

**Tartu Ülikool
Sotsiaalteaduskond
Psühholoogia Instituut**

Kairi Alas

***SCLEROSIS MULTIPLEX* 'I** DIAGNOOSIGA INIMESTE JA KONTROLLGRUPI
ÕPPIMISE EFEKTI HINDAMINE NEUROPSÜHHOLOOGILISTES
TESTIDES

Magistritöö

Juhendaja: Liina Vahter, PhD

Kaasjuhendaja: Maie Kreegipuu, MSc

Läbiv pealkiri: Õppimise efekt neuropsühholoogilistes testides

Tartu 2015

SISUKORD

SISUKORD	2
RESÜMEE	3
ABSTRACT	3
1. SISSEJUHATUS	5
2. <i>SCLEROSIS MULTIPLEX</i>	6
2.1 <i>Sclerosis multiplex</i> ’iga kaasnevad neuropsühholoogilised muutused	7
2.2 Kognitiivsed probleemid	8
2.2.1 Tähelepanu ja infotöötlemise kiirus	8
2.2.2 Mälu.....	8
2.2.3 Täidesaatvad funktsioonid.....	8
2.3 Muutused kognitiivses funktsioneerimises SM ägenemise ajal	9
2.4 Korduv neuropsühholoogiline hindamine	9
3. ÕPPIMISE EFEKT	10
3.1 Alternatiivsete testivormide kasutamine	12
4. EESMÄRK JA HÜPOTEESID	13
4.1 Eesmärk	13
4.2 Hüpooteesid	13
5. UURIMUSE KIRJELDUS	14
5.1 Meetod	14
5.2 Valim	14
5.3 Protseduur.....	15
5.4 Neuropsühholoogilised testid	16
5.5 Andmeanalüüs	17
5.6 Tulemused	17
6. ARUTELU	27
KASUTATUD KIRJANDUS	31

RESÜMEE

Käesoleva magistr töö eesmärgiks oli välja selgitada *sclerosis multiplex*’i (SM) diagnoosiga inimestel neuropsühholoogilistes testides esinev õppimise efekt kontrollgrupiga võrreldes. Uurimuses osales 26 SM diagnoosiga inimest, kellel esines uurimistöö läbiviimisel haiguse ägenemine, 20 SM diagnoosiga inimest, kellel ägenemisi ei esinenud, ning kontrollgrupp, mille moodustasid 26 tervet inimest. Ägenemise järgselt leiti SM diagnoosiga inimestel tulemuste paranemisi 13 neuropsühholoogilise testi seast viies testis - peamiselt tähelepanu ja informatsioonitöötluskiirust nõudvates testides. Kontrollgrupil esines lühema hindamisintervalli tingimustes õppimise efekt seitsmes testis, enamasti mälu ja õppimist hindavates testides. Kasutades pooleteistaastast testimisintervalli, ei täheldatud ilma ägenemisteta SM grupil õppimise efekti kordagi, samas kui normgrupil leiti tulemuste paranemisi kaheksas testis – tähelepanu ja informatsioonitöötluskiirust nõudvates testides, mälu testides (Buschke valikulise meenutamise testis, Pensionäri ja koera loo testis) ning kognitiivset paindlikkust mõõtvatest testidest (verbaalse voolavuse semantilise kategooria testis). Mälu testides esines normgrupil õppimise efekt hoolimata alternatiivsete testivormide kasutamisest. Uurimuse vältel ei täheldatud nii tervetel kui ka SM grupil kordagi õppimise efekti verbaalse voolavuse foneemilise kategooria testis.

LEARNING EFFECT IN NEUROPSYCHOLOGICAL TESTS IN PATIENTS WITH
MULTIPLE SCLEROSIS AND HEALTHY CONTROLS

ABSTRACT

The aim of the current thesis was evaluate practice effects in neuropsychological tests when comparing patients with multiple sclerosis (PwMS) and the control group. There were 26 PwMS who had relapse during the testing period, 20 PwMS who did not have relapse, and 26 healthy people who did not have any neurological disorders participating in the study. In relapsed MS patients practice effect occurred in results of five neuropsychological tests out of thirteen. Large or moderate effect occurred primarily in tests measuring attention and information processing speed. In the control group practice effect occurred in seven tests primarily measuring memory and learning during shorter testing interval. During the one-and-a-half year testing interval no practice effect was present in PwMS group who did not relapse while in the control group the effect was detected in eight tests out of thirteen, primarily in tests measuring attention and information processing speed, memory and learning (Buschke Selective Reminding Test, Cowboy Story) and verbal fluency (semantic category). In control group practice effect occurred in memory tests despite of use of alternative test forms. Practice effect was not detected in any studied groups in the verbal fluency test, fonemic category.

1. SISSEJUHATUS

Kliiniline neuropsühholoogia tegeleb ajukahjustustega kaasuvate kognitiivsete häirete diagnostika ja raviga. Neuropsühholoogilisi teste kasutatakse defitsiidi ulatuse määramiseks, diagnostilise informatsiooni saamiseks ning pikaajalise jälgimise vajaduse kindlakstegemiseks. Neuropsühholoogia kiirele arengule on aidanud kaasa uute testinstrumentide väljatöötamine, mis annavad teavet inimeste neuropsühholoogilise toimimise kohta, et probleeme täpsemalt diagnoosida ning paremaid ravivõimalusi leida.

Sageli on vajalik kognitiivsete probleemidega patsientidega läbi viia haiguse kulu jälgimiseks korduvaid hindamisi. Vähem uuritud on aga see teema, kuidas mõjutab testisooritust neuropsühholoogiliste testide korduv kasutamine.

Käesoleva magistritöö eesmärgiks on välja selgitada, kas *sclerosis multiplex*'i (SM) diagnoosiga inimestel esineb korduvates neuropsühholoogilistes testides õppimise efekt, kas selles on tervtest inimestest moodustatud kontrollgrupiga võrreldes mingeid erinevusi, ning kas see esineb kõikides kasutatavates neuropsühholoogilistes testides, mis uuringu jooksul läbi viidi.

Uurimuse tulemused võivad huvi pakkuda neuropsühholoogiliste probleemidega patsientidele, nende pereliikmetele, ning neile teenuseid pakkuvatele organisatsioonidele. Samas eelkõige võiksid uurimistöö tulemuste vastu huvi tunda neuropsühholoogid, kelle igapäevast tööd võivad uurimuse tulemused otseselt mõjutada.

2. SCLEROSIS MULTIPLEX

Sclerosis multiplex (SM) on krooniline neuroloogiline haigus, mis esineb sageli noorte täiskasvanute hulgas. See on kesknärvisüsteemi degeneratiivne haigus, mis viib närvirakkude ümber oleva müeliinkihi kahjustumiseni, mis tekitab omakorda närvimpulsside juhtivusbloki (Bennett, Dittmar, & Raubach, 1991). Tekkiv kahjustus hõlmab enamasti valgeainet, ajutüve, nägemisnärve ning väikeaju ja seljaaju (Weinshenker, 1994). SM patsientidel tekkivad sümptomid sõltuvad peamiselt sellest, millises kesknärvisüsteemi osas on kahjustus formeerunud. *Sclerosis multiplex*’ile iseloomulikeks sümptomiteks võib pidada sensoorseid häireid, nägemishäireid, põiefunktsiooni häireid, kiiret väsimist, valu, kognitiivsete funktsioonide häireid, koordinatsioonihäireid, spastilisust ning raskusi liikumisel (Cameron & Wagner, 2011; Sorkin, Molton, Johnson, Smith, & Stern, 2012; Hay-Smith, Siegert, Weatherall, & Abernethy, 2007).

Peamiselt jagatakse *sclerosis multiplex*’i kulu tüüpe neljaks – ägenemiste ja remissioonidega, primaarselt progresseeruv, sekundaarselt progresseeruv ägenemistega ning sekundaarselt progresseeruv ägenemisteta (Goodin jt., 2002). Kõige sagedasem SM kulu vorm on ägenemiste ja remissioonidega, mis uuringute järgi esineb haiguse algusfaasis umbes 85% kõikidest kliinilistest juhtudest (Dutta & Trapp, 2014; Lublin jt., 2014, tsit Riccio & Rossano, 2015 järgi). Ägenemised tähendavad haigusnähtude kiiret süvenemist ja püsimist vähemalt 24 tunni jooksul ning remissioonid taandumisi, mil sümptomid on vähenenud või kadunud.

SM diagnoosiga inimesi on Eestis 100 000 elaniku kohta ca 100 ehk kokku umbes 1500 inimest (Gross-Palju, Sorro & Kannel, 2009). Siiani ei ole teada selget põhjust, mis viib *sclerosis multiplex*’i haigestumiseni, kuid siiski on uurimused viidanud, et nii pärilikkus kui ka ümbritseva keskkonna faktorid võivad sellele mõju avaldada. Näiteks töid MacAllister kaasautoritega (2007) välja, et kuigi SMi haigestumise täpset põhjust ei ole siiani teada, siis oletatakse, et põhjuseks on tundmatu tegur, mis geneetiliselt asetseb peremeesorganismis (MacAllister, Christodoulou, Milazzo & Krupp, 2007). Lisaks on teada, et tänapäeval ei ole veel SMi võimalik välja ravida, kuid praeguseks on siiski leitud haiguse kulgu

modifitseerivad ravimid, mis aitavad pikendada patsiendi iseseisvat funktsioneerimist. Ravi eesmärgiks ongi vähendada SM haiguse ägenemiste sagedust ja tõsidust (Sorkin jt., 2012).

2.1 *Sclerosis multiplex*’iga kaasnevad neuropsühholoogilised muutused

Viimase paari aastakümne jooksul on hakatud järjest rohkem tähelepanu pöörata SMiga kaasnevatele kognitiivsetele muutustele, ning on leitud, et need on väga laialdaselt levinud. Erinevatele kirjandusallikatele toetudes võib öelda, et kognitiivse düsfunktsiooni avaldumise määr jääb vähemalt 30% ning isegi kuni 70% vahele (Rao, Leo, Bernardin & Unverzagt, 1991; Amato, Ponziani, Siracusa, Sorbi, 2001; Borghi jt., 2013). Kognitiivsete probleemide esinemine võib olla SM haiguse varajaseks tunnuseks, ning need võivad esineda ilma selge seoseta teiste haigusmuutujatega, näiteks füüsilise puude tugevuse ja kestusega ning üldiste kahjustuskolletega (Rogers & Panegyres, 2007).

