimensional or categorical approaches have suggested that AA and DE are distinct domains of psychopathology and that AA is a field with far more negative implications in terms of functioning, recovery and reintegration than the DE domain. These areas should be studied separately because by combining them into a general area of negative symptoms, important information about their cause or effect in the long term could be lost.

Study 2. Negative Symptoms in Schizophrenia: A Distinct Field of Psychopathology

In the second study, the independence of the construct of negative symptoms was assessed against other dimensions of the psychopathology of schizophrenia.

Both domains of the primary negative symptoms AA and DE were correlated with the PANSS Negative Factor, but none of the negative symptom domains correlated with other PANSS factors - Positive, Cognitive, Depressive, Excitatory. All NSA-16 factor: alogia, affective flattening, social withdrawal, avolition, motor retardation, and the AA and DE domains correlated positively with the PANSS Negative Factor. DE domain and alogia had strong positive correlations, and after the regression analysis it was revealed that they explained 36.5%, respectively 47.2% of the PANSS Negative Factor variation, and the affective flattening and the motor retardation had moderate positive correlations, explaining 21% and 21.6% respectively variance of PANSS Negative Factor. AA domain and social withdrawal only had moderate positive correlations, explaining 12.5% and 16.1% respectively of the PANSS Negative Factor variation, and avolition had a weak positive correlation, explaining only 8.7% of the variation.

Study 3. Predictive factors of quality of life in patients diagnosed with schizophrenia

The third study aimed at identifying the predictive factors for the quality of life in patients diagnosed with schizophrenia. The results of this research have highlighted that excitatory, depressive symptoms and internalized stigma were the most important predictors of identified subjective QoL. It was highlighted that AA is a predictor of subjective QoL, but this relationship is mediated by internalized stigma. Regarding the objective QoL, the most important predictive factors identified were depressive symptoms, internalized stigma, and AA. DE did not have predictive value for any of the QoL constructs. Linear hierarchical regression analyzes have also highlighted that internalized stigma is an independent predictor compared to the other variables of subjective QoL, and AA for the objective QoL. The present study revealed that there is a strong correlation between subjective QoL and objective QoL and their predictive variables are similar. However, there are important differences in the extent to which these common factors influence subjective QoL and objective QoL, which is consistent with literature data suggesting that the two QoL constructs should be evaluated independently.

Study 4. Longitudinal evaluation of negative symptom domains

The fourth study includes a longitudinal assessment over a period of one year of the stability of negative symptom domains.

The results of our study revealed a persistence over time for the negative symptoms, with a slight increase in scores for alogia, affective flattening and motor

retardation, and a decrease in avolition / anhedonia scores, but these changes did not reach a statistical significance. As far as the factorial structure is concerned, this was maintained in the one-year evaluation, and the negative symptom scores were loaded on the same two factors, one representing the emotional deficit, and the second experiential deficit.

Conclusions

1. Our study, following factorial analyzes, highlighted the presence of negative symptom domains: apathy / avolition and diminished expression in patients diagnosed with schizophrenia with predominant negative symptoms.

2. Domain AA includes social withdrawal and avolition. An increased severity of the symptoms in this area is associated with a younger age of onset of the illness, with a higher number of admissions in the hospital and with a greater severity of psychopathology, but with a lower body mass index and the non-smoking status. Regarding global functioning and quality of life, the severity of AA is associated with poor functioning, unemployment status, lack of a stable life partner and a low quality of life.

3. The DE domain includes alogia, affective flattening, and motor retardation and the severity of this field is associated with a lower level of education, with cognitive deficits and male gender.

4. Three distinct subgroups were identified based on different profiles of negative symptoms. A subgroup with a predominance of AA domain symptoms that exhibited low global functioning and poor quality of life compared to other subgroups. A second subgroup with the predominance of DE symptoms, characterized by good overall functioning and low levels of internalized stigma compared to other subgroups. The third subgroup showed increased severity for both categories of symptoms and was associated with a greater severity of general psychopathology.

5. The present study points out that predominant negative symptoms are a distinct field of the psychopathology, and with regard to the boundaries between negative symptoms, cognitive symptoms and depressive symptoms, it has been highlighted that the degree of overlapping can be explained, at least in part, by the tools used for evaluation. Negative Symptoms evaluated with the PANSS Scale using the five-factor model proposed by Wallwork and its collaborators does not overlap with other symptom categories, but mainly evaluates the expressive deficit.

6. Quality of life seems to be influenced by negative symptoms exclusively through the experiential deficit, which underlines the importance of these areas being evaluated separately. Negative symptoms, internalized stigma and depressive symptoms are the main predictors of both subjective and objective QoL.

7. The domains of negative symptoms are stable over time in patients diagnosed with schizophrenia with predominant negative symptoms, suggesting that these symptoms are not influenced by current treatments. The severity of the AA domain has

remained the main predictor of life quality and overall functioning and in the context of longitudinal assessment, and DE is a prediction factor for the ability to live independently.

Originality and innovative contributions of the thesis

Current research offers a variety of data on negative symptoms in patients diagnosed with schizophrenia, but quite often negative symptoms are evaluated as a unitary construct and by using older scales that do not capture all the factors of negative symptoms. This study brings relevant information on the dimensional approach of predominant negative domains, assessed both transversally and longitudinally.

Our work highlighted a relationship between apathy / avolition and body mass index and the smoking status. Smoking and increased mass index are associated with low levels of apathy / avolition, relationships that have not been explored so far and which can be explained by a common theoretical basis that would involve the reward system, but in-depth neuroimaging studies are needed to clarify this theoretical observation.

It has been attempted to reduce the heterogeneity of negative symptoms by identifying subgroups of patients based on the negative symptom profile.

This research also highlighted the independence of negative symptoms from the other dimensions of the disease assessed with the most widely used scale for evaluating the general psychopathology, the PANSS. At the same time, our study also highlighted the incomplete evaluation of the negative symptom domains using the PANSS scale that does not assess avolition and anhedonia.

This study further explored the relationship between apathy / avolition, internalized stigma and subjective quality of life, and highlighted that the relationship between apathy / avolition and subjective quality of life is mediated by internalized stigma, which could be explained by the involvement of social cognition, either as a cause or as a consequence of social withdrawal.