

Tartu Ülikool
Sotsiaalteaduste valdkond
Psühholoogia instituut

Kairit Sirts

**PSÜHHOOSIRISKI VARAJASE TUVASTAMISE
INSTRUMENDI ERIRAOS VALIDEERIMINE EESTI
VALIMIL**

Magistritöö

Juhendajad: Liina Haring, MD, PhD

Kätlin Anni, MA

Tartu 2022

PSÜHHOOSIRISKI VARAJASE TUVASTAMISE INSTRUMENDI ERIRAOS VALIDEERIMINE EESTI VALIMIL

Kokkuvõte

Kliiniliselt kõrgenenud psühhoosirisk on seisund, mil inimene kogeb erinevaid mitespetsiifilisi ja subkliinilisi psühhoootilisi sümptomeid ning võib vajada seetõttu jälgimist või juba ka ravi. Kõrge psühhoosiriski tuvastamiseks on vaja valideeritud hindamisvahendeid, mis praegu Eestis kliinilises kasutuses puuduvad. Käesoleva töö eesmärk on lõplikult valideerida Eesti oludele kõrge psühhoosiriski tuvastamise instrument ERIraos, mis koosneb ERIraos Küsimustikust esmaseks riski sõelumiseks ning ERIraos Intervjuust riski täpsemaks hindamiseks. Valideerimisuring on läbi viidud prospektiivse kohortuuringuna, mis annab võimaluse hinnata ERIraos instrumendi karakteristikuid tulevikus saadava psühhoootilise häire diagnoosi ennustamisel. Uuringu valimi 177 osalejat jagati ERIraos Intervjuu hindamistulemuste alusel kõrgenenud riskita gruppi ning kolme erineva raskustasemega riskigruppi. Logistilise regressiooni mudelitega analüüsiti ERIraos Intervjuu ennustuskarakteristikuid kahe aasta jooksul saadud psühhoootilise häire diagnoosi ennustamisel. Analüüside tulemustest selgus, et Intervjuu ennustuskarakteristikud on suurepärased (ROC-AUC > 0.8). Psühhoootilise häire avaldumise ennustamisel osutusid statistiliselt olulisteks prediktoriteks BLIPS-id ning jälgitavad käitumuslikud ja afektiivsed sümptomid. Lisaks analüüsiti erinevate prodromaalsete sümptomite esinemissagedusi ning leiti, et kuigi enamuse sümptomite puhul esinemissagedus suureneb nii riskigrupi raskustaseme kasvades kui ka psühhoootilise häire saanud isikute puhul, siis käesoleva valimi puhul ei olnud võimalik kõikide oluliste haigustunnuste sageduse suurenemist statistiliste analüüsidega kinnitada.

Märksõnad: *kõrgenenud psühhoosirisk; psühhoootiline häire; ERIraos instrument; prospektiivne kohortuuring*

VALIDATING THE PSYCHOSIS EARLY RISK DETECTION INSTRUMENT ERIRAOS ON ESTONIAN SAMPLE

Abstract

Clinically high risk for psychosis is a condition in which a person experiences various nonspecific and subclinical psychotic symptoms and may therefore need monitoring or treatment. Validated assessment tools are needed to identify the high risk for psychosis. Such tools are currently lacking in clinical use in Estonia. This work aims to validate for Estonian circumstances the ERIRAOS instrument for detecting the risk for psychosis. The ERIRAOS instrument consists of the ERIRAOS Checklist for risk screening and the ERIRAOS Symptom List for a more thorough risk assessment. The validation study was conducted as a prospective cohort study that provides an opportunity to evaluate the characteristics of the ERIRAOS instrument in predicting the risk of receiving a diagnosis of a psychotic disorder in the future. The 177 study participants were divided into a group without an increased risk and three risk groups with different risk severity levels, based on the ERIRAOS Symptom List assessment. Logistic regression models were used to analyse the predictive characteristics of the ERIRAOS Symptom List in predicting a diagnosis of a psychotic disorder received within two years. The results showed that the Symptom List had excellent predictive characteristics (ROC-AUC > 0.8). BLIPS and observable behavioural and affective symptoms were statistically significant predictors of the diagnostic status. In addition, the frequencies of different prodromal symptoms were analysed. Although the frequency of most symptoms increased with the risk level severity and with persons with a psychotic disorder diagnosis, the increase in the frequency of all relevant symptoms could not be confirmed by statistical analyses in this sample.

Keywords: *clinically high risk for psychosis; psychotic disorder; ERIRAOS instrument; prospective cohort study*

Psühhoosiriski varajase tuvastamise instrumendi ERIraos valideerimine Eesti valimil

Psühhoootilised häired kujunevad sageli välja läbi mitme staadiumi, alates premorbiidsest, progresseerudes läbi prodroomi sündromaalsesse, progressiivsesse ja kroonilisse staadiumisse (Lieberman & First, 2018). Premorbiidises staadiumis on inimene haigusspetsiifilistest sümptomitest vaba või kogeb ainult üksikuid mittespetsiifilisi sümptomeid. Sümptomid hakkavad põhiliselt ilmnema prodromaalses staadiumis ning sageli on need ka siis algselt mittespetsiifilised, nagu näiteks ärevus, närvilisus, rahutus, depressiivne meeleolu või muretsemine (Maurer et al., 2018), samas kui spetsiifilisemad eelpsühhoootilised ja psühhoootilised sümptomid ilmnevad prodroomi hilisemas faasis (Yung & McGorry, 1996). Kuigi mitte kõik hiljem psühhoootilise häire diagnoosi saavad patsiendid ei jõua psühhoootilise episoodini läbi prodroomi, siis ühes esimestest psühhoosi prodroomi käsitletud uuringus leiti, et ca 73% skisofreeniaspektri häire diagnoosiga patsientidest koges prodromaalset staadiumi enne esmast psühhoootilist episoodi ning prodroomi pikkus oli keskmiselt 5 aastat (Häfner et al., 1998).

Psühhoosi varajase tuvastamise kontekstis on prodroomi mõiste kasutamine aga mõnevõrra problemaatiline. Kuivõrd suur osa prodromaalsetest sümptomitest on mittespetsiifilised, siis prodroomi esinemist saab kindlalt sedastada ainult retrospektiivselt ehk pärast esmase psühhoosiepisoodi algust (Fusar-Poli et al., 2013). Samuti on arvukad uurimused näidanud, et erinevate psühhoosi prodroomi kriteeriumite alusel prospektiivselt tuvastatud isikutest areneb psühhoootiline häire välja vähem kui 40%-il (de Pablo, Radua, et al., 2021; Fusar-Poli et al., 2013). Seega, kuigi prospektiivselt prodroomi kriteeriumite alusel tuvastatud inimesi võib pidada kõrgepsühhoosiriskis olevaks, oleks ebaõige nimetada nende seisundit psühhoosi prodroomiks enne, kui nad pole kogunud diagnostilistele kriteeriumitele vastavat psühhoosiepisoodi. Selle terminoloogilise olukorra lahendamiseks on kirjanduses välja pakutud mitmeid mõisteid, mida kasutada kõrge psühhoosiriski seisundi kirjeldamiseks, nt ohustatud vaimne seisund (*at-risk mental state; ARMS*), ohustatud (*at-risk; AR*) ning viimasel ajal rohkem kasutatust leidnud kliiniliselt kõrge psühhoosirisk (*clinical high risk for psychosis; CHR-P*). Kuna käesoleva töö autorile teadaolevalt puudub eesti keeles praegu üldtunnustatud nimetus selle seisundi jaoks, siis pakun eestikeelse terminina välja ning kasutatan ka edaspidi selles töös läbivalt just viimast nimetust—kliiniliselt kõrge psühhoosirisk (KKPR).

Kliiniliselt kõrge psühhoosiriski kriteeriumid

KKPR sündroomi defineerimiseks on kasutatud põhiliselt nelja kriteeriumit: 1) lühiajaliste piiratud kestvusega hootiselt esinevate psühhootiliste sümptomite (*brief limited intermittent psychotic symptoms*; BLIPS) esinemine, 2) nõrkade, alaläviste psühhootiliste sümptomite (*attenuated psychotic symptoms*; APS) esinemine, 3) geneetilise riski ja funktsioneerimise alanemise sündroomi (*genetic risk and deterioration syndrome*; GRD) sedastamine või 4) baasiliste tunnetuslik-tajuliste sümptomite (*cognitive-perceptual basic symptoms*; BAAS) esinemine (Fusar-Poli et al., 2013).

BLIPS riskikriteerium on defineeritud kui psühhootilise intensiivsusega positiivsete sümptomite harv esinemine või nende sümptomite iseeneslik taandumine ühe nädala jooksul (Yung et al., 2003). APS-id on ilma täieliku psühhootilise intensiivsusetähtsusega positiivsed sümptomid, mis aga siiski selgelt hälbivad normaalsetest kogemustest (Yung et al., 2003). Traditsiooniliselt on neid kirjeldatud kui skisotüüpilisi kogemusi ja skisotüüpsetest isiksusejoontest eristamiseks on APS-i tingimuseks see, et inimene on neid kogunud vähem kui viis aastat (Yung et al., 2003). GRD sündroomi on defineeritud erinevalt, aga üldiselt hõlmab see geneetilisi riskifaktoreid nagu näiteks psühhootilise häire diagnoos esimese astme sugulasel või isiksusejoonte riskifaktoreid nagu näiteks skisotüüpse isiksusehäire diagnoos, lisaks peavad esinema mittespetsiifilised vaimse tervise kaebused ning märkimisväärne üldise funktsioneerimise alanemine viimase aasta jooksul (Fusar-Poli et al., 2013; Yung et al., 2003). Need kolm riskikriteeriumi gruppi—BLIPS, APS ja GRD—võetakse sageli kokku üldise nimetusega ultra-kõrge riski kriteeriumid (*ultra-high risk*; UHR) ning see kirjeldab inimesi, kellel on otsene risk psühhoosi tekkeks lähimate kuude kuni poole aasta jooksul (Yung et al., 2003).

Teine psühhoosiriski varajase tuvastamise uuringute liin on keskendunud baasilistele sümptomitele (Klosterkötter et al., 2001; Schultze-Lutter, Klosterkötter, et al., 2007). Baasilised sümptomid on “vaevuhoomatavad, subjektiivselt kogetavad subkliinilised häired tahteaktiivsuses, afektis, mõtlemises, kõnes, (kehalises) tajus, motoorses tegevuses, tsentraalsetes vegetatiivsetes funktsioonides, stressitaluvuses” (Schultze-Lutter, 2009). Baasiliste sümptomite alusel on välja kujunenud kaks peamist kriteeriumi—COPER ja COGDIS (Schultze-Lutter, Klosterkötter, et al., 2007; Schultze-Lutter et al., 2012). COPER koosneb kümnest tunnetuslik-tajulisest baasilisest sümptomist, millest vähemalt üks peab esinema, et riski tuvastada (Klosterkötter et al.,

2001). COGDIS koosneb üheksast kognitiivsest baasilisest sümptomist, millest viis kuuluvad ka COPER kategooriasse ning ükskõik millise kahe sümptomi olemasolu näitab kõrgenenud riski (Schultze-Lutter, Klosterkötter, et al., 2007; Schultze-Lutter et al., 2012). Psühhoosi prodroomis ilmnevad baasilised sümptomid võrreldes mittespetsiifiliste sümptomitega üldiselt hiljem, aga samas pigem varem kui BLIPS-id (Schultze-Lutter et al., 2010). Seega, kui UHR kriteeriumid BLIPS ja APS märgivad võimaliku prodroomi hilisemat faasi, siis baasilised sümptomid võivad tähistada varasemat staadiumit (Maurer et al., 2018; Schultze-Lutter et al., 2020).

Psühhoosiriski varajase tuvastamise põhjendused

Psühhootiliste häirete riski varajaseks tuvastamiseks on mitmeid põhjuseid (Wyatt & Henter, 2001). Esimene ja kõige praktilisem põhjus on vähendada ravimata psühhoosi kestvust (*duration of untreated psychosis*; DUP). DUP all mõeldakse aega, mis jääb esmase psühhoosiepisoodi alguse ja esimese antipsühhootilise ravi alguse vahele. Metaanalüüside kohaselt kestab DUP keskmiselt ca üks aasta (Cascio et al., 2012; Large et al., 2008). Pikem DUP seostub kehvemate sümptomaatiliste ja funktsionaalsete tulemitega nii lühiajaliselt (Perkins et al., 2005) kui ka pikemas perspektiivis (Marshall et al., 2005; Penttilä et al., 2014). Seega parandab esmast psühhoosi kogevate patsientide varasem tuvastamine ja neile adekvaatse ravi tagamine nende nii lühi- kui ka pikemaajalisi väljavaateid.

Teine peamine varajase tuvastamise põhjendus on seotud lootusega esmase psühhoosiepisoodi algust edasi lükata või seda täielikult ära hoida. Selles plaanis on uuritud nii psühhofarmakoloogilisi, psühhosotsiaalseid kui ka toidulisandite manustamisel (põhiliselt omega-3 rasvhapped) põhinevaid sekkumisi, kuid tulemused selles vallas on sageli olnud ebaselged (Davies et al., 2018; Fusar-Poli et al., 2020; Kuharic et al., 2019; Stafford et al., 2013). Mõned uuringud on järeldanud, et võrreldes teiste sekkumismeetoditega on psühhosotsiaalsete sekkumiste puhul tuvastatud KKPR isikutele selge kliiniline kasu (McGorry et al., 2021). Eelkõige on raporteeritud kognitiiv-käitumusliku psühhoteraapia (KKT) tõhusust (Hutton & Taylor, 2014; Mei et al., 2021; Stafford et al., 2013; Zheng et al., 2022). Samas peavad mõned uurijad KKT efektiivsuse hinnanguid esmase psühhoosi edasilükkamisele või ärahoidmisele liiga optimistlikuks (Fusar-Poli et al., 2022). Kuigi arutelud parimate ja tõhusaimate

sekkumiste üle psühhoosi alguse edasilükkamiseks või esmase psühhoosi ärahoidmiseks alles käivad, näib olevat selgelt põhjendatud KKPR isikutele kliinilise tähelepanu osutamine, kuivõrd nende üldine toimetulek keskmiselt on sarnasem psühhootilise häirega patsientidele kui tervetele inimestele (Fusar-Poli et al., 2015).

Kliinilised instrumendid psühhoosiriski varajaseks tuvastamiseks

KKPR tuvastamiseks on välja töötatud mitmeid kliinilisi vahendeid, mida saab jagada kolme kategooriasse. Esimesse kategooriasse kuuluvad vahendid on kõige laiemalt levinud ja need on suunatud riski tuvastamisele ultra-kõrge riski kriteeriumite alusel. Teise kategooriasse kuuluvad instrumendid lähtuvad baasiliste sümptomite kriteeriumitest. Kolmandasse gruppi kuuluvad mõõdikud, mis kombineerivad nii ultra-kõrge riski kui ka baasiliste sümptomite kriteeriumid.