Sclerosis multiplex’ile iseloomulikke kognitiivseid probleeme on leitud juba haiguse väga varajases staadiumis (Deloire, Ruet, Hamel, Bonnet, & Brochet, 2010) ning isegi juhtudel, kui lõplik SM diagnoos ei ole veel kinnitust saanud (Achrion & Barak, 2000). Oluline on neuropsühholoogiliste muutuste avaldumise juures võtta arvesse patsiendi individuaalseid erinevusi, kuna sümptomid sõltuvad suuresti kahjustunud piirkondadest. Siiski võib pidada SM patsientidel kõige enam kahjustuvateks kognitiivseteks funktsioonideks, mis aja jooksul halvenevad, informatsiooni töötlemise kiirust, kognitiivset paindlikkust, täidesaatvaid funktsioone, tähelepanu ja mälu ning nägemisega seonduvaid funktsioone (Chiaravalloti & DeLuca, 2008; Calabrese, 2006).

Kognitiivseid probleeme võib esineda kõikide SM kulgude korral. Siiski on varasematest uuringutest teada, et ägenemiste ja remissioonidega kuluga patsientidel esineb vähem neuropsühholoogilisi muutusi võrreldes nende patsientidega, kel on progresseeruva kuluga haigus (Filippi jt., 1994). Lisaks on uurimused kinnitanud, et kognitiivsed muutused SM patsientidel süvenevad ning aja jooksul võib olemasolevatele lisanduda ka uusi (Amato jt., 2001; MacAllister jt., 2007). Kahjustused, mis hõlmavad kõiki kognitiivseid funktsioone, esinevad tavaliselt alles haiguse hilises staadiumis, mida on seostatud põletikulise demüeliniseerumisega (DeSousa, Albert & Kalman, 2002).

2.2 Kognitiivsed probleemid

2.2.1 Tähelepanu ja infotöötlemise kiirus

Tähelepanu ja infotöötlus on väga olulised kognitiivsed funktsioonid, mis aitavad inimestel oma tegevust reguleerida. Mitmed autorid on leidnud, et just informatsioonitöötlemise kiiruse langus on SM patsientidel üks peamistest tekkivatest kognitiivsetest sümptomitest (Denny, Sworowski & Lynch, 2005; Demaree, DeLuca, Gaudino & Diamond, 1999; Kujala, Portin, Revonsuo & Ruutiainen, 1995; Rao jt., 1991). Näiteks on leitud, et SM patsientidel esineb oluliselt pikem reaktsiooniaeg nii lihtsamate kui ka komplekssemate ülesannete korral, ning samuti on neil aeglustunud info kättesaamine mälust. Infotöötlemise aeglustumist on seostatud omakorda keskendumise ja tähelepanuvõime langusega. On leitud, et need muutused võivad olla ka edaspidi tekkiva mälu ja abstraktse mõtlemise düsfunktsiooni põhjuseks (Calabrese, 2006).

2.2.2 Mälu

Mäluhäired on kõige sagedasemad kognitiivsed probleemid, mis esinevad 40% kuni 60% SM patsientidest (Rao jt., 1993). Kuigi esineb individuaalseid varieeruvusi testisooritustes, on siiski leitud, et peamiselt on SM patsientidel raskusi pikaajalisest mälust informatsiooni esile kutsumisel (Rogers & Panegyres, 2007). Calabrese kirjeldas oma 2006. aasta ülevaateartiklis, et SM patsientidel on töö- ning verbaalne mälu kahjustunud, samas kui lühimälu, äratundmisvõime ning implitsiitne õppimine on suures osas probleemideta (Calabrese, 2006).

2.2.3 Täidesaatvad funktsioonid

Täidesaatvad funktsioonid sisaldavad erinevaid oskusi, mis võimaldavad inimestel planeerida, juhtida ning jälgida oma käitumist. Peamiselt esineb SM diagnoosiga inimestel raskusi testides, mis nõuavad enda jälgimist ning tegevuse planeerimist (Grant & Adams, 2009, lk. 293), kuid lisaks on teada, et täidesaatvate funktsioonide langus võib viia ka abstraktse mõtlemise ning verbaalse voolavuse häirumiseni (Benedict jt., 2006).

2.3 Muutused kognitiivses funktsioneerimises SM ägenemise ajal

Tänaseks on teada, et akuutsest põletikulisest tserebraalsest kahjustusest tingitud kognitiivse seisundi halvenemine esineb, kuid siiani on avaldatud väga vähe uurimusi, kus oleks dokumenteeritud SM haiguse ägenemise ajal esinevaid muutusi kognitiivses funktsioneerimises. Morrow koos kaasautoritega (2011) leidsid, et haiguse ägenemise ajal langeb SM patsientidel tähelepanu ja infotöötuse kiirus, kuid nende sooritusvõime taastub pärast põletikuliste kollete vähenemist. Näiteks said SM patsiendid madalama skoori sümbolite ja numbrite testis (SDMT) haiguse ägenemise ajal, kuid nende tulemused paranesid juba ühe kuu vältel pärast ägenemist (Morrow, Jurgensen, Forrestal, Munchauer & Benedict, 2011). Ka Benedict koos kaasautoritega leidis, et SM ägenemise ajal esineb patsientidel kognitiivsete funktsioonide langus, mida võib seletada aeglustunud infotöötusega (Benedict jt., 2014).

2.4 Korduv neuropsühholoogiline hindamine

Korduvaid neuropsühholoogilisi teste kasutatakse näiteks SM progresseerumise kindlakstegemisel, kusjuures on oluline arvestada, et patsiendi füüsilises seisundis või kahjustuse ulatuses ajus võib olla ainult väga vähe muutusi. Pikaajaliste kognitiivsete neuropsühholoogiliste uuringute juures on oluline, millal on korduvate neuropsühholoogiliste testimiste tulemuste muutumisel kliiniline tähendus (Collie, Maruff, Darby & McStephen, 2003). Selliste muutuste avastamine varases staadiumis on äärmiselt oluline, sest nende põhjal võib tekkida vajadus haige raviplaani muutmiseks (Morgan & Ricker, 2008, lk. 609). Vastavalt haiguse kulgemisele valitakse testimise sagedus ning lühi- või pikaajalise jälgimise vajadus (Bartels, Wegrzyn, Wiedl, Ackermann & Ehrenreich, 2010). Samas, korduvate neuropsühholoogiliste testide tulemuste interpreteerimise teeb raskeks just õppimise efekt – eelkõige on raske kindlaks teha, kas muutused testiskoorides peegeldavad tõelisi muutusi kognitiivses funktsioneerimises või esinevad muutused ootuspärasel ulatusel (Portaccio jt., 2010).

3. ÕPPIMISE EFEKT

Empiirilised uuringud on näidanud, et õppimise efektiga seotud probleemi ei ole siiani üheselt lahendatud (Rabbit, Diggle, Smith, Holland & Innes, 2001; Rassmussen jt., 2001). Probleem, mis kaasneb kordustestimistega, seisneb õppimise potentsiaalis, kogemuse ülekandmises või meenutamise efektis (näiteks esimene test võib mõjutada teist) (Marx, Menezes, Horovitz, Jones & Warren, 2003). Õppimise efekt kordustestides peegeldab seega inimese võimet õppida ja kohaneda, mis omakorda esindab mitte ainult olulist kognitiivset teavet, vaid ka komplitseeritud tulemuste tõlgendust (McCaffrey & Westervelt, 1995; Lezak, Howieson, Loring, Hannay & Fischer, 2004).

Õppimise efekti võib defineerida kui patsiendi sooritustulemuste paranemist korduvate neuropsühholoogiliste hindamiste käigus samu teste kasutades (Duff jt., 2007). Õppimise efekt on selgesti eristatav igapäevase soorituse kõikumisest ja osundab veendumusele, et testi tulemused muutuvad alates teisest testimise korrast tulenevalt sellest, et patsient on tuttav nii testi enda kui selle sooritamise protseduuriga (Lo, Humphreys, Byrne & Pachana, 2012). Seepärast on teoreetiline võimalus, et test on kõrgelt reliaabne ja muuhulgas näitab ka suurt õppimise efekti (Bird jt., 2003; Calamia, Markon & Tranel, 2012).

Rutiinse kliinilise hinnangu andmise korral võib õppimise efekt anda arstile olulist ja vajalikku informatsiooni patsiendi individuaalse soorituse kohta (McCaffrey & Westervelt, 1995). Näiteks patsientidel, kellel oli diagnoositud kerge kognitiivne kahjustus, ning kellel esines neuropsühholoogiliste testide baastestimise sooritusest ühe nädala möödudes väike õppimise efekt, oli suurem risk kognitiivsete funktsioonide langusele ühe aasta pärast võrreldes nende patsientidega, kellel õppimise efekt oli algselt suurem (Duff jt., 2011). Seega, patsientide suutmatus neuropsühholoogilistes testides näidata harjutamisega seotud tulemusi, võib osutada ennustavaks teguriks kognitiivsele langusele tulevikus (Calamia jt., 2012).

Õppimise efekti esinemine kõikidel järjestikustel neuropsühholoogilistel kordustestimistel ei ole üheselt kinnitust leidnud. Näiteks võib õppimise efekti mõjutada testi tegemise intervall (Dikmen jt., 1999). Peamiselt on järjestikuste neuropsühholoogiliste testide soorituse paranemist õppimise efekti mõjul lühemate intervallide puhul täheldatud esimese ja teise soorituskorra vahel (Benedict & Zgaljardic, 1998; Collie jt., 2003; Kontos, 2007;

Tombaugh, 2006). Samas on tõestatud, et õppimise efekt võib esineda ka teise ja kolmanda testimise tulemusi võrreldes (Solari, Radice, Manneschi, Motti & Montanari, 2005). Varem on leitud, et korduval neuropsühholoogilisel testimisel on õppimise efekt suurem peamiselt lühikeste intervallidega testimistel, mis aja jooksul järjest väheneb (Theisen, Rapport, Axelrod & Brines, 1998). Siiski on erinevad uurimused toonud õppimise efekti välja ka pikemate intervallide puhul. Näiteks on leitud õppimise efekti korduvates neuropsühholoogilistes testides isegi kolme- kuni viieaastase intervalli järel (Van der Elst jt., 2008; Rönnlund, Nyberg, Bäckman & Nilsson, 2005; Calamia jt., 2012).