Ultra-kõrge riski kriteeriumitest lähtuvatest vahenditest on enimtuntud CAARMS (*The Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States*) (Yung et al., 2005) ning SIPS (*The Structured Interview for Prodromal Symptoms*) (Miller et al., 2003; Miller et al., 1999). CAARMS on poolstruktureeritud kliiniline intervjuu, mis tuvastab ultra-kõrge riskiga isikuid BLIPS, APS ja GRD kriteeriumite alusel. Lisaks peab inimesel olema viimase aasta jooksul olnud krooniliselt madal funktsioneerimise tase või vähemalt ühe kuu jooksul tavapärasest vähemalt 30% madalam toimetulek. Ka SIPS tuvastab riskis olevaid isikuid BLIPS, APS ja GRD kriteeriumite alusel ning lisaks uurib inimese üleüldist toimetulekut, skisotüüpseid sümptomeid ning perekonnas esinevaid psüühikahäireid. SIPS-iga koos kasutatakse sageli SOPS-i (*Scale of Prodromal Symptoms*), mis on 19 küsimusega skaala prodromaalsete sümptomite raskusastme hindamiseks (Miller et al., 1999). Koguskaala on jagatud neljaks alaskaalaks: positiivsed sümptomid, negatiivsed sümptomid, desorganiseeritud sümptomid ja üldised sümptomid. KKPR tuvastamiseks kasutatakse siiski ainult positiivsete sümptomite alaskaalat.

BSIP (*Basel Screening Instrument for Psychosis*) on 46 küsimusest koosnev sõelinstrument, mis on mõeldud abiotsivate isikute kõrgeenenud psühhoosiriski sõelumiseks (Riecher-Rössler et al., 2008; Riecher-Rössler et al., 2007). BSIP käsitleb erinevaid valdkondi, mida kirjanduses on seostatud kõrgeenenud riskiga: prodromaalsete ja prepsühhootiliste sümptomite esinemine, psühhosotsiaalse funktsioneerimise langus, regulaarne uimastite kuritarvitamine, varasemad psühhiaatrilised häired ja ravi,

psühhootiliste häirete esinemine esimese või teise astme sugulasel, vanus teatavas vahemikus. Lisaks ultra-kõrge riski kriteeriumitele spetsifitseerib BSIP ka mittespetsiifilise riski kriteeriumid, mis baseeruvad erinevate mittespetsiifiliste prodromaalsümptomite ja riskifaktorite koosinemisel.

Baasiliste sümptomite alusel psühhosiriski tuvastamiseks on välja töötatud mitmeid kliinilisi instrumente (vt nt Miret et al. (2016) ülevaadet). Bonni skaala baasiliste sümptomite hindamiseks (*Bonn Scale for Assessment of Basic Symptoms*; BSABS) (Ebel et al., 1989; Gross, 1989) on poolstruktureeritud kliiniline intervjuu, mis hindab viide gruppi kategoriseeritud 98 erineva baasilise sümptomi esinemist. SPI (*Schizophrenia Proneness Instrument*) (Schultze-Lutter, Addington, et al., 2007) on välja töötatud BSABS baasil. See koosneb 34 küsimusest ning selle alusel saab hinnata kõrgeenenud psühhosiriski nii COPER kui COGDIS kriteeriumite alusel. Välja on töötatud instrumendi versioonid nii täiskasvanutele (SPI-A) (Schultze-Lutter, Klosterkötter, et al., 2007) kui ka lastele (SPI-CY) (Fux et al., 2013).

Üks varajasemaid prodromaalsete sümptomite hindamise instrumente on IRAOS (*Retrospective Assessment of the Onset of Schizophrenia*) (Häfner et al., 1992), mis küll ei ole mõeldud riskiseisundi prospektiivseks hindamiseks, vaid prodromaalsete sümptomite retrospektiivseks tuvastamiseks. IRAOS on 240 küsimusega poolstruktureeritud intervjuu, millesse koondati kokku mitmed tolaegsed psühhooosi ja prodroomi hindamise valideeritud mõõdikud. ERiraos (*The Early Recognition Inventory based on IRAOS*) (Maurer et al., 2018; Rausch et al., 2013) on prospektiivne psühhosiprodroomi hindamise mõõdik, mis on välja töötatud IRAOS-e baasil. ERiraos kasutab kaheetapilist hindamist, mis hõlmab ERiraos Küsimustikku sõelumiseks ja ERiraos Intervjuud põhjalikuks hindamiseks poolstruktureeritud kliinilise intervjuu abil. ERiraose riskihinnang baseerub nii BLIPS-ide, APS-ide kui ka baasiliste sümptomite hindamisel. Seega, võrreldes CAARMS-i ja SIPS-SOPS-iga võimaldab ERiraos hinnata ka varasemas prodromaalperioodis ilmnevaid sümptomeid (Rausch et al., 2013). Võrreldes SPI-ga hindab see ka hilise prodroomi sümptomeid (Rausch et al., 2013). Sarnaselt BSIP-iga sisaldab ERiraos sõelinstrumenti ning tuvastab ka mittespetsiifilist riski. Erinevalt BSIP-ist ei pea ERiraose sõelinstrumenti kasutaja olema vastava väljaõppe saanud spetsialist—spetsialisti hindamine viiakse läbi teises etapis, ERiraos Intervjuuga.

ERIRAOS instrumenti valiku põhjendus

Esimene samm psühhoosi varajase tuvastamise ja ennetamise teenuste loomisel on psühhoosiriski tuvastamise instrumentide loomine või kohandamine. Praegu ei ole eesti keelele kohandatud ühtegi psühhoosiriski varajase tuvastamise mõõdikut. Seega on vajadus instrumenti järele, mis oleks ühest küljest kõikehõlmav, võimaldades tuvastada nii varajasi kui ka hiliseid prodromaalseisundeid, ja samas ka praktiline, võimaldades potentsiaalselt riskirühma kuuluvate isikute kiiret sõelumist. Euroopa Psühhiaatrite Assotsiatsiooni (EPA) juhiste kohaselt peaks psühhoosiriski varajase tuvastamise protseduur arvestama nii APS-il ja BLIPS-il põhinevaid UHR-kriteeriume kui ka baasilistel sümptomitel põhinevat kriteeriumi (Schultze-Lutter et al., 2015). EPA soovitude kohaselt peaksid psühhoosiriski hindamist läbi viima selleks spetsiaalse väljaõppe läbinud vaimse tervise spetsialistid ning hindamisele tuleks suunata ainult need inimesed, kes otsivad abi kliiniliselt oluliste psühhiaatriliste sümptomite tõttu (Schultze-Lutter et al., 2015).

ERIRAOS instrument valiti Eesti oludele valideerimiseks, kuna ta vastab kõigile eeltoodud kriteeriumidele. ERIRAOS hõlmab nii BLIPS-ide, APS-ide kui ka baasiliste sümptomite hindamist, võimaldades seega tuvastada nii varasemale kui ka hilisele prodroomile vastavaid riskiseisundeid. Samuti hõlmab see nii Küsimustikku riski sõelumiseks, mida saavad hõlpsasti kasutada esmatasandi spetsialistid (perearstid, koolipsühholoogid ja nõustajad jms) kui ka kliinilist Intervjuud põhjalikuks hindamiseks vastava väljaõppe läbinud vaimse tervise spetsialisti poolt. Lisaks on ERIRAOS erinevalt CAARMS-ist ning SIPS-SOPS-ist välja töötatud Euroopas, järgides RHK diagnostilisi kriteeriumeid, mis on Eesti oludesse kohandamisel samuti oluline aspekt.

Käesolev uuring ja eesmärgid

Käesolev töö on osa suuremast prospektiivsest kohortuuringust, mis käsitleb varajase psühhoosiriski prognoosimist Eestis abiotsiva elanikkonna seas. Uuringu andmestik on kogutud Tartu Ülikooli Kliinikumi Psühhiaatrikliinikus aastatel 2014-2020. Varasemalt on ERIRAOS Eestis kohandamise uuringu raames kirjutatud kaks üliõpilastööd. Jakobsoo (2015) uurimustöö raames tõlgiti ERIRAOS Küsimustik eesti keelde ning hinnati tolleks hetkeks kogunenud valimil (49 inimest) ERIRAOS Intervjuu hindajatevahelist reliaablust ning Küsimustiku ja Intervjuu vaheliste skooride

korrelatsioone. Adapteerimine jätkus Jakobsoo (2017) magistritöös, kus samasugused analüüsid viidi läbi suuremal valimil (145 inimest).

Käesoleva uuringu eesmärk on lõplikult valideerida ERIraos instrumendi eestikeelne versioon, mis koosneb ERIraos Küsimustikust sõelumiseks ja ERIraos Intervjuust põhjalikuks riskihindamiseks. Autori panus on töö andmebaasidega teadusliku kirjanduse leidmiseks, andmete töötlus ja analüüs ning magistritöö kirjutamine.

ERIraos instrumendi valideerimiseks püstitati viis hüpoteesi:

H1: ERIraos Intervjuu hindajatevaheline reliaablus on samal tasemel varasemate hinnangutega—vähemalt 0.9 (suurepärase) Intervjuu koguskoori osas ning vahemikus 0.75–0.9 (väga hea) muude alaskooride osas (Jakobsoo, 2017).

H2: ERIraos Intervjuu koguskoori ning ülddist toimetulekut ja psühhopaatoloogiat hindavate mõõdikute vahel esinevad tugevad statistiliselt olulised seosed.

H3: ERIraos Küsimustiku abil on võimalik piisavalt kõrge täpsusega sõeluda välja KKPR isikud abiotsivate inimeste hulgast. Piisavalt kõrge täpsus on operatsionaliseeritud kui ROC-AUC väärtus vähemalt 0.8.

H4: ERIraos Intervjuu skooride alusel on võimalik piisavalt kõrge täpsusega tuvastada neid isikuid, kellel täituvad kahe aasta jooksul psühhootilise häire diagnostilised kriteeriumid. Piisavalt kõrge täpsus on operatsionaliseeritud kui ROC-AUC vähemalt 0.8.

H5: ERIraos Intervjuu skooride alusel psühhootilise häire diagnostiliste kriteeriumite täitumist ennustav mudel suudab üldistuda ka uuele valimile. See kriteerium on operatsionaliseeritud kui ristvalideerimisel saadud mudeli ROC-AUC vähemalt 0.5.

Lisaks käsitletakse töös veel järgmisi uurimisküsimusi:

K1: Milline on psühhootilise häire diagnostiliste kriteeriumite täitumise määr uuringu valimil kahe aasta jooksul alates psühhosiriski tuvastamisest?

K2: Millised erinevused esinevad spetsiifiliste prodromaalsete sümptomite sagedustes erineva raskusastmega psühhosiriski gruppides ning hiljem psühhootilise häire diagnoosi saanud isikute võrdluses ilma diagnoosita KKPR isikutega?

Meetod

Valim

Suurem osa valimist koosneb abiotsivatest isikutest, kes suunati uuringusse psühhiaatrite, kliiniliste psühholoogide ja vaimse tervise õdede poolt. Valideerimise eesmärgil on valimisse kaasatud ka terveid, mitteabiotsivaid inimesi, kelleks olid peamiselt psühholoogia bakalaureuseõppe üliõpilased, meditsiiniõed ja teised uuringu läbiviijate sobivas vanuses tuttavad. Taolise kontrollgrupi olemasolu võimaldab paremini hinnata ERIraos Küsimustiku eestikeelse versiooni täpsust psühhoosi riskiseisundi sõelumisel. Uuringu valimit ning kaasamise ja väljaarvamise kriteeriumeid on varasemalt täpsemalt kirjeldatud Siim Jakobsoo (2017) magistritöös. Selle töö valimi moodustavad isikud, kellel oli andmete analüüsimise ajaks uuringusse kaasamisest möödunud vähemalt kaks aastat või kes olid pärast uuringusse kaasamist saanud psühhootilise häire diagnoosi kahe aasta jooksul.

Varajase psühhoosiriski tuvastamise instrument **ERIraos**

ERIraos koondab psühhoosiriski varajaseks tuvastamiseks ühte skaalasse erinevad psühhoosi prodroomile viitavad sümptomigrupid (mittespetsiifilised sümptomid, baasilised sümptomid, BLIPS ja APS) (Maurer et al., 2018; Rausch et al., 2013). ERIraos on mõeldud kasutamiseks kaheetapilises riskihindamise protsessis. Esimeses etapis sõelutakse abiotsivate isikute psühhoosiriski ERIraos Küsimustiku abil. Kui Küsimustiku riskilävi on ületatud, tuleb isikut põhjalikumalt hinnata 50 küsimusega ERIraos Intervjuuga, mille tulemusena isikul tuvastatakse kas kliiniliselt kõrgenenud psühhoosirisk või siis kõrgenenud psühhoosiriski puudumine. KKPR isikud kategoriseeritakse ühte kolmest riskirühmast: varajane prodroom, hiline prodroom või psühhootilisuse võimendumine.

ERIraos Küsimustik

ERIraos Küsimustik on 15 sümptomi kirjeldusest koosnev sõelinstrument, kus patsient märgib nimetatud sümptomite puhul, kas ta on vähemalt ühte neist viimase 12 kuu jooksul kogunud või mitte (Maurer et al., 2018). Küsimustik jagab sümptomid kolme blokki: esimesed viis küsimust pärivad mittespetsiifiliste vaimse tervise probleemide kohta nagu näiteks meeleolu ja uni. Teine blokk uurib viie spetsiifilise prodromaalse sümptomi

kohta, mis viitavad kõrgeenenud psühhoosiriskile. Viimases osas toodud viis sümptomit on iseloomulikud psühhoosiepisoodi algusele. ERIraos Küsimustiku riskilävi on ületatud, kui isik vastas jaatavalt vähemalt ühele küsimusele kas teises (prodromaalne) või kolmandas (algav psühhoos) blokis. Vastavalt ERIraos instrumendi kaheetapilisele hindamisprotsessile tuleks selle lävendi ületanud inimesed suunata spetsialisti juurde põhjalikule hindamisele ERIraos Intervjuuga (Rausch et al., 2013).