Osa teadlasi väidab, et õppimise efekt avaldub kõikides kognitiivsetes testides ühtemoodi (Mitrushina & Satz, 1991). Samas on teised uurimused näidanud, et mõned neuropsühholoogilised testid soodustavad õppimise efekti rohkem kui teised (Basso, Bornstein, Lang, 1999; Bartels jt., 2010). Näiteks on selgunud, et tervetel inimestel täheldati suurt õppimise efekti esimese ja viimase testimise vahel sümbolite-numbrite, loogilise mälu, Buschke valikulise meenutamise testis ning punktide ühendamise testi B osas ning mõõdukas õppimise efekt leiti punktide ühendamise testi A osas (Alas, 2013). Õppimiseefektist tulenev testisoorituse paranemine võib anda eksitavalt häid tulemusi, mis võib matkida patsientide neurokognitiivset paranemist (Kontos, 2007, Calamia jt., 2012).

Arutluse all on olnud erinevaid põhjusi, mis seletavad praktilisel põhinevaid tulemusi muutustest, mida sedastatakse testide tegemisel. Näiteks on sellisteks teguriteks vähenenud ärevus (Messic & Jungeblut, 1981), harjumine testimise keskkonnaga, meenutusefekt, põhiliste testi sooritamise strateegiate paranemine, süstemaatiline õppimine ja testide keerukus (Benedict & Zgaljardic, 1998; Hauskenecht, Halpert, Paolo & Gerrard, 2007).

Õppimise efekt on leidnud kinnitust tervete inimeste puhul (Johnson, Hoch & Johnson, 1991; Watson, Pasteur, Healy & Hughs, 1994; Portaccio jt., 2010), kuid seda ei ole piisavalt uuritud patsientidel (Beglinger jt., 2003). Uuringutes osalevate tervete inimeste õppimise efekt testides on küll märkimisväärne, kuid on teada, et krooniliste neuroloogiliste haigustega patsiendid on õpiefektile vähem vastuvõtlikumad (Benedict, 2005). Näiteks Wilson kaasautoritega (2000) leidis, et õppimise efekti esinemine korduvates neuropsühholoogilistes testides erineb oluliselt, sõltuvalt sellest, kas vastajal esineb stabiilne mitteprogresseeruv ajukahjustus või mitte. Autorid leidsid, et ajukahjustusega patsientidel

ei esinenud õppimise efekti üldse näiteks arvuridade õppimise, visuaalse äratundmise ja sõnade hilisema meenutamise testides (Wilson, Watson, Baddeley, Emslie & Evans, 2000).

3.1 Alternatiivsete testivormide kasutamine

Teadlased ja klinitistid on püüdnud leida erinevaid viise, et õppimise efekti korduvates neuropsühholoogilistes testides vähendada. Üheks selliseks õppimise efekti kontrolli all hoidvaks meetodiks on alternatiivsete testivormide kasutamine. Alternatiivsete testidega esitatakse patsiendile uusi stiimuleid, mis aitavad kõrvale juhtida patsiendil varasemalt mällu talletunud testi spetsiifilisi osi (Calamia et al., 2012). Näiteks Benedict ja Zgaljardic (1998) leidsid, et õppimise efekt ei esinenud tervetel katseisikutel korduvates neuropsühholoogilistes testides, kui verbaalse mälu hindamiseks kasutati alternatiivseid testivorme. Samas, mitteverbaalsetes mälu testides leiti siiski väike õppimise efekt (Benedict & Zgaljardic, 1998). Hiljem on ka teised autorid kinnitanud, et õppimise efekt korduvates neuropsühholoogilistes testides on märkimisväärselt väiksem, kui kasutada alternatiivseid testivorme (Beglinger jt., 2005).

4. EESMÄRK JA HÜPOTEESID

4.1 Eesmärk

Käesoleva magistritöö eesmärgiks on välja selgitada, kas *sclerosis multiplex*’i diagnoosiga inimestel esineb korduvates kognitiivsetes neuropsühholoogilistes testides õppimise efekt, milline on see efekt kontrollgrupiga võrreldes, ning kas see esineb kõikides kasutatavates neuropsühholoogilistes testides, mida uuringu jooksul läbi viidi.

4.2 Hüpoteesid

Hüpotees 1: **Lühema hindamisintervalli korral on SM patsientide õppimise efekt väiksem kui tervetel.** Varasemalt on leitud, et korduvatel hindamistel on õppimise efekt suurem lühikeste intervallidega testimistel, mis aja jooksul järjest väheneb (Theisen, et al., 1998). Samas Benedict’i ja tema kolleegid (2005) tõid oma uurimuses välja, et krooniliste neuroloogiliste haigustega patsiendid võivad olla õppimise efektile vähem vastuvõtlikumad kui terved inimesed.

Hüpotees 2: **Kõige enam erineb SM patsientide ja tervete õppimise efekt infotöötlemise kiiruse, tähelepanu, püsi- ja pikaajalise mälu testides.** Varasemalt on Benedict ja Zgaljardic’i (1998) kinnitanud oma uurimusega, et mälu testid on kõrgendatud mõõtnisvea riski all. Lisaks tõid Chiaravalloti ja DeLuca (2008) oma ülevaateartiklis välja, et SM diagnoosiga inimeste kõige enam kahjustuvateks kognitiivseteks funktsioonideks on mälu, infotöötlemise kiirus ja tähelepanu.

Hüpotees 3. **SM patsientide õppimise efekt on väiksem haiguse ägenemise ajal.** Hüpotees põhineb Rao ja kaasautorite (1991) uurimusel, milles leiti, et SM diagnoosiga inimestel mõjutavad kognitiivsed probleemid testide tulemuste sooritust kõige rohkem ägenemise ajal.

Hüpotees 4. **Pikema ajaintervalli (1,5 aastat) korral on ilma ägenemiseta SM patsientidel õppimise efekt väiksem kui normgrupil.** Hüpotees põhineb Bartelsi ja tema kolleegide (2010) ning Theisen kaasautoritega (1998) saadud uurimuste samasisulistele tulemustele.

5. UURIMUSE KIRJELDUS

5.1 Meetod

Andmete kogumiseks viidi läbi neuropsühholoogiline hindamine, mis koosnes testidest, mida kasutatakse igapäevases praktikas *sclerosis multiplex*'i patsientide neuropsühholoogiliseks hindamiseks. Testid mõõdavad loogilise ja visuaalse info õppimist ja meelespidamist, püsi- ja pikaajalist mälu ning hilisemat meenutamist, kognitiivset paindlikkust sõnade leidmisel semantilise seose järgi, kontsentratsioonivõimet ja tähelepanu ümberlülitamist. Töö on üks osa suuremast uuringust, kus hinnati *sclerosis multiplex*'i ägenemiste ajal tekkivat kognitiivseid probleeme kasutades korduvaid testimisi, seetõttu lisati uurimusse ka kontrollgrupi korduv testimine.

5.2 Valim

Valimi moodustasid kokku 72 inimest. Esimesse gruppi (SM1) kuulusid 26 SM diagnoosiga inimest, kellel esines uurimistöö läbiviimisel ühel korral haiguse ägenemine. Teise grupi (SM2) moodustasid 20 SM diagnoosiga inimest, kellel uurimistöö läbiviimise ajal ei esinenud kordagi ägenemisi. Kolmas oli 26 liikmeline tervetest inimestest moodustatud kontrollgrupp, kes sobitati sotsiodemograafiliselt (soo, vanuse ja hariduse poolest tasakaalustatuna) kliiniliste gruppidega.

Kõigil SM diagnoosiga inimestel esinev haiguse kulu vorm oli ägenemiste ja remissioonidega, ning neil puudusid muud kaasuvad neuroloogilised ja psühhiaatrilised haigused. Samuti ei ole teadaolevalt tervetel, kes moodustasid kontrollgrupi, esinenud varasemalt neuroloogilisi või psühhiaatrilisi haigusi.

SM1 grupis oli 14 naist ning 12 meest. Nende keskmine vanus oli 41 aastat ($SD = 13$), kõige noorem 22 ning kõige vanem 66 aastane. Keskmine omandatud haridus aastates oli 13,67 ($SD = 2.73$, $min = 9$, $max = 19$). Testimise hetkel oli neil SM diagnoosimisest möödas keskmiselt 11,9 aastat ($SD = 5.81$, $min = 4$, $max = 33$).

SM2 grupis oli 11 naist ning 9 meest. Nende keskmine haridus aastates oli 13 ($SD = 2$, $min = 9$, $max = 15$) ning diagnoosimisest oli neil testimise hetkel möödas keskmiselt 11,7 aastat ($SD = 4.85$, $min = 5$, $max = 26$).

Kontrollgrupp kuulus 14 naist ning 12 meest. Grupi keskmine vanus oli 41 aastat ($SD=12.37$) ning nende vanus jäi vahemikku 22 kuni 66 eluaastat. Keskmine omandatud haridus aastates oli 14 ($SD=1.89$, $min=9$, $max=19$).

5.3 Protseduur

Uurimuses osalevad SM diagnoosiga inimesed värvati osalema AS Lääne-Tallinna Keskhaigla närvihaiguste kliiniku *sclerosis multiplex*'i keskusest suurema uurimisprojekti raames. Uurimuse läbiviimiseks oli saadud luba Tallinna Meditsiiniuuringute Eetikakomiteest (luba nr 1932, 21.10.2010). SM diagnoosiga inimestele sotsiodemograafiliste näitajate poolest vastavad terved inimesed leiti lumepallimeetodil. Kõiki uuringus osalevaid inimesi teavitati uurimuse eesmärgist, vajalikkusest ja anonüümsusest, ning neil paluti anda nõusolek uurimuses osalemiseks. Testitava nõusoleku korral saadeti info edasiste protseduuride kohta meili teel.