ERIraos Intervjuu

ERIraos Intervjuu on poolstruktureeritud kliiniline intervjuu, mis uurib täpsemalt 50 prodromaalse sümptomi esinemist. Sümptomid jagunevad nelja kategooriasse—21 sümptomit on mittespetsiifilised, pärides üldiste meeleolu ja somaatikaga seotud aspektide kohta nagu isu või uni. Lisaks uuritakse 11 baasilise sümptomi, 14 BLIPS-i ja nelja APS-i esinemise kohta. Iga sümptomit hinnatakse dihhotoomselt kas 1 või 0-ga neljast erinevast aspektist: 1) kas see sümptom esineb praegu, 2) kas sümptom on esinenud viimase 12 kuu jooksul, 3) kas sümptomi raskusaste on viimase 12 kuu jooksul süvenenud ja 4) kas sümptomiga kaasneb hetkel stress. Seega varieerub iga sümptomi koguskoor vahemikus 0 kuni 4 ja ERIraos Intervjuu koguskoor vahemikus 0 kuni 200. Iga BLIPS-i puhul hinnatakse ka seda, kas see esines psühhootilisel tasemel, st see ei taandunud spontaanselt 7 päeva jooksul. Lisaks enesekohasele sümptomite hindamisele hõlmab ERIraos ka 25 vaadeldava sümptomi hindamist, mis on jagatud viide kategooriasse: 1) afektiivne käitumine, 2) näoväljendused, hääled, silmside ja liigutused, 3) keel ja kõne, 4) enese esitlemine ja 5) väline tagasiside ja reaalsusele orienteeritus. Intervjueerija hindab neid aspekte intervjuu ajal patsiendi käitumise põhjal; vaadeldavate sümptomite skoori, mis varieerub vahemikus 0–75, ERIraos Intervjuu koguskoorile ei lisata.

Intervjuu skooride põhjal määratakse inimene ühte neljast grupist: 1) *kõrgeenenud psühhoosirisk puudub*, kui inimesel ei ole BLIPS-e ega APS-e, tema koguskoor on alla 30 ja baasilisi sümptomeid pole rohkem kui üks; 2) *varajane prodroom*, kui koguskoor on vähemalt 30 või esineb vähemalt kaks baasilist sümptomit; 3) *hiline prodroom*, kui esineb vähemalt üks BLIPS või üks APS, olenemata koguskoori väärtusest ja 4) *psühhootilisuse võimendumine*, kui vähemalt üks BLIPS on ilmnunud psühhoosile omase täisintensiivsusega.

Muud kliinilised mõõdikud

Lisaks hinnati osalejaid mitme täiendava kliinilise mõõdikuga, millest käesoleva uuringu kontekstis on olulised üldise toimetuleku skaala (*Global Assessment Functioning*; GAF), üldise kliinilise hinnagu skaala (*Clinical Global Impression*; CGI) ja psühhiaatrilise hinnangu lühiskaala (*Brief Psychiatric Rating Scale*; BPRS) eestikeelsed versioonid toimetuleku ja psühhopatoloogiliste sümptomite hindamiseks. GAF (Hall, 1995) on klinitsisti poolt kasutatav mõõdik igapäevase toimimise hindamiseks skaalal, mis varieerub ühest kuni sajani. Vahemik 91–100 tähistab väga head hakkamasaamist kõigil elualadel ning psüühikahäirete sümptomite puudumist, samas kui vahemiku 1–10 kirjeldus on “püsiv oht vigastada ennast või teisi (korduv vägivaldne käitumine VÕI püsiv võimetus täita minimaalselt vajalikke hügieeninõudeid VÕI tõsine suitsiidikatse selge sooviga surra” ning näiteks vahemiku 51–60 kirjeldus on “mõõdukad sümptomid (lamenenud afekt, laialivalguv kõne, paanikahood) VÕI mõõdukad raskused sotsiaalses, tööalases ja õppimisega seotud toimetulekus (nt vähe sõpru, konfliktid vanematega või töökaaslastega)”. CGI (Busner & Targum, 2007) on klinitsisti poolt antud hinnang vahemikus 1 kuni 7, kus 1 on “normaalne, pole üldse haige” ja 7 on “ekstreemselt raske haige”. BPRS (Overall & Gorham, 1962) on klinitsisti poolt kasutatav mõõdik psühhiaatriliste sümptomite nagu depressioon, ärevus ja psühhoos hindamiseks. Selles uuringus kasutati BPRS 18 sümptomiga versiooni. Iga sümptomit hinnatakse skaalal 0–6, kus 0 tähendab, et sümptomit ei esine ja 6 tähendab, et sümptom esineb äärmiselt raskel kujul.

Uurimuse käik

Uuringu läbiviimine toimus Tartu Ülikooli inimuuringute eetika komitee kooskõlastuse (241/M-31, 252/M-18 ja 283/T-30) alusel. Uuringus osalejatega viidi läbi hindamised ERIraos Küsimustiku ja Intervjuuga ning muude kliiniliste mõõdikutega (mh GAF, CGI, BPRS). ERIraos Intervjuu tehti kõikide osalejatega, olenemata Küsimustiku skoorist. Abiotsivate isikute hindamised viisid läbi vastava väljaõppe saanud psühhiaatrid, sealhulgas psühhiaatriaresidendid, või kliinilised psühholoogid. Uuringusse kutsutud tervete isikutega, kes ise abi ei otsinud, viisid ERIraos Intervjuud läbi samuti nii psühhiaatrid kui ka psühhiaatriaresidendid, aga ka mõned vastava väljaõppe saanud kliinilise psühholoogia magistrandid. Hindamise protseduuri on varasemalt täpsemalt

kirjeldatud Siim Jakobsoo (2017) magistritöös.

Analüüsimeetodid

Andmeanalüüsid viidi läbi statistilise programmeerimiskeelega R (versioon 4.0.4), kasutades RStuudio (versioon 2021.09.1). Kirjeldav statistika hõlmab keskväärtuste, standardhälvete, ulatuste ning sageduste arvutamist. Gruppidevahelised võrdlused tehti mitteparameetriliste Mann-Whitney U-testiga kahe grupi puhul, mitme grupi puhul Kruskal-Wallis H testiga koos Dunni post-hoc testidega R paketi FSA (Ogle et al., 2022) abil, kasutades Benjamini-Hochbergi korrektsiooni (Benjamini & Hochberg, 1995). Nominaalseid tunnuseid võrreldi χ^2 -testi abil. Hindajatevahelist reliaablust hinnati intraklassi korrelatsioonikordajaga (*Intraclass Correlation Coefficient*; ICC), mille arvutamiseks kasutati R paketti irr (Gamer et al., 2019). Töös kasutati versiooni ICC(1,1), mis tähistab ühesuunalist juhuslike efektidega absoluutse kooskõla mudelit olukorras, kui intervjuused viivad läbi erinevad hindajate paarid (vt täpsemalt Siim Jakobsoo (2017) magistritööst) (Koo & Li, 2016). ICC väärtused alla 0.5 osutavad nõrgale, vahemikus 0.5–0.75 mõõdukale, vahemikus 0.75–0.9 heale ja alates 0.9-st suurepärasele hindajatevahelisele reliaablusele (Koo & Li, 2016). Kliiniliste mõõdikute vahelisi seoseid analüüsiti Pearsoni korrelatsioonikordajate abil. Korrelatsioonikordajate väärtuste tõlgendamiseks on pakutud erinevaid lävendeid (Schober et al., 2018), aga käitumisteadustes lähtutakse sageli Coheni (2013) pakutud vahemikest, mille kohaselt seoseid väärtusega alla 0.3 peetakse nõrgaks, vahemikus 0.3–0.5 mõõdukaks ning üle 0.5 tugevaks. ERIraos Küsimustiku ja ERIraos Intervjuu ennustamisvõimet hinnati ROC-analüüsi abil, mis võimaldab hinnata ka mõõdiku sensitiivsust, spetsiifilisust, positiivset ning negatiivset ennustusvõimet. ROC-kõverate analüüsiks ning ROC-AUC väärtuste arvutamiseks kasutati R paketti pROC (Robin et al., 2011). ROC-AUC väärtuste tõlgendamisel võib väärtusi vahemikus 0.5–0.7 pidada kehvaks, vahemikus 0.7–0.8 aktsepteeritavaks, vahemikus 0.8–0.9 suurepäraseks ning 0.9-st suuremaid väärtusi väljapaistvaks (*outstanding*) ennustusvõimeks (Hosmer Jr et al., 2013). Pühhoortilise häire esinemist kahe aasta jooksul modelleeriti logistilise regressiooni mudelitega. Sümptomite sageduste erinevusi gruppide vahel analüüsiti riskisuhete abil, mida modelleeriti samuti logistilise regressiooni mudelitega.

Tulemused

Valimi kirjeldus

Valimi moodustasid 177 osalejat (keskmine vanus 21.9 aastat, 91 meest), kes liigitati riskirühmadesse vastavalt ERIRAOS Intervjuu hindamiskriteeriumitele—84 osalejat (47.5%; keskmine vanus 22.9 aastat, 33 meest) liigitati kõrgenenud riskita gruppi, 23 osalejat (13.0%; keskmine vanus 20.3 aastat, 13 meest) varajase prodroomi gruppi, 34 isikut hilise prodroomi gruppi (19.2%; keskmine vanus 20.3 aastat, 25 meest) ja 36 (20.3%; keskmine vanus 22.2 aastat, 20 meest) psühhoutilisuse võimendumise gruppi. Valimi demograafiline kirjeldus on toodud Tabelis 1. Gruppide vahel ilmnisid olulised erinevused vanuse, soo ja haridustee pikkuse osas. Varajase ja hilise prodroomi grupi keskmine vanus oli oluliselt madalam ülejäänud gruppide vanusest. Kõrgenenud riskita

Tabel 1

Valimi demograafiline kirjeldus

Karakteristik	Kogu valim N = 177	Kõrgenenud riskita N = 84	Varane prodroom N = 23	Hiline prodroom N = 34	Psühh. võimend. N = 36	KW χ^2 <i>p</i>
Vanus						0.001
Keskmine	21.9	22.9	20.3	20.3	22.2	
Std	4.7	4.5	4.0	4.0	5.6	
Vahemik	13–42	14–42	14–31	13–31	15–41	
Sugu						0.007
mehed	91	33	13	25	20	
naised	86	51	10	9	16	
Haridus (aastates)						<0.001
Keskmine	12.7	14.0	11.6	11.1	11.9	
Std	3.2	3.0	3.0	2.7	3.2	
Vahemik	6–20	6–20	8–19	6.5–17	7–19	
Kanep						0.19
Kokku	98 ^a	49	8 ^b	22	19	
Protsent	55.7%	58.3%	36.4%	64.7%	52.8%	

Märkused: Psühh. võimend.: Psühhoutilisuse võimendumine, KW: Kruskal-Wallis H test. ^aN = 176, ^bN = 22.

Tabel 2*Valimi kliinilised karakteristikud*

Mõõdik	Kogu valim N = 177	Kõrgenenud riskita N = 84	Varane prodroom N = 23	Hiline prodroom N = 34	Psühh. võimend. N = 36	KW MW p
ERiraos Küsimustik						<0.001
Keskmine (std)	5.5 (4.5) ^a	2.7 (3.1) ^b	7.3 (4.3)	7.9 (4.0) ^c	9.0 (3.9) ^d	
Vahemik	0–15	0–12	1–15	1–15	1–15	
ERiraos Intervjuu koguskoor						<0.001
Keskmine (std)	32.0 (31.6)	8.1 (8.8)	35.3 (13.8)	46.0 (20.9)	72.3 (32.5)	
Vahemik	0–160	0–29	10–82	10–90	8–160	
BLIPS						0.804
Keskmine (std)	0.7 (1.5)	–	–	1.7 (1.6)	1.9 (2.2)	
Vahemik	0–8	–	–	0–6	0–8	
BLIPS psühhootilisel tasemel						
Keskmine (std)	0.6 (1.7)	–	–	–	3.0 (2.8)	
Vahemik	0–12	–	–	–	1–12	
APS						0.021
Keskmine (std)	0.5 (0.8)	–	–	0.9 (0.9)	1.4 (1.0)	
Vahemik	0–3	–	–	0–3	0–3	
BAAS						<0.001
Keskmine (std)	1.9 (2.5)	0.1 (0.4)	2.3 (1.5)	3.2 (2.2)	4.8 (2.6)	
Vahemik	0–10	0–1	0–6	0–8	0–10	
Jälgitavad						<0.001
Keskmine (std)	4.7 (6.1)	1.1 (2.8)	6.7 (6.3)	7.4 (6.3)	9.0 (7.1)	
Vahemik	0–34	0–20	0–26	0–21	0–34	
GAF						<0.001
Keskmine (std)	72.1 (18.5)	86.1 (13.6)	65.6 (10.6)	58.7 (13.0)	56.5 (11.0)	
Vahemik	30–100	50–100	50–90	30–91	40–81	
CGI						<0.001
Keskmine (std)	2.6 (1.5)	1.5 (1.0)	3.4 (0.9)	3.5 (1.1)	4.0 (0.8)	
Vahemik	0–5	0–5	1–5	1–5	2–5	
BPRS						<0.001
Keskmine (std)	8.6 (9.5)	2.0 (3.3)	11.3 (5.4)	13.5 (8.8)	17.5 (11.1)	
Vahemik	0–53	0–17	1–23	1–37	0–53	

Märkused: Psühh. võimend.: Psühhootilisuse võimendumine, KW: Kruskal-Wallise H test (mitme grupi puhul), MW: Mann Whitney U test (kahe grupi puhul). ^aN = 173, ^bN = 83, ^cN = 33, ^dN = 34.

grupis oli oluliselt rohkem naisi ning hilise prodroomi grupis oli oluliselt rohkem mehi. Kõrgenenud riskita osalejate haridustee oli oluliselt pikem kui teistel gruppidel. Elu jooksul kanepit tarvitanud isikute hulk oli kõikides gruppides sarnane.

Valimi kliinilised karakteristikud on esitatud Tabelis 2. Kõigi kliiniliste mõõdikute puhul olid kõrgenenud riskita grupi keskmised skoorid oluliselt erinevad kolme riskigrupi skooridest. Psühhoootilisuse võimendumise grupi ERIraose koguskoor oli oluliselt kõrgem varajase prodroomi grupi koguskoorist ($z = -2.714$, $p = 0.010$) ning psühhoootilisuse võimendumise grupi ja hilise prodroomi grupi vaheline ERIraose koguskoori erinevus lähenes statistiselt olulisele ($z = -1.970$, $p = 0.059$). BLIPS sümptomite puhul ei esinenud olulist erinevust hilise prodroomi ja psühhoootilisuse võimendumise grupi vahel, aga APS sümptomeid oli psühhoootilisuse võimendumise grupis oluliselt rohkem ($W = 425$, $p = 0.021$). Baasilisi sümptomeid esines psühhoootilisuse võimendumise grupis oluliselt rohkem kui varase prodroomi grupis ($z = -2.348$, $p = 0.028$).