SM1 grupiga viidi neuropsühholoogilisi hindamisi läbi kolmel korral – stabiilses seisundis, ägenemise ajal ning üks kuu pärast ägenemist. Baashindamise ja ägenemise vahele jäi SM1 grupil keskmiselt 14.6 ± 8.2 kuud. SM2 grupiga viidi neuropsühholoogilisi hindamisi läbi kokku kahel korral, uuringu lõppedes, keskmiselt umbes pooleteist aastase intervalliga ($M = 19.7$, $SD=10.4$) uuringu algusest arvates.

Kontrollgrupil, mille moodustasid terved inimesed, viidi neuropsühholoogilist hindamist läbi kokku neljal korral – esimesed kolm testimist kuuajaliste intervallidega, millele lisandus hiljem, pärast kliinilise grupi uuringu lõppu, pooleteistaastane lisaintervall ($M = 17.75$, $SD = 3.94$).

Testimine viidi läbi vaikselt ruumis, kus uuritav ja uurimist läbi viiv isik olid kahekesi. Testimise vahenditeks kasutati stopperit, neuropsühholoogilisi teste, unikaalseid objekte ning vastuste märkimiseks protokolle. Alternatiivseid testivorme kasutati kõikides gruppides verbaalse ja nägemis-ruumilise mälu testides.

5.4 Neuropsühholoogilised testid

Loogilise mälu test („Pensionäri ja koera lugu“, ingl. *Cowboy Story*) (Lezak, 1995) hindab loogilise info meespidamist. Uuritaval palutakse kõva häälega ette lugeda lühike jutt, ning palutakse see ümber jutustada, nii vahetult pärast ettelugemist kui ka 30 minuti pärast. Skoorideks on nii vahetult kui ka hiljem meeles olnud infoühikute arv.

Verbaalse õppimise ja hilisema meenutamise test (Buschke valikulise meenutamise test, *Buschke Selective Reminding Test*) (Buschke ja Fuld, 1974, tsit Rao, 1990 järgi; eestikeelne versioon Sema, 2002) koosneb kahest alatestist ning hindab lühi- ja pikaajalist mälu. Uuritavale loetakse kuuel korral ette 12 sõna, mis tuleb meelde jätta ja vahetult pärast lugemist ning hiljem, testimise lõpus, meenutada. Skoorimisel võetakse arvesse kõikidel järjestikustel kordadel kui ka hiljem meeles püsinud sõnade arv. Skaala seesmise reliaabluse näitaja Cronbachi $\alpha = 0,62$ (Hannay & Levin, 1985). Hindamisel kasutati testi kahte alternatiivset vormi.

10/36 nägemis-ruumilise õppimise ja hilisema meenutamise test (*10/36 spatial recall test*) (Rao, 1990; eestikeelne versioon Sema, 2002) hindab visuaalse info õppimist ja meespidamist. Testis esitatakse 10 sekundi jooksul uuritavale 6 x 6 ruudustik nuppude mustriga ning palutakse muster pärast taastada tühjal ruudustikul. Testil on kolm õppimiskatset, ning hilisema meenutamise katse 30 minuti pärast. Skoorideks on õigesti meeles püsinud positsioonide arv õppimiskatsetes ja hilisema meenutamise katses. Hindamisel kasutati testi kahte alternatiivset vormi.

Verbaalne voolavus (Sõnade genereerimise test, *Word list generation*) (Borkowski, Benton & Spreen, 1967) hindab kognitiivset paindlikkust sõnade leidmisel. Katses palutakse uuritaval nimetada 1 minuti jooksul varem kindlaksmääratud kategooriasse kuuluvaid sõnu. Käesolevas uurimistöös kasutati kahte testi – foneemilise voolavus korral paluti uuritaval nimetada R-tähega sõnu, semantilise voolavuse testis loomi. Testi skoorideks on nimetatud sõnade arv. Töös kasutatakse vahelduvalt kahte alternatiivset testiversiooni. Skaala seesmine reliaablus jääb vahemikku 0,96 kuni 0,99 (Ross, 2003).

Punktide ühendamise test (*Trail Making Test*) (Reitan, 1958) hindab kontsentratsioonivõimet ja tähelepanu ümberlülitamist. Testi A osas palutakse uuritaval

õiges järjekorras joontega ühendada numbrid 1-st 25-ni, mis on lehel juhuslikus järjekorras. Testi B osas palutakse vaheldumisi ühendada juhuslikus järjekorras asetatud numbrid (1-st 13-ni) ja tähed (A-st kuni L-ni). Testi skoorideks on mõlema osa soorituse aeg sekundites. Goldsteini ja Watsoni (1989) järgi jäi skaala seesmine reliaablus testi A osas vahemikku 0.69 kuni 0.94, ning testi B osas 0.66 kuni 0.86.

Benderi kujundite kopeerimise test (Bender, 1938) annab teavet isiku arengu ja neuropsühholoogilise funktsioneerimise kohta. Test sisaldab kaheksat unikaalset objekti, mida katsealune peab mälu järgi võimalikult täpselt kopeerima pärast nende 5 sekundi jooksul vaatamist. Skooriks on õigesti kopeeritud kujundite arv.

Sümbolite-numbrite test (*Symbol Digit Modalities Test*) (Smith, 1982) hindab tähelepanu püsivust ning kontsentratsiooni. Test viiakse läbi suulises vormis. Katsealuse ülesandeks on lugeda aja peale sümbolitele vastavaid numbreid lehe ülaosas asuva võtme alusel. Skooriks on 90 sekundi jooksul õigesti nimetatud sümbolite arv. Skaala seesmise reliaabluse näitaja Cronbachi $\alpha = 0,80$ (Benedict, Smerbeck, Parikh, Rodgers, Cadavid, & Erlanger, 2012).

5.5 Andmeanalüüs

Andmete kodeerimiseks ja töötlemiseks kasutati statistilise andmetöötamise programmi SPSS Statistics 20.0 (*Statistical Package for Social Sciences for Windows*). Andmete analüüsimisel kasutati kirjeldavaid statistikuid, mitteparameetrilisi meetodeid kasutati ajavahede võrdluseks (*Wilcoxon Signed-rank test*). Efekti suuruse leidmiseks kasutati Cliff'i deltat (d), mille arvutamist viidi läbi andmetöötlusprogrammis R. Efekti suurus jagati järgmiselt: $|d| < 0.33$ väike efekt, $|d| < 0.47$ mõõdukas efekt, $|d| > 0.47$ suur efekt (Romano, Kromrey, Coraggio & Skowronek, 2006).

5.6 Tulemused

Tabelis 1 on välja toodud *sclerosis multiplex*'i diagnoosiga inimeste (SM1) neuropsühholoogiliste testide tulemused, kellel esines uurimistöö läbiviimise ajal haiguse ägenemine.

Tabel 1

SM1 diagnoosiga isikute neuropsühholoogiliste testide tulemused enne ägenemist, ägenemise ajal ja 1 kuu hiljem.

	Baas		Ägenemine		1 kuu hiljem	
	M	Me	M	Me	M	Me
Infotöötlemise kiirus						
Trail A (sek)	55,7	43,0	54,6	46,0	47,5	37,0
Trail B (sek)	117,8	104,5	123,1	103,0	99,8	93,0
SDM	45,2	47,0	43,1	42,0	48,8	48,0
Õppimine ja mälu						
Loogiline mälu, kohene	13,6	13,5	15,0	14,0	15,8	17,0
Loogiline mälu, hilisem	13,3	13,5	13,7	13,0	16,0	16,0
Verbaalne mälu: pikaajaline	39,7	40,0	42,5	44,5	45,9	49,5
Verbaalne mälu: püsikälu	26,8	33,0	28,5	30,5	32,2	33,5
Verbaalne mälu: hilisem	7,5	8,0	8,0	8,0	8,1	8,5
Nägemis-ruumiline: kohene	21,0	23,0	20,7	22,0	20,8	21,0
Nägemis-ruumiline: hilisem	7,3	8,0	7,3	7,5	7,0	8,0
Verbaalne voolavus						
Kategooria: loomad	23,3	20,5	19,3	18,0	21,3	21,0
Kategooria: R	11,0	10,0	12,5	11,0	12,8	12,0
Kujundi kopeerimise võime						
Benderi kujundid	6,26	7,0	6,1	6,0	7,0	8,0

Märkus: Trail A, B - punktide ühendamise test; SDM – sümbolite-numbrite test; loogiline mälu kohene/hilisem – Pensionäri ja koera lugu; Verbaalne mälu:pikaajaline, püsikälu, hilisem – Buschke valikulise meenutamise test; Nägemis-ruumiline mälu: kohene/hilisem – 10/36 nägemis-ruumilise mälu test; Semantiline voolavus: loomad/R – verbaalse voolavuse testid

Tabelis 2 on välja toodud kontrollgrupi kõikide neuropsühholoogiliste testide tulemused.

Tabel 2
Tervete isikute neuropsühholoogiliste testide tulemused

	Baas		1 kuu hiljem		2 kuud hiljem		1,5 a hiljem	
	M	Me	M	Me	M	Me	M	Me
Infotöötlemise kiirus								
Trail A (sek)	29,1	28,0	25,1	25,0	24,6	22,0	24,7	24,5
Trail B (sek)	71,7	68,5	66,2	59,5	62,0	60,5	58,9	57,0
SDM	59,5	59,0	59,3	60,5	65,5	62,0	64,6	64,0
Õppimine ja mälu								
Loogiline mälu, kohene	14,9	16,5	16,8	17,0	17,8	17,5	20,5	21,0
Loogiline mälu, hilisem	14,0	14,0	16,1	17,0	18,1	19,0	20,9	21,0
Verbaalne mälu: pikaajaline	61,9	63,0	68,4	70,0	71,1	72,0	65,7	67,0
Verbaalne mälu: püsिमälu	55,7	59,0	66,8	70,0	70,0	72,0	62,4	64,0
Verbaalne mälu: hilisem	11,3	12,0	11,8	12,0	12,0	12,0	11,7	12,0
Nägemis-ruumiline: kohene	22,8	23,0	26,1	26,5	27,4	29,0	24,2	26,0
Nägemis-ruumiline: hilisem	8,1	9,0	8,6	9,0	9,4	10,0	8,4	9,0
Verbaalne voolavus								
Kategooria: loomad	24,3	23,5	26,0	25,5	25,8	24,5	30,1	29,0
Kategooria: R	14,2	14,0	14,3	13,0	15,0	15,0	15,5	15,0
Kujundi kopeerimise võime								
Benderi kujundid	6,3	6,5	6,5	7,0	6,6	7,0	6,1	6,0

Märkus: Trail A, B – punktide ühendamise test; SDM – sümbolite-numbrite test; loogiline mälu kohene/hilisem – Pensionäri ja koera lugu; Verbaalne mälu: pikaajaline, püsिमälu, hilisem – Buschke valikulise meenutamise test; Nägemis-ruumiline mälu: kohene/hilisem – 10/36 nägemis-ruumilise mälu test; Semantiline voolavus: loomad/R – verbaalse voolavuse testid

Tabelis 3 on välja toodud teise *sclerosis multiplex*'i diagnoosiga inimeste grupi (SM2) neuropsühholoogiliste testide tulemused, kellel uurimistöö läbiviimise ajal ei esinenud kordagi ägenemisi, ning kellega viidi neuropsühholoogilisi hindamisi läbi kokku kahel korral, pooleteist aastase intervalliga.