H1: ERIraos Intervjuu hindajatevaheline reliaablus

Enamik uuringus osalejaid ($N = 166$, 93.8%) olid uuringus hinnatud ERIraos Intervjuuga kahe erineva hindaja poolt. Tabelis 3 toodud ICC väärtused näitavad, et ERIraos Intervjuu koguskoori hindajatevaheline reliaablus on suurepärase (ICC = 0.984). Hindajatevaheline reliaablus on suurepärase ka nii APS kui ka BAAS sümptomite puhul (ICC > 0.9). BLIPS koguskoori reliaablus oli mõnevõrra madalam, aga siiski vahemikus,

Tabel 3

ERIraos Intervjuu hindajatevahelised reliaablused

ERIraos skoor	ICC	95% CI	F-statistik F(165,166)	<i>p</i>
Koguskoor	0.984	0.978–0.988	121	<0.001
BLIPS koguskoor	0.884	0.845–0.913	16.2	<0.001
psühhoootilisel tasemel ^a	0.936	0.913–0.952	30 ^b	<0.001
APS koguskoor	0.941	0.920–0.956	32.7	<0.001
BAAS koguskoor	0.970	0.959–0.978	65	<0.001
Jälgitavate sümptomite koguskoor	0.834	0.781–0.875	11.1	<0.001

Märkused: ^a $N = 165$. ^bVabadusastmete arv: F(164, 165).

mida saab pidada heaks ($ICC > 0.8$), sealjuures psühhootilisel tasemel BLIPS sümptomite kooskõla oli jälle suurepärase ($ICC > 0.9$). Jälgitavate tunnuste reliaablus oli samuti hea ($ICC > 0.8$). Seega võib ERIraos Intervjuu hindajatevahelist kooskõla üleüldiselt pidada suurepäraseks või heaks nii koguskoori kui ka erinevate alaskooride lõikes.

H2: ERIraos Intervjuu ja kliiniliste mõõdikute vahelised seosed

Tabelis 4 on ära toodud Pearsoni korrelatsioonikoefitsiendid ERIraos Intervjuu koguskoori ning toimetulekut ja psühhopatoloogiat hindavate skaalade (GAF, CGI, BPRS) vahel. Kõik arvutatud korrelatsioonid on statistiliselt olulised ning näitavad tugevat seost ERIraos Intervjuu ja teiste kliiniliste mõõdikute vahel. ERIraose koguskoori ja GAF skoori vaheline seos on negatiivne, mis näitab, et kõrgema Intervjuu koguskooriga seostub madalam toimetuleku tase. Seosed Intervjuu koguskoori ning CGI ja BPRS-i vahel olid positiivsed, näidates, et kõrgema ERIraose koguskooriga kaasneb psühhopatoloogia kõrgem tase.

Tabel 4

Korrelatsioonid ERIraos Intervjuu koguskoori ning teiste kliiniliste mõõdikute vahel.

Mõõdik	Pearsoni r	95% CI	p
GAF	-0.671	-0.745– -0.581	<0.001
CGI	0.718	0.638–0.783	<0.001
BPRS	0.694	0.609–0.764	<0.001

H3: ERIraos Küsimustiku võime ennustada riskiseisundit

ERIraos Küsimustiku täitsid 173 osalejat 177-st. Küsimustiku keskmine skoor sellel valimil oli 5.54 (std = 4.54). Neist 52 (30.1%) raporteerisid sümptomeid ainult Küsimustiku esimesest blokist (keskmine skoor 0.77, std = 0.96) ja seega jäid alla riskiläveni. Kolmkümmend kaks osalejat (18.5%) raporteerisid sümptomeid ka Küsimustiku teisest blokist (keskmine skoor 3.75, std = 1.81) ning neid kategoriseeritakse seega prodromaalseisundis olevaks. Küsimustiku kolmandast osast (lisaks esimesele ja teisele blokile) raporteerisid sümptomeid 89 uuritavat (51.4%) (keskmine skoor 8.98, std = 3.48) ja neid võib pidada algava psühhooosi seisundis olevateks. Kokku 121 isikut (prodromaal ja algav psühhooos) läbisid seega Küsimustiku sõela.

Tabel 5

ERIraos Küsimustiku eksimismatriks võrreldes ERIraos Intervjuu riskigrupi kategoriseerimisega

ERIraos Intervjuu	ERIraos Küsimustik		Kokku
	Ei ületanud riskiläve	Ületasid riskiläve	
Ei ületanud riskiläve	44	39	83
Ületasid riskiläve	8	82	90
Kokku	52	121	173

ERIraos Küsimustiku eksimismatriks võrdluses ERIraos Intervjuu alusel antud riskihinnangutega on esitatud Tabelis 5. Küsimustiku ennustusvõime karakteristikud on ära toodud Tabeli 6 esimeses reas. ERIraos Küsimustiku ROC-AUC väärtus on suurepärane, Küsimustikul on kõrge sensitiivsus ja negatiivne ennustusvõime ning mõõdukas spetsiifilisus ning positiivne ennustusvõime. Esitatud tulemusest võib järeldada, et eestikeelne ERIraos Küsimustik toimib hästi riskigrupi rikastamise sõelinstrumentina. Ühest küljest õnnestus selle alusel tuvastada enamuse nendest, kellel hiljem ERIraos Intervjuu alusel kõrgeenenud risk tuvastati ning samal ajal õnnestus kõrge täpsusega välja filtreerida ilma kõrgeenenud riskita isikud.

Tabel 6

ERIraos Küsimustiku ja ERIraos Intervjuu ennustusvõime karakteristikud

	ROC-AUC	Sensitiivsus	Spetsiifilisus	PPV	NPV
ERIraos Küsimustik	0.860	0.911	0.530	0.678	0.846
ERIraos Intervjuu	–	0.970	0.424	0.376	0.976

Märkused: PPV: positiivne ennustusvõime, NPV: negatiivne ennustusvõime. ERIraos Küsimustiku ROC-AUC skoor on arvatud Küsimustiku koguskoori võimekuse alusel ennustada ERIraos Intervjuu alusel määratud riskihinnangut (riskita vs ühes kolmest riskigrupist). Muud ennustuskarakteristikud on arvatud etteantud lävendit kasutades (vähemalt üks sümptom teisest või kolmandast blokist). ERIraos Intervjuu ennustuskarakteristikud on arvatud Intervjuu alusel riskigrupi määratud isikute diagnostilise staatuse alusel.

H4: ERIraos Intervjuu võime ennustada psühhootilise häire diagnoosi

Järgmisesse analüüsi on kaasatud need 121 uuritavat, kelle puhul ERIraos Küsimustik indikeeris kõrgeenenud riski ning lisaks need 4 isikut, kellel ei olnud ERIraos Küsimustiku hinnanguid. Analüüsi eesmärgiks on vaadata, kui hästi ennustavad ERIraos Intervjuu riskikriteeriumid seda, kes hiljem said psühhootilise häire diagnoosi.

Eksimismaatriks on esitatud Tabelis 7. ERIraos Intervjuu ennustusvõime karakteristikud on toodud Tabelis 6 alumises reas. Sarnaselt ERIraos Küsimustikuga on ka ERIraos Intervjuu sensitiivsus ja negatiivne ennustusvõime väga kõrged, mis tähendab, et Intervjuu alusel on võimalik väga täpselt tuvastada need isikud, kellel kõrgeenenud psühhosiriski ei ole. Spetsiifilisus ja positiivne ennustusvõime on madalamad, mis viitab sellele, et lisaks ERIraose riskigrupi hinnangule on vaja kasutada veel muid prediktoreid, et täpsemalt tuvastada neid isikuid, kellel on kõrgem risk kahe aasta jooksul psühhootilise häire diagnostiliste kriteeriumite täitumiseks.

Järgmisena sobitati logistilise regressiooni mudelid ERIraos Intervjuu alusel riskirühma kuuluva alamvalimi diagnostilise seisundi ennustamiseks (vt Tabel 8). Mudel 1 on baasmudel, sisaldades ainult neid demograafilisi näitajaid, mille puhul gruppide vahel esinesid olulised erinevused. Mudel 1 oli statistiliselt oluline, $\chi^2(89) = 8.13, p = 0.043$, $R^2 = 11.6\%$ (Nagelkerke). Statistiliselt oluliselt ennustas psühhootilise häire diagnoosi vanus ($\exp(B) = 1.171, p < 0.05$)—vanuse kasvades psühhootilise häire diagnoosi saamise tõenäosus suurenes. Mudel 2 lisab demograafilistele tunnustele ERIraos Intervjuu hindamisest saadud prediktorid: Intervjuu koguskoor, BLIPS-ide, APS-ide ja baasiliste

Tabel 7

ERIraos Intervjuu eksimismaatriks võrreldes psühhootilise häire diagnostiliste kriteeriumite täitmisega kahe aasta jooksul

Psühhootilise häire diagnoos	ERIraos Intervjuu		Kokku
	Kõrgeenenud riskita	Kõrgeenenud riskiga	
Jah	1	32	33
Ei	39	53	92
Kokku	40	85	125

Tabel 8*Logistilise regressiooni mudelid psühhootilise häire diagnoosi ennustamiseks*

Prediktor	Mudel 1			Mudel 2		
	<i>OR</i>	<i>95% CI</i>	<i>p</i>	<i>OR</i>	<i>95% CI</i>	<i>p</i>
Vabaliige	0.373	0.040–3.227	0.373	0.045	0.002–0.793	0.043
Vanus	1.171	1.011–1.381	0.043	1.137	0.954–1.395	0.177
Sugu (naine)	0.434	0.156–1.121	0.093	0.385	0.100–1.315	0.140
Haridus	0.791	0.609–1.001	0.061	0.861	0.647–1.125	0.284
ERIraos koguskoor				1.003	0.959–1.047	0.902
BAAS				1.086	0.774–1.538	0.632
BLIPS				1.983	1.288–3.279	0.004
BLIPS psühhootilisel tasemel				1.216	0.836–1.811	0.316
APS				0.521	0.196–1.236	0.160
Jälgitavad				1.086	1.002–1.181	0.045

Märkused: Mudel 1: demograafiliste tunnustega baasmudel. Mudel 2: ERIraos Intervjuu tunnustega mudel.

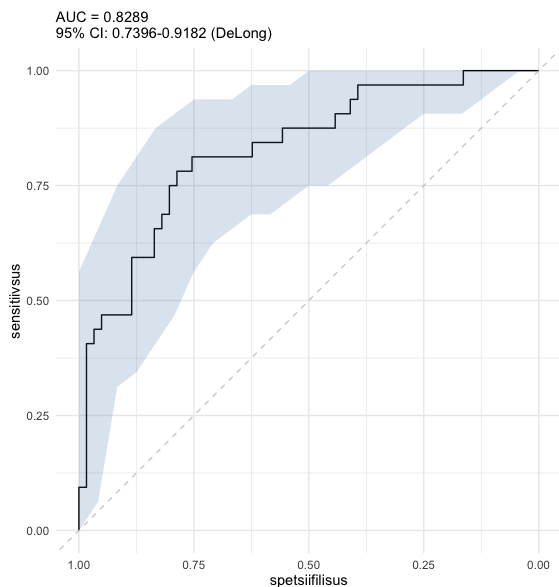
sümptomite koguskoor, psühhootilisel tasemel esinenud BLIPS-ide koguskoor ning jälgitavate tunnuste koguskoor. Mudel oli statistiliselt oluline võrreldes demograafiliste tunnustega mudeliga, $\chi^2(83) = 22.25, p = 0.001, R^2 = 38.5\%$ (Nagelkerke). Statistiliselt oluliste prediktoritena avaldusid selles mudelis BLIPS koguskoor ($exp(B) = 1.983, p < 0.01$) ja jälgitavate sümptomite koguskoor ($exp(B) = 1.086, p < 0.05$). Ehk mida rohkem uuritav raporteeris BLIPS-e ning hindaja tuvastas jälgitavaid sümptomeid, seda suurema tõenäosusega sai see isik kahe aasta jooksul psühhootilise häire diagnoosi.

Tabelis 9 on näidatud nii demograafiliste tunnustega mudeli (Mudel 1) kui ka ERIraos tunnustega mudeli (Mudel 2) ROC-AUC väärtused ning ennustavad karakteristikud optimaalse otsustuslävendi korral. Optimaalne otsustuslävend leiti Youdeni J statistiku (Youden, 1950) alusel. Mõlema mudeli puhul on optimaalne otsustuslävi madalam tavapärasest väärtusest 0.5. Mõlema mudeli sensitiivsused ja negatiivsed ennustusvõimed on samal tasemel, ERIraos tunnustega mudel parandab spetsiifilisust ja positiivset ennustusvõimet. ERIraos tunnustega mudeli (Mudel 2) ROC-kõver koos AUC väärtusega on näidatud Joonisel 1a.

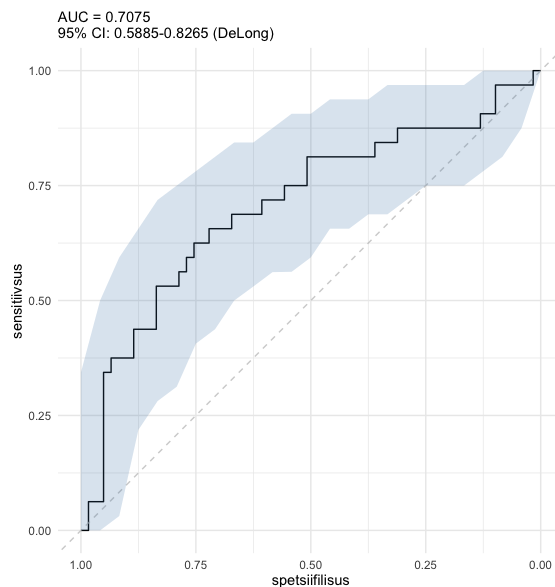
Joonis 1

Psühhootilise häire diagnoosi ennustavate mudelite ROC-kõverad.

(a) *Mudel 2: ER Iraos Intervjuu tunnused*



(b) *Mudel 2: ristvalideerimisega hindamine*



H5: Psühhootilist häiret ennustava mudeli üldistusvõime

ER Iraos Intervjuu skoori prediktorina kasutava logistilise regressiooni mudeli (Mudel 2 eelmises seksioonis) üldistusvõime hindamiseks kasutati ristvalideerimise protseduuri. Selleks jagati mudeli aluseks olev andmestik viieks võrdseks osaks stratifitseerimise põhimõttel, nii et psühhootilise häire diagnoosi saanud isikute osakaal oleks igas osas sarnane. Seejärel sobitati logistilise regressiooni mudel viis korda, võttes

Tabel 9

Logistilise regressiooni mudelite ennustavad karakteristikud

	ROC-AUC	Lävend	Sensitiivsus	Spetsiifilisus	PPV	NPV
Mudel 1	0.693	0.272	0.844	0.508	0.474	0.861
Mudel 2	0.829	0.303	0.812	0.754	0.634	0.885
Mudel 2 (RV)	0.708	0.336	0.594	0.754	0.559	0.780

Märkused: Mudel 1: demograafiliste tunnustega baasmudel. Mudel 2: ER Iraos Intervjuu tunnustega mudel. RV: ristvalideerimisega hindamine. PPV: positiivne ennustusvõime, NPV: negatiivne ennustusvõime.

iga kord neli osa sobitamise aluseks ja jättes ühe osa hindamiseks, nii et hindamise osa oli iga kord erinev. Sellisel viisil said kõik valimi punktid viie erineva mudeli alusel ennustusliku hinnangu, mille alusel saab hinnata ERIRAose tunnustega logistilise regressiooni mudeli üldistusvõimet.

Joonisel 1b on näidatud ROC-kõver, mis on saadud kogu valimi testhinnangute alusel. Kuna iga sobitatud mudeli puhul oli optimaalne otsustuslävend erinev, siis lõplikuks otsustuslävendiks võeti kõigi viie mudeli treeningosa otsustuslävendi keskmine ($th = 0.336$, $std = 0.071$). Seda otsustuslävendit rakendades saadud ennustuskarakteristikud on esitatud Tabeli 9 alumises reas. Kuigi ristvalideerimise tulemusena saadud ennustavad karakteristikud on madalamad kui kogu valimile sobitatud mudeli puhul, siis ristvalideerimise käigus saadud ROC-AUC hinnangu usalduspiirid ei hõlma juhusepiiri 0.5, mis viitab sellele, et mudel siiski suudab ennustada juhusest paremini.

K1: Psühhoatilise häire diagnostiliste kriteeriumite täitumise määr kahe aasta jooksul

Uuringu valimi 177-st osalejast 33 sai kahe aasta jooksul psühhoatilise häire diagnoosi. Üks neist inimestest kuulus ERIRAose kriteeriumite kohaselt kõrgenenud riskita gruppi, olles seega valenegatiivne. Kolme riskigrupi ($N = 93$) liikmed moodustavad kõrgenenud psühhoosiriskiga rikastatud valimi. Neist täitis psühhoatilise häire diagnostilised kriteeriumid kahe aasta jooksul 32 isikut. Seega on käesoleva uuringu valimi alusel psühhoatilise häire diagnostiliste kriteeriumite täitumise määr kahe aasta jooksul 34.4%. Kõige sagedamini diagnoositi skisotüüpset häiret (F21, $N = 9$, 28.1%), ägedat mööduvat psühhoatilist episoodi (F23, $N = 9$, 28.1%) ning skisofreeniat (F20, $N = 5$, 15.6%). Lisaks diagnoositi muud mitteorgaanilist psühhoosi (F28, $N = 3$, 9.4%), püsivat luululist häiret (F22, $N = 2$, 6.3%), skisoafektiivset häiret (F25, $N = 2$, 6.3%) ning täpsustamata mitteorgaanilist psühhoosi (F29, $N = 2$, 6.3%).

K2: Sümptomite sageduste analüüs

ERIRAos Intervjuu hõlmab nelja tüüpi sümptomeid—üldised vaimse tervise sümptomid, mis üksi on liiga mittespetsiifilised, et viidata kõrgenenud psühhoosiriskile, va juhul, kui neid esineb piisavalt üheskoos (ERIRAose Intervjuu koguskoori kriteerium). Ülejäänud kolm sümptomitüüpi on spetsiifilised KKPR seisundile. Baasilised sümptomid

Tabel 10*Baasiliste sümptomite, BLIPS ja APS esinemissagedus riskirühmades*

	BAAS	APS	BLIPS	BLIPS ps
Kõrgenenud riskita (N = 84)	12	-	-	-
<i>diagnoosiga</i> (N = 1)	0	-	-	-
<i>diagnoosita</i> (N = 83)	12	-	-	-
Varajane prodroom (N = 23)	20	-	-	-
<i>diagnoosiga</i> (N = 4)	3	-	-	-
<i>diagnoosita</i> (N = 19)	17	-	-	-
Hiline prodroom (N = 34)	32	21	27	-
<i>diagnoosiga</i> (N = 13)	11	6	12	-
<i>diagnoosita</i> (N = 21)	21	15	15	-
Psühhoootilisuse võimendumine (N = 36)	34	29	23	36
<i>diagnoosiga</i> (N = 15)	15	14	11	15
<i>diagnoosita</i> (N = 21)	19	15	12	21
Kokku (N = 177)	98	50	50	36

Märkused: BLIPS ps: BLIPS psühhoootilisel tasemel.

viitavad nii varasele kui ka hilisele prodroomile, BLIPS ja APS kirjeldavad rohkem hilist prodroomi. Järgnevalt analüüsiti kolme kõrgenenud psühhoosriskile spetsiifilist sümptomirühma— baasilised, BLIPS ja APS—võrreldes iga sümptomi esinemissagedust kahes grupis. Esimeses grupis on need kõrge psühhoosiriskiga uuritavad, kes kahe aasta jooksul täitsid mõne psühhoootilise häire diagnostilised kriteeriumid ning teises grupis need kõrge psühhoosiriskiga isikud, kellele psühhoootilise häire diagnoosi kahe aasta jooksul välja ei pandud. Baasiliste sümptomite sagedusi analüüsiti ka kolme erineva raskustasemega riskigrupi lõikes. Kõigi vaadeldavate sümptomite üldine levimus ER Iraose riskirühmades on esitatud Tabelis 10.

K2.1: Baasiliste sümptomite esinemissagedus riskigruppides

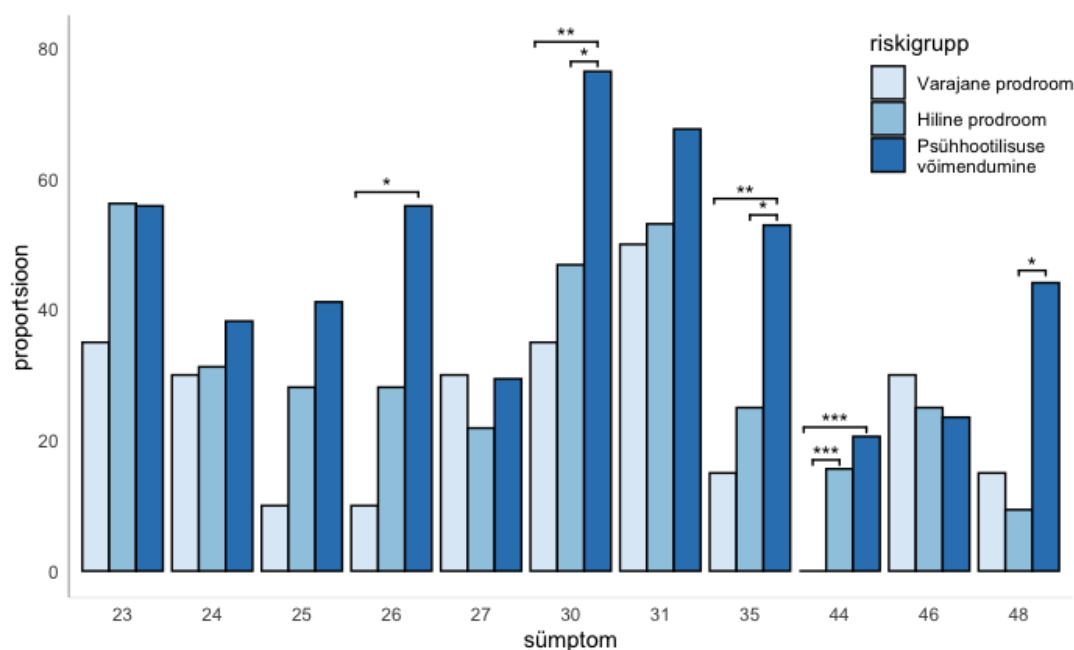
Baasilistest sümptomitest esines KKPR isikute seas kõige sagedamini derealisatsiooni ja depersonalisatsiooni (58.1%), vähenenud võimekust eristada ideid, tajusid, fantaasiaid ja tõelisi mälestusi (55.8%) ning minevikusündmustega seotud mõtete

püsisivat kordumist (51.2%). Kõige harvemini esines nägemistaju häireid (14.0%), haistmis-, maitsmis-, tundlikkuse-, kehalisi ja taktiliseid tajusid, häiritud kehataju (24.4%) ning akustilise taju häireid (25.6%).

Riskigruppide vahelised erinevused baasiliste sümptomite esinemises on kujutatud Joonisel 2. Baasiliste sümptomite esinemissagedused on näidatud suhtena igas ERIRAOS riskigrupis, st kui sageli mingi sümptom esines igas riskigrupis võrreldes kõikide baasilisi sümptomeid raporteerinud isikute arvuga selles grupis. Nägemistaju häireid (vt Joonisel 2 sümptom nr 44) varajase prodroomi grupis ei esinenud üldse. Vähenenud võimekust eristada ideid, tajusid, fantaasiaid ja tõelisi mälestusi (sümptom nr 30) ning tähenduslikke ideid, subjektikesksust (35) esines psühhootilise võimendumise grupis oluliselt sagedamini võrreldes varase ja hilise prodroomi grupiga. Mõtete blokeerumist (26) esines oluliselt sagedamini psühhootilise võimendumise grupis võrreldes varajase prodroomiga ning tajuhäireid (48) esines psühhootilise võimendumise grupis oluliselt

Joonis 2

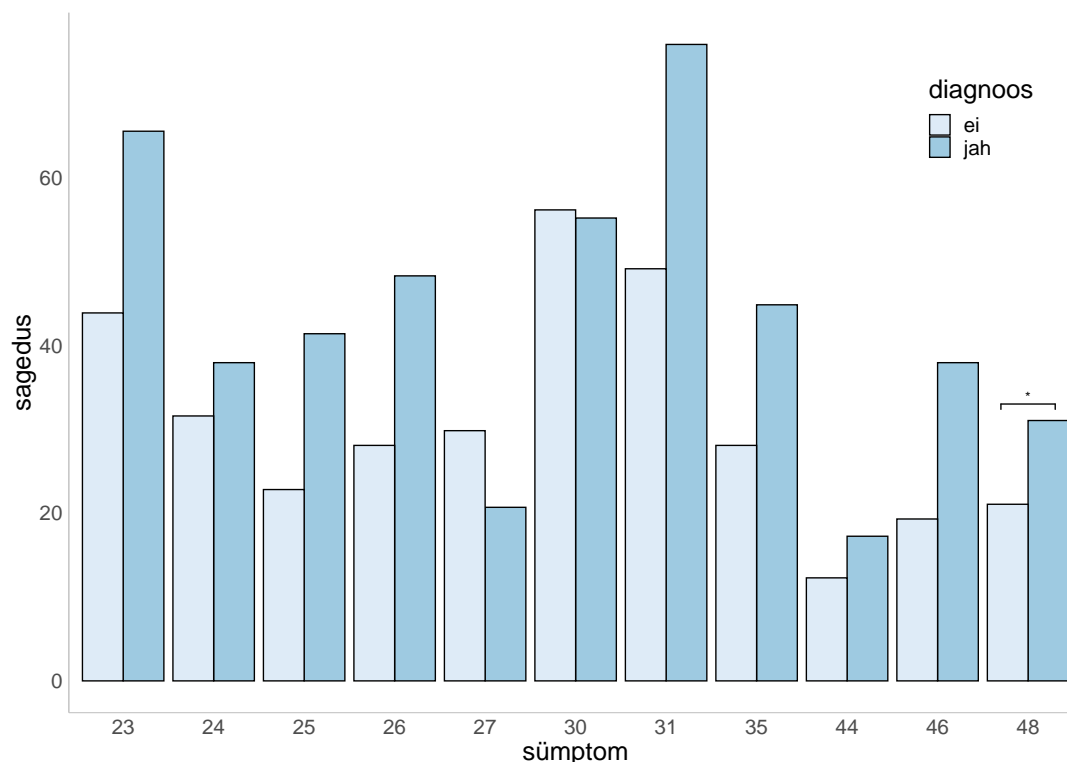
Erinevused baasiliste sümptomite esinemise sageduses riskigruppide vahel



23: Minevikusündmustega seotud mõtete püsiv kordumine, 24: Retseptiivse kõne häired, 25: Mõtete interferents, 26: Mõttekäigu kiirenemine, 27: Mõtete blokeerumine, 30: Vähenenud võimekus eristada ideid, tajusid, fantaasiaid ja tõelisi mälestusi, 31: Derealisatsioon, depersonalisatsioon, 35: (Ebastabiilsed) tähenduslikud ideed, subjektikesksus, 44: Nägemistaju häired, 46: Akustilise taju häired, 48: Haistmis-, maitsmis-, tundlikkuse-, kehalised- ja taktilised tajud; häiritud kehataju.

Joonis 3

Baasiliste sümptomite sageduse erinevused sõltuvalt uuritava diagnostilisest staatusest



23: Minevikusündmustega seotud mõtete püsiv kordumine, 24: Retseptiivse kõne häired, 25: Mõtete interferents, 26: Mõttekäigu kiirenemine, 27: Mõtete blokeerumine, 30: Vähenenud võimekus eristada ideid, tajusid, fantaasiaid ja tõelisi mälestusi, 31: Derealisatsioon, depersonalisatsioon, 35: (Ebastabiilsed) tähenduslikud ideed, subjektikesksus, 44: Nägemistaju häired, 46: Akustilise taju häired, 48: Haistmis-, maitsmis-, tundlikkuse-, kehalised- ja taktiilsed tajud; häiritud kehataju.

rohkem võrreldes hilise prodroomi grupiga.

K2.2: Baasiliste sümptomite esinemissagedus diagnoosi alusel

Joonisel 3 on näidatud baasiliste sümptomite sageduste võrdlus KKPR isikutel, kes kahe aasta jooksul said psühhootilise häire diagnoosi võrdluses nendega, kes diagnoosi ei saanud. Riskisuhete analüüsi kohaselt oli ainult kehataju häirete (48) sagedus oluliselt erinev diagnoosiga ja diagnoosita grupi vahel—kahe aasta jooksul psühhootilise häire diagnoosi saanud isikutest suurem hulk koges häiritud kehataju baastasemel.