Tabel 3

SM2 diagnoosiga isikute, kellel ägenemisi ei esinenud, neuropsühholoogiliste testide tulemused.

	Baas		1,5 a hiljem	
	M	Me	M	Me
Infotöötlemise kiirus				
Trail A (sek)	38,5	36,0	37,6	30,0
Trail B (sek)	87,5	85,5	93,4	81,5
SDM	52,0	53,5	55,0	51,5
Õppimine ja mälu				
Loogiline mälu, kohene	15,9	16,0	15,9	16,0
Loogiline mälu, hilisem	14,8	15,0	14,8	15,0
Verbaalne mälu: pikaajaline	47,1	47,0	46,6	50,0
Verbaalne mälu: püsivmälu	36,3	36,5	36,8	41,5
Verbaalne mälu: hilisem	8,5	9,0	8,1	9,0
Nägemis-ruumiline: kohene	21,0	21,5	21,8	21,5
Nägemis-ruumiline: hilisem	7,6	8,0	8,2	8,0
Verbaalne voolavus				
Kategooria: loomad	24,9	26,0	23,6	22,5
Kategooria: R	14,5	14,0	14,8	15,0
Kujundi kopeerimise võime				
Benderi kujundid	7,7	8,0	7,2	7,0

Märkus: Trail A, B – punktide ühendamise test; SDM – sümbolite-numbrite test; loogiline mälu kohene/hilisem – Pensionäri ja koera lugu; Verbaalne mälu: pikaajaline, püsivmälu, hilisem – Buschke valikulise meenutamise test; Nägemis-ruumiline mälu: kohene/hilisem – 10/36 nägemis-ruumilise mälu test; Semantiline voolavus: loomad/R – verbaalse voolavuse testid

Esimeseks hüpoteesiks oli, et lühema hindamisintervalli korral on SM patsientide õppimise efekt väiksem kui tervetel.

Tabelis 4 on välja toodud neuropsühholoogiliste testide standardiseeritud skooride Wilcoxon Signed-rank testide tulemused (p) ja efekti suurus Cliff'i delta (d) SM1 diagnoosiga inimestel.

Tabel 4

SM1 grupi neuropsühholoogiliste testide standardiseeritud skooride Wilcoxon Signed-rank testide tulemused (p) ja efekti suurus (d).

Alltesti nimetus	Baas ja ägenemine			Ägenemine ja 2 kuu			Baas ja 2 kuu			
	p	d	95%CI	p	d	95%CI	p	d	95%CI	
Infotöötlemise kiirus										
Trail A (sek)	0,148			0,025**	-0,52	-0,88	-0,16	0,127		
Trail B (sek)	0,771			0,038**	-0,36	-0,75	0,03	0,011**	-0,56	-0,88
SDM	0,789			0,028**	0,72	0,34	0,90	0,018**	0,68	0,27
Õppimine ja mälu										
Loogiline mälu, kohene	0,033**	0,25	-0,11	0,61	0,169			0,010*	0,48	0,16
Loogiline mälu, hilisem	0,655				0,004*	0,32	-0,05	0,69	0,002*	0,52
Verbaalne mälu: pikaajaline	0,092				0,181			0,005*	0,46	0,13
Verbaalne mälu: püsिमälu	0,349				0,437			0,031**	0,27	-0,08
Verbaalne mälu: hilisem	0,323				0,661			0,196		
Nägemis-ruumiline: kohene	0,523				0,912			0,847		
Nägemis-ruumiline: hilisem	0,813				0,504			0,729		
Verbaalne voolavus										
Kategooria: loomad	0,004*	-0,52	-0,86	-0,18	0,078			0,199		
Kategooria: R	0,250				0,620			0,074		
Kujundi kopeerimise võime										
Benderi kujundid	0,813				0,023**	0,40	-0,01	0,81	0,074	

Märkus: SM1 grupil toodi efekti suurused välja ainult oluliste skoori muutuste korral *p<0,01 ja **p<0,05.

Tabelis 5 on välja toodud kontrollgrupi neuropsühholoogiliste testide standardiseeritud skooride Wilcoxon Signed-rank testide tulemused (p) ja efekti suurus Cliff'i delta (d).

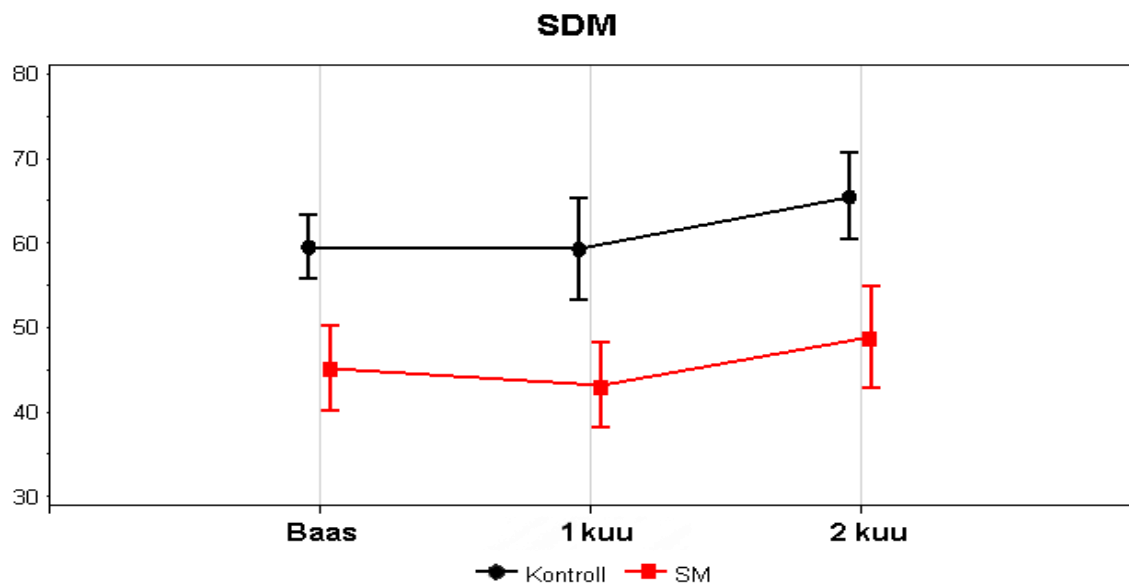
Tabel 5

Kontrollgrupi neuropsühholoogiliste testide standardiseeritud skooride Wilcoxon Signed-rank testide tulemused (p) ja efekti suurus (d).

Alltesti nimetus	Baas ja 1 kuu			1 kuu ja 2 kuu			Baas ja 2 kuu					
	p	d	95%CI	p	d	95%CI	p	d	95%CI			
Infotöötlamise kiirus												
Trail A(sek)	<,0001*	-0,58	-0,88	-0,27	0,204			0,003*	-0,62	-0,94	-0,29	
Trail B(sek)	0,171				0,398			0,020**	-0,50	-0,85	-0,15	
SDM	0,113				<,0001*	0,72	0,34	0,90	0,001*	0,68	0,27	0,88
Õppimine ja mälu												
Loogiline mälu, kohene	0,005*	0,46	0,13	0,79	0,018**	0,42	0,12	0,73	<,0001*	0,73	0,49	0,97
Loogiline mälu, hilisem	0,0003*	0,54	0,23	0,85	0,0004*	0,50	0,17	0,83	<,0001*	1,00	0,72	1,00
Verbaalne mälu: pikaajaline	<,0001*	0,73	0,46	1,00	0,006*	0,42	0,12	0,73	<,0001*	1,00	0,72	1,00
Verbaalne mälu: püsimälu	<,0001*	0,88	0,71	1,00	0,017**	0,38	0,06	0,71	<,0001*	1,00	0,72	1,00
Verbaalne mälu: hilisem	0,063				0,125				0,008*	0,31	0,12	0,50
Nägemis-ruumiline: kohene	<,0001*	0,73	0,49	0,97	0,029**	0,35	-0,01	0,71	<,0001*	0,81	0,61	1,00
Nägemis-ruumiline: hilisem	0,189				0,001*	0,42	0,22	0,63	0,0004*	0,50	0,26	0,74
Verbaalne voolavus												
Kategooria: loomad	0,100				0,712				0,182			
Kategooria: R	0,813				0,468				0,317			
Kujundi kopeerimise võime												
Benderi kujundid	0,414				0,960				0,306			

(Märkus: Tervete inimeste efekti suurused toodi välja ainult oluliste skoori muutuste korral *p<0,01 ja **p<0,05.)

Joonisel 1 on välja toodud sümbolite-numbrite testis saadud tulemused SM1 diagnoosiga inimestel enne ägenemist, ägenemise ajal ja 1 kuu hiljem, ning kontrollgrupi tulemused baashindamisel, esimesel kuul ja kaks kuud hiljem.



Joonis 1

SM1 grupi ja kontrollgrupi tulemused sümbolite-numbrite testis.