K2.3: BLIPS esinemissagedused diagnoosi alusel

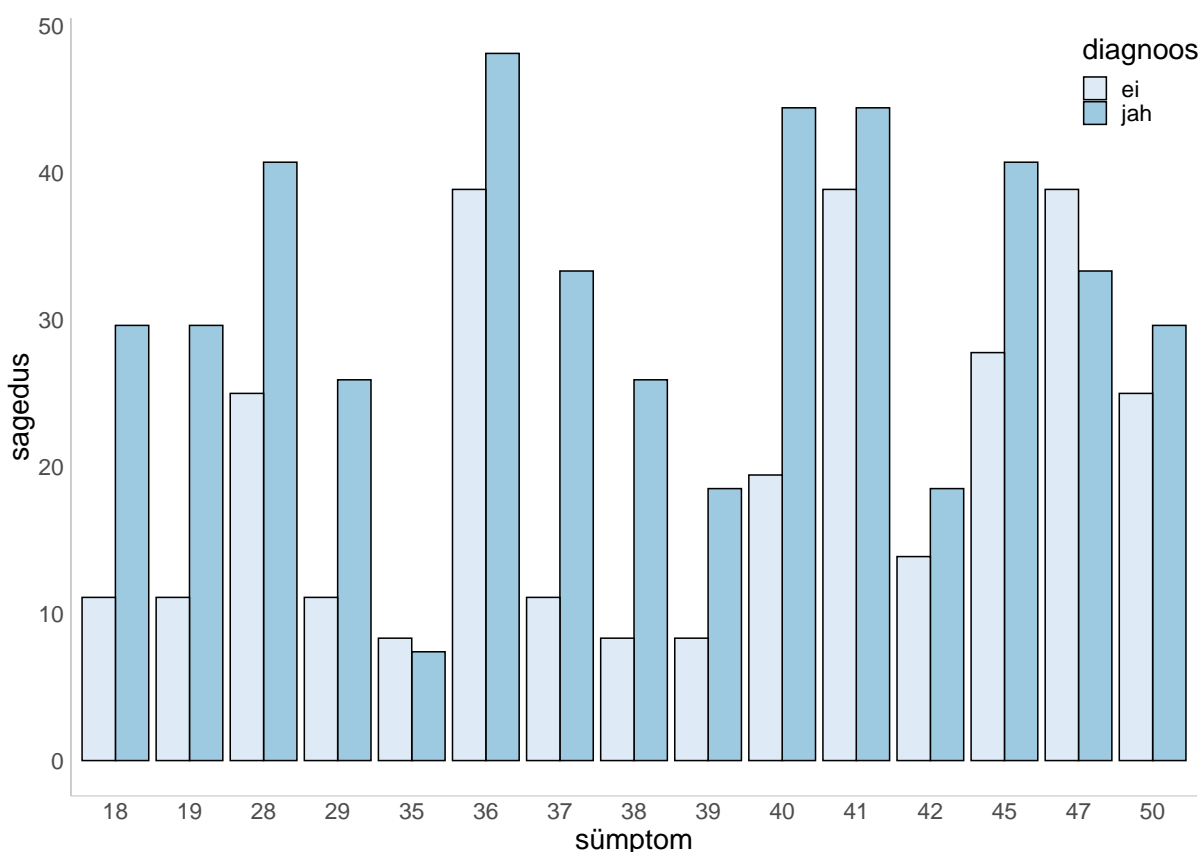
Selle analüüsi jaoks pandi kokku BLIPS sümptomid (hilise prodroomi riskigrupi kriteerium) ning psühhootilisel tasemel esinevad BLIPS sümptomid (psühhootilisuse

võimendumise riskigrupi kriteerium). Kokku esines BLIPS sümptomeid 63 isikul. Kõige sagedamini esines tähendusluulumõtteid (42.6%), armukadeduse, süü, religiooni või nihilistlikke luulumõtteid (41.3%) ning kuulmishallutsinatsioone (36.5%). Kõige vähem esines tähenduslikke ideid (7.9%), suurusluulumõtteid (12.7%) ning luulumõtteid kontrollist ja hüpohondrilisi luulumõtteid (kumbagi 15.9%).

Joonisel 4 on näidatud BLIPS sageduste võrdlus KKPR isikutel, kes kahe aasta jooksul said psühhootilise häire diagnoosi ning neil, kes diagnoosi ei saanud. Kuigi riskisuhete analüüsi kohaselt esines statistiliselt oluline erinevus luulumõtetes kontrollist

Joonis 4

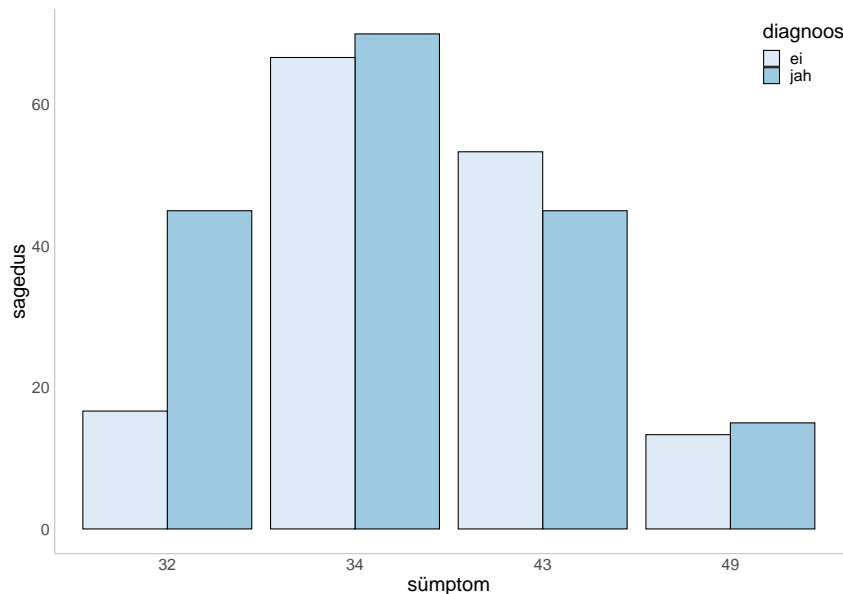
BLIPS sageduse erinevused sõltvalt uuritava diagnostilisest staatusest



18: Katatoonsed sümptomid (hüpokineesia või akineesia), 19: Katatoonilised sümptomid (hüperkineesia), 28: Mõtete tagasivõtmine, mõtete lugemine ja mõtete lisamine, 29: Valjuhäälsed mõtted ja mõtete edastamine, 35: Tähenduslikud ideed, 36: Tähendusluulumõtted, 37: Luululine tajus, luululine väärtõlgendus, 38: Luulumõtted kontrollist, 39: Suurusluul, 40: Tagakiusamise luulumõte, 41: Armukadeduse, süü, religiooni ja nihilistlikud luulumõtted, 42: Hüpohondriline luulumõte, 45: Visuaalsed hallutsinatsioonid, 47: Kuulmishallutsinatsioonid, 50: Haistmis-, maitsmis-, tundlikkuse-, kehalised- ja taktiilsed hallutsinatsioonid.

Joonis 5

APS sageduse erinevused sõltuvalt uuritava diagnostilisest staatusest



32: Hõivatus müstilistest mõtetest/ebatavalise sisuga mõtted, 34: Kahtlustamine/mitte usaldamine, 43: Ebanormaalne tajus, 49: Kehalised illusioonid.

(38) sageduses ning statistilisele olulisusele lähenesid ka valjuhäälsed mõtted ja mõtete edastamine (29) ning armukadeduse, süü, religiooni ja nihilistlikud luulumõtted (41), ei saa neid tulemusi piisavalt usaldusväärseteks pidada, sest andmepunktide arv ($N = 63$) oli arvestades prediktorite arvu (15) väga väike.

K2.4: APS esinemissagedused diagnoosi alusel

APS sümptomeid esines kokku 50 uuritaval. Kõige sagedamini esines kahtlustamist/mitte usaldamist (68%), mõnevõrra vähem ebanormaalset tajus (50%), harvem esines ebatavalise sisuga mõtteid (28%) ning kehalisi illusioone (14%). Joonisel 5 on näidatud APS sageduste võrdlus APS-e raporteerinud KKRPs isikutel, kes kahe aasta jooksul said psühhootilise häire diagnoosi ning neil, kes diagnoosi ei saanud. Ükski riskisuhe ei osutunud statistiliselt oluliseks $p = 0.05$ tasemel, kuigi ebatavalise sisuga mõtted (32) lähenesid olulisele ($OR = 4.42$, 95% CI 0.98–20.06, $p = 0.054$).

Arutelu

Käesoleva töö põhipanuseks on varajase psühhosiriski tuvastamise instrumendi ERIraos Eesti oludele valideerimise lõpule viimine. Järgmise sammuna on võimalik hakata ERIraos instrumendi eestikeelset versiooni rakendama kliinilises praktikas. Töös

läbiviidud hüpoteesid said kõik kinnituse: 1) ERIraos Intervjuu hindajatevaheline reliaablus on sõltuvalt skoorist hea või suurepärane, 2) ERIraos Intervjuu ja teiste toimetulekut ning psühhopaatoloogiat hindavate mõõdikute vahel on tugevad statistiliselt olulised seosed, 3) ERIraos Küsimustiku võime sõeluda kõrgenenud psühhosiriskiga isikuid on väga hea (ROC-AUC = 0.86), 4) ERIraos Intervjuu skoores prediktoritena kasutava logistilise regressiooni mudeli võime ennustada psühhootilise häire diagnostiliste kriteeriumite täitumist kahe aasta jooksul oli väga hea (ROC-AUC = 0.83) ning 5) ennustava logistilise regressiooni mudeli üldistusvõime oli juhuslikust oluliselt parem (ROC-AUC = 0.71). Seega võib öelda, et ERIraose eestikeelne versioon on efektiivne instrument kõrge psühhosiriskiga grupi astmeliselt rikastamiseks, et tuvastada isikuid, kelle puhul on näidustatud kliiniline jälgimine ja vajadusel ka ravi.

ERIraos Küsimustiku sensitiivsus oli väga kõrge, sõeludes välja üle 90% kõigist neist uuringus osalejatest, kellel hiljem tuvastati ERIraos Intervjuu alusel kõrgenenud psühhosirisk. Samuti oli Küsimustiku negatiivne ennustusvõime ligi 85%, sõeludes väga kõrge täpsusega välja need isikud, kellel hiljem kõrgenenud psühhosiriski ei tuvastatud. ERIraos Küsimustik on mõeldud kasutamiseks abiotsivatele isikutele, kelle puhul on kahtlus või viiteid psühhootiliste elamuste kogemisele. Mõnevõrra võivad käesolevas uuringus raporteeritud ennustusvõime karakteristikud olla mõjutatud asjaolust, et valimisse kuulus ka isikuid, kes ei olnud abiotsivad.

Käesolevas töös kasutati Rausch et al. (2013) poolt pakutud Küsimustiku kriteeriumeid, mille kohaselt on kõrgenenud riski indikatsiooniks vähemalt ühe sümptomi raporteerimine Küsimustiku teisest või kolmandast blokist. Maurer et al. (2018) kirjeldavad avaldamata magistritöös läbiviidud ERIraos Küsimustiku valideerimisuuringut (Laier, 2008), mille kohaselt osutus ka ERIraos Küsimustiku koguskoor oluliseks psühhootilise häire riski ennustavaks teguriks. Maurer et al. (2018) refereeringu kohaselt suurenes psühhootilise häire risk 12%-lt nendel isikutel, kelle Küsimustiku koguskoor oli maksimaalselt 10, 36%-ni neil, kelle koguskoor oli vähemalt 11. Samasugune analüüs tõi selle töö andmestikul esile sarnased tulemused. Samas peab märkima, et käesoleva uuringu valimis ei leidunud ühtegi diagnoosi saanud isikut, kes poleks raporteerinud vähemalt ühte sümptomit Küsimustiku kas teisest või kolmandast blokist. Samuti varieerus diagnoosi saanud isikute Küsimustiku koguskoor vahemikus 2–15, mis ei toeta koguskoori kasutamist kõrgenenud riski indikatsioonina. Pigem

toetavad käesoleva uuringu andmed Rausch et al. (2013) kriteeriumi kasutamist.

Sarnaselt eelnevale tööle ERIraos Intervjuu eesti keelde adapteerimiseks (Jakobsoo, 2017) leiti ka käesolevas töös väga kõrge hindajatevaheline reliaablus nii ERIraos Intervjuu koguskooride kui ka BLIPS-ide, APS-ide ja baasiliste sümptomite koguskooride ning samuti jälgitavate sümptomite koguskoori osas. Kõik ICC reliaablushinnangud olid > 0.8 . Tuleb aga arvestada, et mõlemad hindajad osalesid samal intervjuul, st üks hindaja intervjueris uuritavat ning teine vaatas intervjuud pealt ning samal ajal andis oma hinnangu sümptomitele. Sellest tulenevalt võivad ERIraos Intervjuu hindajatevahelised reliaablused olla mõnevõrra ülehinnatud võrreldes olukorraga, kui mõlemad hindajad oleksid teinud osalejaga sõltumatu intervjuu.

Diagnostilist staatust ennustavates logistilise regressiooni mudelites osutusid statistiliselt olulisteks prediktoriteks BLIPS sümptomite koguskoor ja jälgitavate sümptomite koguskoor. BLIPS sümptomite olulisust psühhootilise häire ennustamisel tõid välja ka Fusar-Poli et al. (2016) oma metaanalüüsis, kus võrreldes erinevaid riskikriteeriume (BLIPS, APS, GRD ja baasiliste sümptomite kriteerium) leiti, et just BLIPS kriteeriumi täitmine oli võrreldes teiste kriteeriumitega suurema tõenäosusega seotud psühhootilise häire avaldumisega nii ühe, kahe ja kolme aasta kui ka 4+ aasta perspektiivis. Fusar-Poli et al. (2017) jälgisid 80 BLIPS-kriteeriumile vastavat KKPR isikut viie aasta vältel ning leidsid, et just korduv BLIPS oli seotud kõrgema psühhosiriskiga. Kuigi käesolevas uuringus otseselt BLIPS-ide korduvust ei mõõdetud, võib kõrgem ERIraose BLIPS skoor samuti viidata episoodide korduvusele.

Jälgitavate tunnuste koguskoor osutus logistilise regressiooni mudelites teiseks oluliseks prediktoriks. ERIraos Intervjuu jälgitavad tunnused kajastavad nii väljenduslikke kui ka käitumuslikke aspekte. Erinevalt ülejäänud sümptomitest, mille hindamine baseerub inimese enesekohasel raporteerimisel, hindab jälgitavaid sümptomeid intervjuud läbiviiv klinitsist. Kuna erinevad hindajad võivad jälgitavaid aspekte hinnata erinevalt, võivad nende hindamise tulemused olla heterogeensed, mis on ka põhjuseks, miks jälgitavate tunnuste skoori ei lisata ERIraose koguskoorile (Maurer et al., 2018). Käesolevas uuringus oli jälgitavate tunnuste hindajatevaheline reliaablus kõikidest hinnatud kategooriatest kõige madalam, kajastades hindajatevahelist heterogeensust. Samas oli reliaablus ($ICC = 0.834$) heterogeensusest hoolimata siiski vahemikus, mida võib pidada heaks (Koo & Li, 2016), mistõttu oli põhjendatud jälgitavate tunnuste

koguskoori kasutamine prediktorina ennustavates mudelites.

Kui BLIPS ja APS sümptomid kajastavad psühhoosi positiivseid sümptomeid, siis ERIraose jälgitavad tunnused kajastavad lisaks veidrale käitumisele ka negatiivseid sümptomeid nagu lame afekt, depressiivsus, vähenenud näoväljendused, monotoonne kõne, motoorne pidurdatus jne. Negatiivsete sümptomite olulisus skisofreeniapatsientide pikaajaliste väljavaadete ennustamisel on hästi teada (Cassidy et al., 2010; Remington et al., 2016). Viimasel ajal on negatiivsete sümptomite mõju ka KKPR isikute pikaajalistele väljavaadetele rohkem uuritud. Hiljuti publitseeritud metaanalüüsis leiti, et negatiivsed sümptomid omavad psühhootilise häire ennustamisel prediktorina mõningat tõendus põhisust (de Pablo, Besana, et al., 2021). Käesoleva uuringu tulemused lisavad tõendust sellele järeldusele.

ERIraos Intervjuu koguskoor ei ennustanud oluliselt diagnostilist staatust kahe aasta pärast. See tulemus on vastuolus Maurer et al. (2018) analüüsidega, mille alusel järeldati, et ERIraos Intervjuu koguskoor on oluline psühhootilise häire diagnoosi ennustav prediktor. Maurer et al. (2018) analüüsi kohaselt oli ERIraose Intervjuu koguskoor lineaarses seoses psühhootilise häire diagnoosi riskiga, suurenedes 30%-lt, kui koguskoor oli vahemikus 70–90, 50%-ni, kui koguskoor ületas 90. Replikeerides Maurer et al. (2018) analüüsi käesoleval valimil ilmnisid peaaegu identsed tulemused—grupeerides Intervjuu koguskoorid samadesse vahemikesse (0–19, 20–70, 70–90, 90–200) ilmnis lineaarne funktsioon grupi ning riskimäära vahel. Samas tuleb silmas pidada, et grupid ei ole võrdse ulatusega, mistõttu seos koguskoori ja riskimäära vahel ei ole tegelikult lineaarne. Samuti on sellisel viisil moodustatud gruppide suurused väga erinevad ning enamik isikutest, kes diagnoosi said, kuulusid suurimasse gruppi vahemikuga 20–70, osad diagnoosi saanutest kuulusid ka madalaima vahemikuga gruppi. Seega hoolimata näilisest lineaarsest seosest Intervjuu koguskoori ja riskimäära vahel ei tundu ERIraos Intervjuu koguskoor olevat piisav prediktor ennustamiseks psühhootilise häire diagnoosi, mida näitasid ka logistilise regressiooni analüüsi tulemused.

Samas korreleerusid ERIraos Intervjuu koguskoorid mõõdukalt kuni tugevalt nii üldist toimetulekut hindava GAF kui ka psühhopatooloogiat hindavate CGI ja BPRS skooridega. Erinevalt teistest psühhoosiriski mõõdikutest (CAARMS, SIPS), mis kõrge riski tuvastamiseks nõuavad, et isiku üleüldine funktsioneerimine peab olema viimase aasta jooksul märkimisväärselt alanenud (GAF skoori langus vähemalt 30%)

ERIraos instrument funktsioneerimise languse kriteeriumit ei sea. Rausch et al. (2013) pakkusid, et ERIraose puhul ei ole funktsioneerimise languse kriteerium isegi vajalik, kuna ERIraose koguskoor, korreleerudes oluliselt GAF-skooriga, võtab funktsioneerimise langust juba arvesse. Ka käesolevas uuringus leiti tugev negatiivne korrelatsioon ERIraos Intervjuu koguskoori ja GAF skoori vahel, mille kohaselt kõrgem ERIraose koguskoor on seotud madalama funktsioneerimise tasemega. Rausch et al. (2013) uuringus leitud korrelatsioon ERIraose koguskoori ja GAF skoori vahel oli kaks korda nõrgem kui käesolevas uuringus leitud (-0.318 vs -0.671). See erinevus võib olla seletatav asjaoluga, et Rausch et al. (2013) uuringu valimisse kuulusid ainult Küsimustiku sõela kriteeriumid ületanud isikud, samas kui käesoleva uuringu valimisse kuulusid ka Küsimustiku lävendit mitte ületanud isikud, mis suurendab skooride varieeruvust ja võimaldab leida ka tugevamaid korrelatsioone. Asjaolu, et ERIraose koguskoor ei tundu olevat oluline prediktor psühhootilise häire diagnoosi ennustamisel, aga on samal ajal mõõdukalt või tugevalt seotud erinevate funktsioneerimist ja psühhopatoloogiat hindavate mõõdikutega, viitab sellele, et kõrge koguskooriga KKPR isikud vajavad kliinilist jälgimist ja vajadusel ka ravi sõltumata sellest, kas nad mingi piiratud ajaakna vältel saavad psühhootilise häire diagnoosi või mitte.

Uuringu KKPR isikute grupis oli psühhootilise häire diagnostiliste kriteeriumite täitumise määraks kahe aasta jooksul 34.4%, mis on mõnevõrra kõrgem, kui Fusar-Poli et al. (2012) metaanalüüsis raporteeritud 26.9%, aga mahub siiski 95% usaldusintervalli (23.2–35.7) sisse. Psühhooosi riskimäär sõltub suurel määral sellest, kuidas defineeritakse üleminekut prodroomist sellisesse psühhooosiseisundisse, mis õigustaks psühhootilise häire diagnoosimist. Kuna aga üheselt mõistetavat ja kasutatavat üleminekukriteeriumit hetkel ei eksisteeri, siis on uuringutes kasutusel erinevad lävendid, mis omakorda mõjutavad ka psühhooosi riskimäära. Fusar-Poli ja Van Os (2013) võtavad probleemi kokku nendinguga, et psühhooosiriski uuringutes kasutatav psühhooosi määramise lävend on suvaline, kuna lähtub tegelikkuses pideva nähtuse (psühhootiliste elamuste intensiivsus, sagedus ja kestvus) kategoorilisest (psühhooos vs mitte psühhooos) käsitlusest.

Psühhooosi riskimäär sõltub muuhulgas ka sellest, milline on valimi struktuur riskikriteeriumitest lähtuvalt. Fusar-Poli et al. (2016) metaanalüüsis oli kõrgeim riskimäär seotud BLIPS kriteeriumiga, samas kui BLIPS kriteeriumi osakaal koguväljalis oli keskmiselt kõigest 10%, samas kui APS kriteeriumi, mille riskimäär oli oluliselt madalam,

osakaal oli keskmiselt 85%. Käesoleva uuringu valimis oli BLIPS kriteeriumi täitnud isikute osakaal aga oluliselt kõrgem (50 inimest 93-st, 53.8%), mis ehk annab ühe võimaliku selgituse, miks selle uuringu valimis osutus psühhoosi riskimäär suhteliselt kõrgeks.

Ristvalideerimise protseduur näitas, et ERIRAOS Intervjuul põhinevate prediktoritega logistilise regressiooni mudel omab üldistusvõimet ning seda saaks rakendada uutele KKPR isikutele psühhoosiriski tõenäosuse leidmiseks. Optimaalne otsustuslävi osutus tavapärasest (0.5) mõnevõrra madalamaks, samas psühhoosiriski tõenäosuse määratlemiseks ei ole tingimata otsustusläve vaja rakendada. Praktiliseks kasutuseks vajaks riskikalkulaator veel lisaprediktoreid, mida on eelnevates töödes kõrge psühhoosiriskiga seostatud. Üks tuntumaid individualiseeritud riskikalkulaatoreid on NAPLS-2 (Cannon et al., 2016), mis lisaks prodromaalsete sümptomite intensiivsusele kasutab prediktoritena ka sotsiaalse ja kognitiivse toimimise languse indikaatoreid ning vanust. NAPLS-2 maksimaalne positiivne ennustusvõime saadi otsustuslävendi 0.4 korral ning see on isegi madalam käesoleva uuringu optimaalse otsustuslävendi rakendamisel saadud väärtusest (NAPLS-2 48.4% vs selle uuringu 55.9%). Mudelite ennustusvõimed sõltuvad ka psühhoootilise häirega isikute baasmäärast valimis, mis NAPLS-2 uuringus oli mõnevõrra väiksem (16% vs 34.4%).

Kuigi baasiliste sümptomite koguskoor ei olnud oluliseks prediktoriks diagnoosi ennustamisel, näitas baasiliste sümptomite sagedusanalüüs, et sümptomite hulk kasvab enamvähem monotoonselt varajase prodroomi staatusest hilise prodroomi staatuseni ja sealt psühhoootilisuse võimendumise staatuseni. Sarnane dünaamika oli tuvastatav ka analüüsides baasiliste ja BLIPS sümptomite sagedusi diagnostilise staatuse lõikes—kuigi vaid üksikute sümptomite puhul ilmnisid kahe grupi vahel statistiliselt olulised erinevused sageduses, siis visuaalselt on sagedusgraafikutel näha trend, mille kohaselt diagnoosiga isikute grupis on enamike sümptomite sagedused kõrgemad.

Üheks uuringu piiranguks on see, et mudelite ennustuskriteeriumiks oli psühhoootilise häire diagnoosi olemasolu TÜ Kliinikumi haiguslugude portaalis ja mitte uuringu raames toimunud kliinilise hindamise käigus kindlatele kriteeriumitele vastava psühhoootilise episoodi olemasolu tuvastamine. Kuivõrd varasematest uuringutest on teada, et inimesed jõuavad ravile sageli alles keskmiselt aasta peale psühhoosi teket (Cascio et al., 2012; Large et al., 2008), võib ka käesoleva uuringu valimis olla isikuid, kes

õigeaegselt ravile ei ole jõudnud ja pole seetõttu ka psühhootilise häire diagnoosi saanud. See asjaolu võib olla üheks põhjuseks, miks sümptomite sageduste analüüs diagnoosiga ja diagnoosita isikute vahel ei viinud statistiliselt oluliste tulemusteni. Samuti tähendab see, et selles töös leitud psühhooosi riskimäär võib olla antud valimi kontekstis mõnevõrra alahinnatud.

Töö teise piiranguna võib välja tuua jälgimise ajaaknaks valitud kahe aasta kriteeriumi, mis on küllalt lühike aeg arvestades, et uuringute kohaselt kestab keskmine prodroom oluliselt kauem (Häfner et al., 1998). Samuti on praeguseks teada, et nii mõnigi valimis osalenu on käesolevaks ajaks täitnud psühhootilise häire diagnostilised kriteeriumid, kuigi mitte kahe aasta jooksul. Seega on mõistlik uuringu valimit edasi jälgida, kasvõi samamoodi naturalistikus korras nagu siiani. Võimalusel võiks kaaluda ka järeluuringut, mille käigus võiks vähemalt riskigruppi määratud uuringus osalejaid uuesti ERIraose instrumendiga ning muude diagnostiliste vahenditega hinnata.

Käesoleva töö tulemuste alusel võib järeldada, et eestikeelne ERIraos on efektiivne instrument kõrgepsühhootilise riski tuvastamiseks. Nii ERIraos Küsimustik kui ka Intervjuu näitasid kõrget sensitiivsust ja negatiivset ennustusvõimet, mis tähendab seda, et kui hindamine on viidud läbi selleks vastava väljaõppe saanud spetsialisti poolt, siis on hindamise tulemused kõrge usaldusväärsusega—negatiivse hinnangu saanud isikutel suure tõenäosusega kõrgepsühhootilise riski ei ole ning positiivse hinnangu saanud isikutel on suure tõenäosusega kõrgepsühhootilise riski. Eriti kõrge psühhootilise riskiga on need KKPR isikud, kes on kogunud rohkem BLIPS-e ja kellel esineb rohkem veidrat käitumist ning negatiivset sümptomaatikat. Kuigi enamusel kõrge riskiga isikutel ei täitu psühhootilise häire diagnostilised kriteeriumid kahe aasta jooksul, võib nende prodromaalsete sümptomite koormus olla sama suur võrreldes isikutega, kes saavad diagnoosi selle ajaakna sees. Seega vajavad KKPR isikud siiski kliinilist jälgimist ja vajadusel ka ravi, hoolimata diagnostilisest staatusest.

Tänuavaldused

Ma tahaksin tänada oma juhendajaid, et nad usaldasid mulle selle teema, mille käigus mul oli võimalik nii palju uut psühhooosi ning psühhootilise riski kohta teada saada. Eriti tahan tänada Liina Haringut regulaarsete juhendamisvestluste eest, mille käigus kogu psühhootilise riski tuvastamise temaatika ja selle töö olemus mulle vaikselt aga kindlalt järjest selgemaks sai. Õppisin nende vestluste käigus väga palju!