SM1 grupis leiti haiguse ägenemise ajal ja üks kuu hiljem läbi viidud testide tulemuste vahel olulisusnivool $p < 0.01$ statistiliselt olulisi erinevusi loogilise mälu hilisema meenutamise testis ($p = 0.004$, $d = 0.32$), mis andis väikese efekti. Olulisusnivool $p < 0.05$ esines statistiliselt olulisi erinevusi punktide ühendamise testi B ($p = 0.038$, $d = -0,36$) osas, ning Benderi kujundite kopeerimise testis ($p = 0.023$, $d = 0.40$), mis andsid mõõduka efekti. Suur efekt leiti punktide ühendamise testi A ($p = 0.025$, $d = -0.52$) osas ning sümbolite-numbrite testis ($p = 0.028$, $d = 0.72$). Ülejäänud testides statistiliselt olulist erinevust ei leitud.

Kontrollgrupil esines esimese ja teise kuu vahel olulisusnivool $p < 0.01$ statistiliselt olulisi erinevusi loogilise mälu hilisema meenutamise osas ($p = 0.0004$, $d = 0.50$) ja sümbolite-numbrite testis ($p < 0.0001$, $d = 0.72$), mis andsid suure efekti, ning Buschke valikulise meenutamise pikaajalise mälu ($p = 0.006$, $d = 0.42$) testis ja 10/36 nägemis-ruumilise hilisema meenutamise ($p = 0.001$, $d = 0.42$) osas, kus leiti mõõdukas efekt. Olulisusnivool $p < 0.05$ esines statistiliselt olulisi erinevusi loogilise mälu kohese ($p = 0.018$, $d = 0.42$) meenutamise osas, Buschke valikulise meenutamise püsिमälu ($p = 0.017$, $d = 0.38$) osas ning 10/36 nägemis-ruumilise mälu kohese ($p = 0.029$, $d = 0.35$) meenutamise tulemustes, kus leiti samuti mõõdukas efekt. Ülejäänud testides statistiliselt olulist erinevust ei leitud.

Teine hüpotees oli, et kõige enam erineb SM patsientide ja tervete õppimise efekt infotöötlemise kiiruse, tähelepanu, püsi- ja pikaajalise mälu testides.

Mälutestidest esines kontrollgrupil mõõdukas efekt loogilise mälu kohese ($p = 0.018$, $d = 0.42$) meenutamise osas, Buschke valikulise meenutamise pikaajalise mälu ($p = 0.006$, $d = 0.42$) ja püsिमälu ($p = 0.017$, $d = 0.38$) testides ning 10/36 nägemis-ruumilise kohese ($p = 0.029$, $d = 0.35$) ja hilisema meenutamise ($p = 0.001$, $d = 0.42$) testide tulemustes. Suur efekt leiti loogilise mälu hilisema ($p = 0.0004$, $d = 0.50$) meenutamise testi tulemustes. Kontrollgrupil ei esinenud statistiliselt olulist efekti Buschke valikulise meenutamise testi hilisema meenutamise osas. SM1 grupil esines mälutestidest väike efekt loogilise mälu hilisema meenutamise testis ($p = 0.004$, $d = 0.32$), ülejäänud testides olulisi erinevusi ei leitud.

Informatsiooni töötlemise kiiruse ja tähelepanu testidest esines kontrollgrupil statistiliselt oluline efekt sümbolite-numbrite testis ($p < 0.0001$, $d = 0.72$), mis andis suure efekti. Olulisi erinevusi ei leitud punktide ühendamise testi A ja B osas. SM1 grupil esines informatsiooni

töötlemiskiiruse ja tähelepanu testidest suur efekt punktide ühendamise testi A ($p = 0.025$, $d = -0.52$) osas ja sümbolite-numbrite testis ($p = 0.028$, $d = 0.72$) ning mõõdukas efekt punktide ühendamise testi B ($p = 0.038$, $d = -0,36$) osas.

Kolmas hüpotees oli, et SM patsientide õppimise efekt on haiguse ägenemise ajal väiksem.

Tabelis 6 on välja toodud SM2 grupi ja kontrollgrupi neuropsühholoogiliste testide standardiseeritud skooride Wilcoxon Signed-rank testide tulemused (p) ja efekti suurus Cliff'i delta (d), kasutades hindamisel poolteistaastast intervalli.

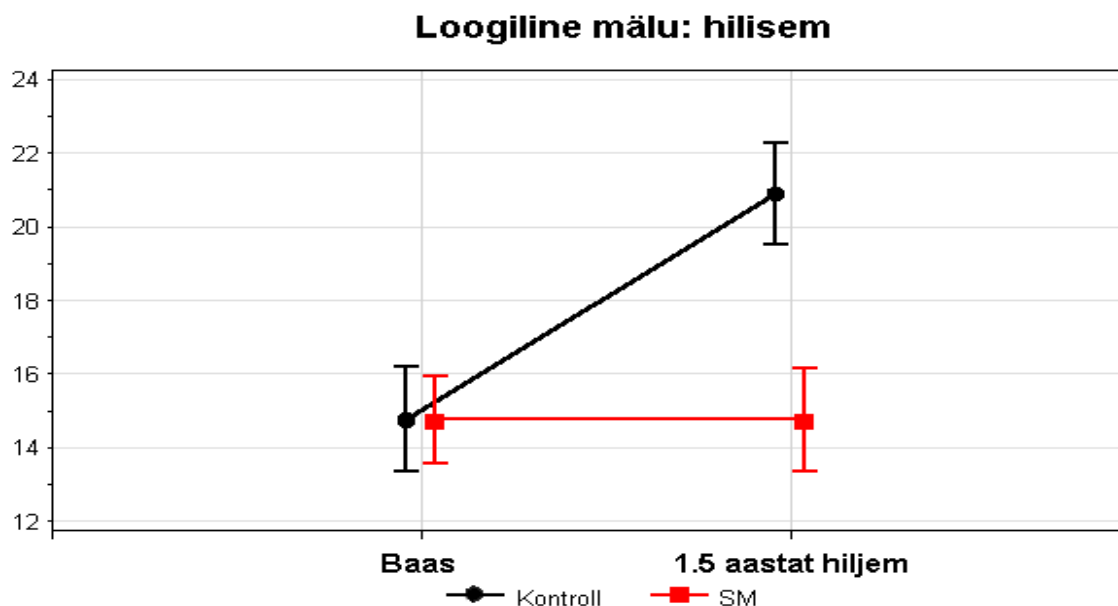
Tabel 6

Kontrollgrupi ja SM2 neuropsühholoogiliste testide standardiseeritud skooride Wilcoxon Signed-rank testide tulemused (p) ja efekti suurus (d).

Alltesti nimetus	Terved				SM-2		
	Baas ja 1,5 a hiljem				Baas ja 1,5 a hiljem		
	p	d	95%CI		p	d	95%CI
Infotöötlemise kiirus							
Trail A(sek)	0.007*	-0.50	-0.92	-0.08	0.641		
Trail B(sek)	0.018**	-0.43	-0.85	-0.01	0.877		
SDM	0.004*	0.62	0.25	0.99	0.288		
Õppimine ja mälu							
Loogiline mälu, kohene	<.0001*	0.90	0.71	1.00	0.959		
Loogiline mälu, hilisem	<.0001*	0.95	0.85	1.00	0.988		
Verbaalne mälu: pikaajaline	0.058				0.836		
Verbaalne mälu: püsimälu	0.037**	0.43	0.03	0.82	0.883		
Verbaalne mälu: hilisem	0.406	0.14	-0.12	0.40	0.357		
Nägemis-ruumiline: kohene	0.790				0.501		
Nägemis-ruumiline: hilisem	0.796				0.156		
Verbaalne voolavus							
Kategooria: loomad	<.0001*	0.71	0.39	1.00	0.496		
Kategooria: R	0.220				0.578		
Kujundi kopeerimise võime							
Benderi kujundid	0.241				0.099		

Märkus: Kontrollgrupi ja SM2 grupi efekti suurused toodi välja ainult skooride oluliste muutuste korral
* $p < 0,01$ ja ** $p < 0,05$

Joonisel 2 on välja toodud SM2 grupi ja kontrollgrupil saadud tulemused loogilise mälu hilisema meenutamise testis baashindamisel ja poolteist aastat hiljem.



Joonis 2

SM2 grupi ja kontrollgrupi tulemused loogilise mälu hilisema meenutamise testis.

Olulisusnivool $p < 0.05$ esines SM1 diagnoosiga inimestel baashindamise ja ägenemise testide tulemuste vahel statistiliselt olulisi erinevusi loogilise mälu kohese meenutamise testis ($p = 0.033$, $d = 0.25$), mis andis väikese efekti. Ülejäänud testides statistiliselt olulist erinevust ei leitud. Samuti ei leitud neuropsühholoogiliste testide tulemustes statistiliselt olulisi erinevusi SM2 diagnoosiga inimeste grupis, kellel viidi hindamisi läbi kahel korral pooleteistaastase intervalliga.

Hinnates kontrollgrupi neuropsühholoogiliste testide tulemusi, mis tehti ajaliselt pikema intervalliga, leiti baashindamise ja hilisemate hindamistulemuste vahel olulisusnivool $p < 0.01$ statistiliselt olulisi erinevusi loogilise mälu kohese ($p < 0.0001$, $d = 0.90$) ja hilisema ($p < 0.0001$, $d = 0.95$) meenutamise testis, punktide ühendamise testi A ($p = 0.007$, $d = -0.50$) osas, sümbolite-numbrite testis ($p = 0.004$, $d = 0.62$) ning verbaalase voolavuse semantilise kategooria testi tulemustes ($p < 0.0001$, $d = 0.71$), kus leiti suur efekt. Olulisusnivool $p < 0.05$ esines statistiliselt olulisi erinevusi Buschke valikulise meenutamise testi püsimälu ($p = 0.037$, $d = 0.43$) tulemustes ning punktide ühendamise testi B osas ($p = 0.018$, $d = -0.43$), kus leiti mõõdukas efekt. Lisaks leiti Buschke valikulise meenutamise testi hilisema meenutamise osas ($p = 0.406$, $d = 0.14$) väike efekt. Ülejäänud testides statistiliselt olulisi erinevusi ei leitud.

Neljas hüpotees oli, et pikema ajaintervalli (1,5 aastat) korral on ilma ägenemiseta SM patsientidel õppimise efekt väiksem kui normgrupil.