Kasutatud kirjandus

- Benjamini, Y., & Hochberg, Y. (1995). Controlling the false discovery rate: A practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, *57*(1), 289–300.
- Busner, J., & Targum, S. D. (2007). The clinical global impressions scale: Applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry*, *4*(7), 28–37.
- Cannon, T. D., Yu, C., Addington, J., Bearden, C. E., Cadenhead, K. S., Cornblatt, B. A., Heinssen, R., Jeffries, C. D., Mathalon, D. H., McGlashan, T. H., et al. (2016). An individualized risk calculator for research in prodromal psychosis. *American Journal of Psychiatry*, *173*(10), 980–988.
- Cascio, M. T., Cella, M., Preti, A., Meneghelli, A., & Cocchi, A. (2012). Gender and duration of untreated psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Early Intervention in Psychiatry*, *6*(2), 115–127.
- Cassidy, C. M., Norman, R., Manchanda, R., Schmitz, N., & Malla, A. (2010). Testing definitions of symptom remission in first-episode psychosis for prediction of functional outcome at 2 years. *Schizophrenia Bulletin*, *36*(5), 1001–1008.
- Cohen, J. (2013). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Routledge.
- Davies, C., Cipriani, A., Ioannidis, J. P., Radua, J., Stahl, D., Provenzani, U., McGuire, P., & Fusar-Poli, P. (2018). Lack of evidence to favor specific preventive interventions in psychosis: A network meta-analysis. *World Psychiatry*, *17*(2), 196–209.
- de Pablo, G. S., Besana, F., Arienti, V., Catalan, A., Vaquerizo-Serrano, J., Cabras, A., Pereira, J., Soardo, L., Coronelli, F., Kaur, S., et al. (2021). Longitudinal outcome of attenuated positive symptoms, negative symptoms, functioning and remission in people at clinical high risk for psychosis: A meta-analysis. *eClinicalMedicine*, *36*.
- de Pablo, G. S., Radua, J., Pereira, J., Bonoldi, I., Arienti, V., Besana, F., Soardo, L., Cabras, A., Fortea, L., Catalan, A., et al. (2021). Probability of transition to psychosis in individuals at clinical high risk: An updated meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, *78*(9), 970–978.
- Ebel, H., Gross, G., Klosterkötter, J., & Huber, G. (1989). Basic symptoms in schizophrenic and affective psychoses. *Psychopathology*, *22*(4), 224–232.
- Fusar-Poli, P., Bonoldi, I., Yung, A. R., Borgwardt, S., Kempton, M. J., Valmaggia, L., Barale, F., Caverzasi, E., & McGuire, P. (2012). Predicting psychosis:

- Meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Archives of General Psychiatry*, 69(3), 220–229.
- Fusar-Poli, P., Borgwardt, S., Bechdolf, A., Addington, J., Riecher-Rössler, A., Schultze-Lutter, F., Keshavan, M., Wood, S., Ruhrmann, S., Seidman, L. J., et al. (2013). The psychosis high-risk state: A comprehensive state-of-the-art review. *JAMA Psychiatry*, 70(1), 107–120.
- Fusar-Poli, P., Cappucciati, M., Borgwardt, S., Woods, S. W., Addington, J., Nelson, B., Nieman, D. H., Stahl, D. R., Rutigliano, G., Riecher-Rössler, A., et al. (2016). Heterogeneity of psychosis risk within individuals at clinical high risk: A meta-analytical stratification. *JAMA Psychiatry*, 73(2), 113–120.
- Fusar-Poli, P., Cappucciati, M., De Micheli, A., Rutigliano, G., Bonoldi, I., Tognin, S., Ramella-Cravaro, V., Castagnini, A., & McGuire, P. (2017). Diagnostic and prognostic significance of brief limited intermittent psychotic symptoms (BLIPS) in individuals at ultra high risk. *Schizophrenia Bulletin*, 43(1), 48–56.
- Fusar-Poli, P., De Micheli, A., Chalambrides, M., Singh, A., Augusto, C., & McGuire, P. (2020). Unmet needs for treatment in 102 individuals with brief and limited intermittent psychotic symptoms (BLIPS): implications for current clinical recommendations. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 29.
- Fusar-Poli, P., Radua, J., Davies, C., & Jauhar, S. (2022). Overoptimistic literature and methodological biases favoring cognitive behavioral therapy for the prevention of psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 48(1), 1–3.
- Fusar-Poli, P., Rocchetti, M., Sardella, A., Avila, A., Brandizzi, M., Caverzasi, E., Politi, P., Ruhrmann, S., & McGuire, P. (2015). Disorder, not just state of risk: Meta-analysis of functioning and quality of life in people at high risk of psychosis. *The British Journal of Psychiatry*, 207(3), 198–206.
- Fusar-Poli, P., & Van Os, J. (2013). Lost in transition: Setting the psychosis threshold in prodromal research. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 127(3), 248–252.
- Fux, L., Walger, P., Schimmelmann, B. G., & Schultze-Lutter, F. (2013). The schizophrenia proneness instrument, child and youth version (SPI-CY): practicability and discriminative validity. *Schizophrenia Research*, 146(1-3), 69–78.
- Gamer, M., Lemon, J., Fellows, I., & Singh, P. (2019). *IRR: Various coefficients of interrater reliability and agreement* [R package version 0.84.1]. <https://cran.r-project.org/web/packages/irr/index.html>

- Gross, G. (1989). The 'basic' symptoms of schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, 155(7), 21–25.
- Häfner, H., Maurer, K., Löffler, W., Munk-Jørgensen, P., Hambrecht, M., Riecher-Rössler, A., et al. (1998). The ABC Schizophrenia Study: a preliminary overview of the results. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 33(8), 380–386.
- Häfner, H., Riecher-Rössler, A., Hambrecht, M., Maurer, K., Meissner, S., Schmidtke, A., Fätkenheuer, B., Löffler, W., & van der Heiden, W. (1992). IRAOS: an instrument for the assessment of onset and early course of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 6(3), 209–223.
- Hall, R. C. (1995). Global assessment of functioning: A modified scale. *Psychosomatics*, 36(3), 267–275.
- Hosmer Jr, D. W., Lemeshow, S., & Sturdivant, R. X. (2013). *Applied logistic regression*. John Wiley & Sons.
- Hutton, P., & Taylor, P. (2014). Cognitive behavioural therapy for psychosis prevention: A systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, 44(3), 449–468.
- Jakobsoo, S. (2015). *Psühhoosiriski hindavate mõõdikute adapteerimine eesti keelde* [Uurimustöö, Tartu Ülikool]. TÜ DSpace. <http://hdl.handle.net/10062/49073>
- Jakobsoo, S. (2017). *Psühhoosiriski hindavate mõõdikute adapteerimine eesti oludele* [Magistritöö, Tartu Ülikool]. TÜ DSpace. <http://dspace.ut.ee/handle/10062/57312>
- Klosterkötter, J., Hellmich, M., Steinmeyer, E. M., & Schultze-Lutter, F. (2001). Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Archives of General Psychiatry*, 58(2), 158–164.
- Koo, T. K., & Li, M. Y. (2016). A guideline of selecting and reporting intraclass correlation coefficients for reliability research. *Journal of Chiropractic Medicine*, 15(2), 155–163.
- Kuharic, D. B., Kekin, I., Hew, J., Kuzman, M. R., & Puljak, L. (2019). Interventions for prodromal stage of psychosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (11).
- Laier, S. (2008). *Validierung der Eriraos Checkliste, eines Screeninginstruments zur Früherkennung eines erhöhten Psychoserisikos* [Magistritöö, Heidelbergi Ülikool]. Mannheim.
- Large, M., Niessen, O., Slade, T., & Harris, A. (2008). Measurement and reporting of the duration of untreated psychosis. *Early Intervention in Psychiatry*, 2(4), 201–211.

- Lieberman, J. A., & First, M. B. (2018). Psychotic disorders. *New England Journal of Medicine*, *379*(3), 270–280.
- Marshall, M., Lewis, S., Lockwood, A., Drake, R., Jones, P., & Croudace, T. (2005). Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: A systematic review. *Archives of General Psychiatry*, *62*(9), 975–983.
- Maurer, K., Zink, M., Rausch, F., & Häfner, H. (2018). The early recognition inventory ERiraos assesses the entire spectrum of symptoms through the course of an at-risk mental state. *Early Intervention in Psychiatry*, *12*(2), 217–228.
- McGorry, P. D., Mei, C., Hartmann, J., Yung, A. R., & Nelson, B. (2021). Intervention strategies for ultra-high risk for psychosis: Progress in delaying the onset and reducing the impact of first-episode psychosis. *Schizophrenia Research*, *228*, 344–356.
- Mei, C., van der Gaag, M., Nelson, B., Smit, F., Yuen, H. P., Berger, M., Krcmar, M., French, P., Amminger, G. P., Bechdolf, A., et al. (2021). Preventive interventions for individuals at ultra high risk for psychosis: An updated and extended meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, *86*, 1–16.
- Miller, T. J., McGlashan, T. H., Rosen, J. L., Cadenhead, K., Ventura, J., McFarlane, W., Perkins, D. O., Pearlson, G. D., & Woods, S. W. (2003). Prodromal assessment with the structured interview for prodromal syndromes and the scale of prodromal symptoms: Predictive validity, interrater reliability, and training to reliability. *Schizophrenia Bulletin*, *29*(4), 703–715.
- Miller, T. J., McGlashan, T. H., Woods, S. W., Stein, K., Driesen, N., Corcoran, C. M., Hoffman, R., & Davidson, L. (1999). Symptom assessment in schizophrenic prodromal states. *Psychiatric Quarterly*, *70*(4), 273–287.
- Miret, S., Fatjo-Vilas, M., Peralta, V., & Fananas, L. (2016). Basic symptoms in schizophrenia, their clinical study and relevance in research. *Revista de Psiquiatria y Salud Mental (English Edition)*, *9*(2), 111–122.
- Ogle, D. H., Doll, J. C., Wheeler, P., & Dinno, A. (2022). *Fsa: Fisheries stock analysis* [R package version 0.9.3]. <https://github.com/fishR-Core-Team/FSA>
- Overall, J. E., & Gorham, D. R. (1962). The brief psychiatric rating scale. *Psychological Reports*, *10*(3), 799–812.
- Penttilä, M., Jääskeläinen, E., Hirvonen, N., Isohanni, M., & Miettunen, J. (2014). Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in

- schizophrenia: Systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 205(2), 88–94.
- Perkins, D. O., Gu, H., Boteva, K., & Lieberman, J. A. (2005). Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: A critical review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 162(10), 1785–1804.
- Rausch, F., Eifler, S., Esser, A., Esslinger, C., Schirmbeck, F., Meyer-Lindenberg, A., & Zink, M. (2013). The Early Recognition Inventory ERIRAos detects at risk mental states of psychosis with high sensitivity. *Comprehensive Psychiatry*, 54(7), 1068–1076.
- Remington, G., Foussias, G., Fervaha, G., Agid, O., Takeuchi, H., Lee, J., & Hahn, M. (2016). Treating negative symptoms in schizophrenia: An update. *Current Treatment Options in Psychiatry*, 3(2), 133–150.
- Riecher-Rössler, A., Aston, J., Ventura, J., Merlo, M., Borgwardt, S., Gschwandtner, U., & Stieglitz, R. (2008). The Basel Screening Instrument for Psychosis (BSIP): development, structure, reliability and validity. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, 76(4), 207–216.
- Riecher-Rössler, A., Gschwandtner, U., Aston, J., Borgwardt, S., Drewe, M., Fuhr, P., Pflüger, M., Radü, W., Schindler, C., & Stieglitz, R.-D. (2007). The Basel early-detection-of-psychosis (FEPSY)-study-design and preliminary results. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 115(2), 114–125.
- Robin, X., Turck, N., Hainard, A., Tiberti, N., Lisacek, F., Sanchez, J.-C., & Müller, M. (2011). pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics*, 12(1), 1–8.
- Schober, P., Boer, C., & Schwarte, L. A. (2018). Correlation coefficients: Appropriate use and interpretation. *Anesthesia & Analgesia*, 126(5), 1763–1768.
- Schultze-Lutter, F. (2009). Subjective symptoms of schizophrenia in research and the clinic: The basic symptom concept. *Schizophrenia Bulletin*, 35(1), 5–8.
- Schultze-Lutter, F., Addington, J., Ruhrmann, S., & Klosterkötter, J. (2007). Schizophrenia proneness instrument, adult version (SPI-A).
- Schultze-Lutter, F., Klosterkötter, J., Pickler, H., Steinmeyer, E.-M., & Ruhrmann, S. (2007). Predicting first-episode psychosis by basic symptom criteria. *Clinical Neuropsychiatry*, 4(1), 11–22.

- Schultze-Lutter, F., Michel, C., Flückiger, R., & Theodoridou, A. (2020). Subjective disturbances in emerging psychosis: Basic symptoms and self-disturbances. *Risk Factors for Psychosis* (pp. 59–80). Elsevier.
- Schultze-Lutter, F., Michel, C., Schmidt, S. J., Schimmelmann, B., Maric, N., Salokangas, R., Riecher-Rössler, A., Van der Gaag, M., Nordentoft, M., Raballo, A., et al. (2015). EPA guidance on the early detection of clinical high risk states of psychoses. *European Psychiatry, 30*(3), 405–416.
- Schultze-Lutter, F., Ruhrmann, S., Berning, J., Maier, W., & Klosterkötter, J. (2010). Basic symptoms and ultrahigh risk criteria: Symptom development in the initial prodromal state. *Schizophrenia Bulletin, 36*(1), 182–191.
- Schultze-Lutter, F., Ruhrmann, S., Fusar-Poli, P., Bechdolf, A., G Schimmelmann, B., & Klosterkötter, J. (2012). Basic symptoms and the prediction of first-episode psychosis. *Current Pharmaceutical Design, 18*(4), 351–357.
- Stafford, M. R., Jackson, H., Mayo-Wilson, E., Morrison, A. P., & Kendall, T. (2013). Early interventions to prevent psychosis: Systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal, 346*.
- Wyatt, R., & Henter, I. (2001). Rationale for the study of early intervention. *Schizophrenia Research, 51*(1), 69–76.
- Youden, W. J. (1950). Index for rating diagnostic tests. *Cancer, 3*(1), 32–35.
- Yung, A. R., & McGorry, P. D. (1996). The prodromal phase of first-episode psychosis: Past and current conceptualizations. *Schizophrenia Bulletin, 22*(2), 353–370.
- Yung, A. R., Phillips, L. J., Yuen, H. P., Francey, S. M., McFarlane, C. A., Hallgren, M., & McGorry, P. D. (2003). Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk (“prodromal”) group. *Schizophrenia Research, 60*(1), 21–32.
- Yung, A. R., Yung, A. R., Pan Yuen, H., McGorry, P. D., Phillips, L. J., Kelly, D., Dell’Olio, M., Francey, S. M., Cosgrave, E. M., Killackey, E., et al. (2005). Mapping the onset of psychosis: The comprehensive assessment of at-risk mental states. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry, 39*(11-12), 964–971.
- Zheng, Y., Xu, T., Zhu, Y., Li, C., Wang, J., Livingstone, S., & Zhang, T. (2022). Cognitive behavioral therapy for prodromal stage of psychosis—outcomes for transition, functioning, distress, and quality of life: A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin, 48*(1), 8–19.

Mina, Kairit Sirts,

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose “Psühhoosiriski varajase tuvastamise instrumendi ERIraos valideerimine Eesti valimis”, mille juhendajad on Liina Haring ja Kätlin Anni,
 - 1.1. reprodutseerimiseks säilitamise ja üldsusele kättesaadavaks tegemise eesmärgil, sealhulgas digitaalarhiivi Dspace'i lisamise eesmärgil kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni;
 - 1.2. üldsusele kättesaadavaks tegemiseks Tartu Ülikooli veebikeskkonna kaudu, sealhulgas digitaalarhiivi Dspace'i kaudu kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni.
2. olen teadlik, et punktis 1 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.
3. kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei rikuta teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse seadusest tulenevaid õigusi.

Tallinnas, 16.05.2022