Vaadates SM2 grupi ja kontrollgrupi hindamisi, mis tehti pikema intervalliga, leiti statistiliselt olulisi erinevusi vaid kontrollgrupi tulemustes. Suur efekt esines kontrollgrupil baashindamise ja poolteist aastat hiljem läbi viidud hindamise vahel loogilise mälu kohese ($p < 0.0001$, $d = 0.90$) ja hilisema ($p < 0.0001$, $d = 0.95$) meenutamise testis, punktide ühendamise testi A ($p = 0.007$, $d = -0.50$) osas, sümbolite- numbrite ($p = 0.004$, $d = 0.62$) testis ning verbaalse voolavuse semantilise kategooria testis (< 0.0001 , $d = 0.71$). Mõõdukas efekt leiti Buschke valikulise meenutamise testi püsimälu ($p = 0.037$, $d = 0.43$) tulemustes ning punktide ühendamise testi B osas ($p = 0.018$, $d = -0.43$).

6. ARUTELU

Käesoleva magistritöö eesmärgiks oli välja selgitada, kas SM diagnoosiga inimestel esineb korduvates kognitiivsetes neuropsühholoogilistes testides tervetest inimestest moodustatud kontrollgrupiga võrreldes õppimise efekt, ning kas see esineb kõikides kasutatavates neuropsühholoogilistes testides, mis uuringu jooksul läbi viidi.

Esimeses hüpoteesis eeldati, et lühema hindamisintervalli korral on SM patsientide õppimise efekt väiksem kui tervetel – see hüpotees leidis kinnituse osaliselt.

Tulemused näitasid, et SM1 diagnoosiga inimeste grupis esines uurimuses kasutatud 13 neuropsühholoogilise testi seast viies testis statistiliselt olulisi testiskooride paranemisi. SM1 grupil haiguse ägenemise ajal ja üks kuu pärast ägenemist tehtud testide tulemuste võrdluses leiti normgrupist väiksem õppimise efekt loogilise mälu hilisema meenutamise testis. Sümbolite-numbrite testis oli SM1 grupil ja kontrollgrupil efekt sama suur. Punktide ühendamise testi A ja B osas ning Benderi kujundite kopeerimise testis ilmnes aga SM1 grupil suurem õppimise efekt kui normgrupil.

Tervetel inimestel esines testi tulemustes paranemisi teise ja kolmanda kuu võrdluses seitsmes testis, mis andsid vähemalt mõõduka või suure õppimise efekti. Suurt efekti täheldati loogilise mälu hilisema meenutamise osas ning mõõdukas efekt leiti Buschke valikulise meenutamise pikaajalise- ja püsikälu testis, loogilise mälu kohese meenutamise testis ning 10/36 nägemis-ruumilise mälu kohese ja hilisema meenutamise testides.

Tulemustest selgus, et tervetel inimestel esineb õppimise efekti rohkemates testides, kui SM diagnoosiga inimestel, kuid see efekt pole päris ühene. Kahes testis oli mõlemal grupil oluline õppimise efekt – sümbolite-numbrite testis oli mõlemal grupil võrdne efekti suurus, ja loogilise mälu hilisema meenutamise testis, kus tervetel oli suur ja SM1 grupil mõõdukas efekt. Kahes testis, kus tähelepanul ja vahetul visuaalsel määlul on aga suurem osakaal kui info mälus säilitamisel, ilmnes hoopis SM patsientidel suurem õppimise efekt kui kontrollgrupil. Need tulemused on osaliselt kooskõlas Benedicti ja tema kolleegide (2005) esitatud väitega, et krooniliste neuroloogiliste haigustega patsiendid on õppimise efektile vähem vastuvõtlikumad.

Teises hüpoteesis eeldati, et kõige enam erineb SM patsientide ja tervete õppimise efekt infotöötlemise kiiruse, tähelepanu, püsi- ja pikaajalise mälu testides – see hüpotees leidis kinnituse osaliselt.

Püsi- ja pikaajalist mälu mõõtvateks testideks olid loogilise mälu, Buschke valikulise meenutamise test ja 10/36 nägemis-ruumilise mälu test. SM1 grupil esines mälu testides väike õppimise efekt vaid loogilise mälu hilisema meenutamise testis, ülejäänud testides olulisi erinevusi ei leitud. Tervetel inimestel esines samas testis (loogilise mälu hilisem meenutamine) suur õppimise efekt, ülejäänud mälu testides esines normgrupis mõõdukas efekt, väljaarvatud Buschke valikulise meenutamise testi hilisema meenutamise osas, kus statistiliselt olulisi erinevusi ei leitud.

See tulemus on kooskõlas Rogersi ja Panegyres (2007) uurimusega, kus toodi välja, et SM patsientidel on raskusi just pikaajalisest mälest informatsiooni esile kutsumisel. Lisaks näitasid tulemused, et hoolimata alternatiivsete testivormide kasutamisest esines kontrollgrupil enamikes mälu testides vähemalt mõõdukas õppimise efekt, mis ei ole kooskõlas varasemate tulemustega, kus on leitud, et alternatiivsete testide kasutamine aitab õppimise efekti oluliselt vähendada (Benedict & Zgaljardic, 1998).

Tähelepanu ja infotöötlemise kiirust mõõtvateks testideks olid punktide ühendamise testi A ja B osa ning sümbolite-numbrite test. Nii tervetel kui ka SM1 grupil esines sama suur efekt sümbolite-numbrite testis. Samas SM1 grupil ilmnis lisaks mõõdukas efekt ka punktide ühendamise testi A ja B osas, kus tervetel statistiliselt olulisi erinevusi ei leitud.

Tulemustest selgus, et SM1 grupil esines peale ägenemise möödumist testiskoorides paranemisi peamiselt just tähelepanu ja infotöötlemise kiirust mõõtvates ülesannetes. See tulemus on kooskõlas Morrow ja tema kaasautoritega (2011), kes leidsid, et SM patsientidel langeb haiguse ägenemise ajal tähelepanu ja informatsioonitöötlemise kiirus, kuid nende sooritusvõime taastub pärast põletikuliste kollete vähenemist. Siinkohal jääb ebaselgeks, kas testitulemuste paranemine on seotud vaid SM ägenemise taandumisega või on toimunud nendes testides ka õppimine. Varasemalt ei ole teadaolevalt SM diagnoosiga inimestel ägenemise ajal õppimise efekti hinnatud. Näiteks uurimuses, milles hinnati just SM diagnoosiga inimestel alternatiivseid testivorme kasutades õppimise efekti, oli väljajätmise kriteeriumiks ägenemise esinemine hindamiste ajal (Benedict, 2005). Samas, kui võrrelda SM1 grupi testiskoore tähelepanu ja infotöötlemise kiirust mõõtvatest testides üks kuu peale ägenemist baashindamisega, viitavad tulemuste paranemised siiski ka toimunud õppimisele.

Kolmandas hüpoteesis eeldati, et SM patsientide õppimise efekt on väiksem haiguse ägenemise ajal – see hüpotees ei leidnud kinnitust.

Tulemustest selgus, et kui SM1 grupil võrreldi baashindamist ägenemisega, täheldati väikest õppimise efekti loogilise mälu kohese meenutamise testis. Samas SM2 grupis, kellel uurimuse ajal ägenemisi ei esinenud, ei leitud kordagi neuropsühholoogiliste testide tulemustes statistiliselt olulisi erinevusi ning testiskoorides paranemisi.

Rao koos kaasautoritega (1991) tõi oma uurimuses välja, et SM diagnoosiga inimestel mõjutavad kognitiivsed probleemid testide tulemuste sooritust kõige rohkem ägenemise ajal, mis on kooskõlas käesoleva uurimuse tulemustega, kus baashindamise ja ägenemise vahel ei leitud enamikes neuropsühholoogilistes testides õppimise efekti. Lisaks leidis Duque kaasautoritega (2008) oma uurimuses, et SM diagnoosiga inimestel halvenes mälu, tähelepanu ja infotöötluse kiirus märgatavalt kahe aastaga nii ägenemistega kui ka ilma ägenemisteta patsientidel (Duque jt., 2008), mis võib seletada, miks käesolevas uurimuses ei täheldatud SM2 grupil õppimise efekti, kasutades pooleteistaastast intervalli.

Neljandas hüpoteesis eeldati, et pikema ajaintervalli (1,5 aastat) korral on ilma ägenemiseta SM patsientidel õppimise efekt väiksem kui normgrupil - see hüpotees leidis kinnitust.

Õppimise efekti ei täheldatud kordagi SM2 grupil, kellel viidi hindamisi läbi pooleteistaastase intervalliga. Kasutades hindamisel pikka intervalli, esines seevastu kontrollgrupil õppimise efekt uurimuses kasutatud 13 neuropsühholoogilise testi seast kaheksas testis.

Suurt õppimise efekti täheldati tervetel loogilise mälu kohese ja hilisema meenutamise testis, punktide ühendamise testi A osas, sümbolite-numbrite testis ning verbaalse voolavuse semantilise kategooria testis. Mõõdukas efekt leiti Buschke valikulise meenutamise testi püsिमälu tulemustes ja punktide ühendamise testi B osas ning väike efekt esines Buschke valikulise meenutamise hilisema meenutamise testis.

Basso kaasautoritega (1999) leidis oma uurimuses, et võrreldes baashindamise tulemusi aastase intervalliga, esineb tervetel inimestel täidesaatvaid funktsioone mõõtvates testides suur õppimise efekt, mis on kooskõlas käesolevas uurimuses saadud tulemustega. Lisaks on varasemalt teada, et kognitiivsed muutused SM patsientidel on ajas progresseeruvad (Amato et al., 2001; MacAllister et al., 2007), mis võib seletada, miks SM diagnoosiga inimestel ei täheldatud käesolevas uurimuses pooleteistaastase intervalli järgselt õppimise efekti.

Käesolev magistritöö on oluline, sest eelnevalt ei ole hinnatud selles uurimistöös kasutatud neuropsühholoogiliste testidega õppimise efekti SM diagnoosiga inimestel võrreldes

kontrollgrupiga. Kindlasti tuleks tulemuste usaldusväärsuse suurendamiseks viia uurimus läbi suurema valimi peal. Uuringu valimisse kuulusid SM diagnoosiga patsiendid, kellel esines ägenemiste ja remissioonidega haigus, samas võiks edasistes uurimustes hinnata õppimise efekti neuropsühholoogilistes testides ka teiste *sclerosis multiplex*'i haiguse kulu tüüpidega.

Käesoleva magistritöö tulemustest selgus, et võrreldes SM1 grupil ägenemisel ja üks kuu peale ägenemist saadud testiskoore esines suur või mõõdukas õppimise efekt peamiselt tähelepanu ja infotöötluste kiirust nõudvates testides. Kontrollgrupil esines mõõdukas või suur õppimise efekt enamike neuropsühholoogiliste testide tulemustes, kasutades nii lühikest kui ka pikka intervalli hindamiste vahel. SM2 grupil, kellel ei esinenud uurimuse jooksul ägenemisi, ning kellel viidi hindamisi läbi pikema intervalliga, ei leitud kordagi statistiliselt olulisi tulemuste paranemisi. Uurimuse vältel ei täheldatud õppimise efekti kordagi nii tervetel kui ka haigetel verbaalse voolavuse foneemilise kategooria testis, ülejäänud testides esines vähemalt korra väike, mõõdukas või suur õppimise efekt. See tulemus võiks osutada kasulikuks teadmiseks praktiseerivatele neuropsühholoogidele, samuti näitab see, et igapäevaselt neuropsühholoogias kasutatavate testidega tuleks läbi viia täiendavaid uuringuid. Valesti tõlgendatud neuropsühholoogiliste testide tulemused võivad mõjutada patsientide õigeaegse ravi saamist, tervenemist, ning seega ka kogu elukvaliteeti.

KASUTATUD KIRJANDUS

- Alas, K. (2013). Õppimise efekt neuropsühholoogilistes testides. Bakalaureusetöö, Tallinna Ülikool, Tallinn.
- Amato, M.P., Ponziani, G., Siracusa, G., & Sorbi, S. (2001). Cognitive dysfunction in early onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Arch Neurol*, 58,1602 –1606.
- Achrion, A. & Barak, Y. (2000). Multiple sclerosis – From probable to definite diagnosis: a 7-year prospective study. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 57, 974-979.
- Bartels, C., Wegrzyn, M., Wiedl, A., Ackermann, V., & Ehrenreich, H. (2010). Practice effects in healthy adults: A longitudinal study on frequent repetitive cognitive testing. *BMC Neuroscience*, 11, 3-12.
- Basso, M.R., Bornstein, R.A., & Lang, J.M. (1999). Practice effects of commonly used measures of executive function across twelve months. *Clinical Neuropsychologist*, 13, 283–292.
- Beglinger, L.J., Ahmed, S., Derby M.A., Siemers, E., Fastenau, P.S., Crawford-Millera, J., Shekhard, A., & Kareken, D.A. (2003). Neuropsychological practice effects and change detection in people with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 62, 191-194.
- Beglinger, L.J., Gaydos, B., Tangphao-Daniels, O., Duff, K., Kareken, D.A., Crawford, J., Fastenau, P.S., & Siemers, E.R. (2005). Practice effects and the use of alternate forms in serial neuropsychological testing. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 20, 517–529.
- Bender, L. (1938). A visual motor Gestalt test and its clinical use. New York: American Orthopsychiatric Association.
- Benedict, R.H., & Zgaljardic, D.J. (1998). Practice effects during repeated administrations of memory tests with and without alternate forms. *Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20, 339-352.
- Benedict, R.H. (2005). Effects of using same-versusalternate-form memory tests during short-interval repeated assessments in multiple sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 11, 727-736.
- Benedict, R.H., Cookfair, D., Gavett, R., Gunther, M., Munschauer, F., Grag, N., & Weinstock-Guttman. (2006). Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *Journal of the International Neuropsychological Society*, 12, 549-558.
- Benedict, R.H., Morrow, S., Rodgers, J., Hojnacki, D., Bucello, M.A., Zivadinov, R., & Weinstock-Guttman, B. (2014). Characterizing cognitive function during relapse in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 20, 1745-1752.

- Benedict, R.H., Smerbeck, A., Parikh, R., Rodgers, J., Cadavid, D. & Erlanger, D. (2012). Reliability and equivalence of alternate forms for the Symbol Digit Modalities Test: implications for multiple sclerosis clinical trials. *Multiple Sclerosis*, 18, 1320-1325.
- Bird, C. M., Papadopoulou, K., Ricciardelli, P., Rossor, M. N., & Cipolotti, L. (2003). Test–retest reliability, practice effects and reliable change indices for the recognition memory test. *British Journal of Clinical Psychology*, 42, 407– 425.
- Bennett, T., Dittmar, C., & Raubach, S. (1991). Multiple sclerosis: Cognitive deficits and rehabilitation strategies. *Cognitive Rehabilitation*, 5, 18–23.
- Borghini, M., Cavallo, M., Carletto, S., Ostacoli, L., Zuffranieri, M., Picci, R.L., Scavelli, F., Johnston, H., Furlan, P.M., Bertolotto A., & Malucchi, S. (2013). Presence and significant determinants of cognitive impairment in a large sample of patients with multiple sclerosis. *PLoS One*, 8 (7), 1-9.
- Borkowski, J. G., Benton, A. L. & Spreen, O. (1967). Word fluency and brain damage. *Neuropsychologia*, 5, 135-140.
- Calabrese, P. (2006). Neuropsychology of multiple sclerosis: An overview. *Journal of Neurology*, 253, 10-15.
- Calamia, M., Markon, K., & Tranel, D. (2012). Scoring Higher the Second Time Around: Meta-Analyses of Practice Effects in Neuropsychological Assessment. *The Clinical Neuropsychologist*, 26 (4), 543–570.
- Cameron, M. H., & Wagner, J. M. (2011). Gait abnormalities in multiple sclerosis: Pathogenesis, evaluation, and advances in treatment. *Current Neurology & Neuroscience Reports*, 11, 507-515.
- Chiaravalloti, N. D., & DeLuca J. (2008). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurology* 7, 1139–1151.
- Collie, A., Maruff, P., Darby, D.G., & McStephen, M. (2003). The effects of practice on the cognitive test performance of neurologically normal individuals assessed at brief test-retest intervals. *Neuropsychological Society*, 9, 419-428.
- Deloire, M., Ruet, A., Hamel, D., Bonnet, M., & Brochet, B. (2010). Early cognitive impairment in multiple sclerosis predicts disability outcome several years later. *Multiple Sclerosis*, 16, 581-587.
- Demaree, H.A., DeLuca, J., Gaudino, E.A., & Diamond, B.J. (1999). Speed of information processing as a key deficit in multiple sclerosis: implications for rehabilitation. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*; 67, 661-663.
- Denny, D.R., Sworowski, L.A., & Lynch, S.G. (2005). Cognitive impairment in three subtypes of multiple sclerosis. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 20, 967–981.

- DeSousa, E.A., Albert, R.H., Kalman, B. (2002). Cognitive impairments in multiple sclerosis: A review. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 17, 23-29.
- Dikmen, S.S, Heaton, R.K., Grant, I., & Temkin, N. (1999). Test-retest reliability and practice effects of Expanded Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery. *Neuropsychological Society*, 5, 346-356.
- Duque, B., Sepulcre, J., Bejarano, B., Samaranch, L., Pastor, P., & Villoslada, P. (2008). Memory decline evolves independently of disease activity in MS. *Multiple Sclerosis*, 14, 947-953.
- Duff, K., Beglinger, L., Schultz, S., Moser, D., McCaffrey, R., Haase, R., Westervelt, H., Langbehn, D., & Paulsen, J. (2007). Practice effects in the prediction of long-term cognitive outcome in three patient samples: A novel prognostic index. *Clinical Neuropsychology*, 22, 15-24.
- Duff, K., Lyketsos, C.G., Beglinger, L.J., Chelune, G., Moser, D.J., Arndt, S., Schultz, S., Paulsen, J., Petersen, R., & McCaffrey, R.J. (2011). Practice effects predict cognitive outcome in amnesic mild cognitive impairment. *American Journal of Geriatric Psychology*, 19, 932-939.
- *Dutta, R., & Trapp, B. D. (2014). Relapsing and progressive forms of multiple sclerosis: Insights from pathology. *Current Opinion in Neurology*, 27, 271-278.
- Filippi, M., Alberoni, M., Martinelli, V., Sirabian, G., Bressi, S., Canal, N., & Comi, G.(1994). Influence of clinical variables on neuropsychological performance in multiple sclerosis. *European Neurology*, 34, 324-328.
- Goodin, D.S., Frohman, M.D., Garmany, J.R., Halper, J., Likosky, W.H., Lubin, F.D., Silberberg, D.H., Stuart, W.H., Noort, S. (2002). Disease modifying therapies in multiple sclerosis. *Neurology*, 58, 169-78.
- Goldstein, G., & Watson, J. R. (1989). Test-retest reliability of the Halstead-Reitan battery and the WAIS in a neuropsychiatric population. *The Clinical Neuropsychologist*, 3, 265-273.
- Grant, I., & Adams, K.M. (2009). *Neuropsychological Assessment of Neuropsychiatric and Neuromedical Disorders*. Third edition. Oxford University Press.
- Gross-Paju K., Sorro U., & Kannel K. (2009). Sclerosis Multiplex'i tänapäevane ravi. *Eesti Arst*, 88(2), 117-124.
- Hannay, H. J., & Levin, H. S. (1985). Selective Reminding Test: An examination of the equivalence of four forms. *Clinical and Experimental Neuropsychology*, 7, 251-263.
- Hausknecht, J.P., Halpert, J.A., Di Paolo, N.T., & Gerrard, M. (2007). Resting in selection: A meta-analysis of coaching and practice effects for tests of cognitive ability. *Applied Psychology*, 92, 373-385.

Hay-Smith, E. J., Siegert, R. J., Weatherall, M., & Abernethy, D. A. (2007). Bladder and bowel dysfunction in multiple sclerosis: A review of treatment effectiveness. *Australian and New Zealand Continence Journal*, *13*(3), 81-89.

Johnson, B., Hoch, K., & Johnson, J., (1991). Variability in psychometric test scores: the importance of the practice effect in patient study design. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry* *15*, 625–635.

Kontos, D. L. (2007). *Investigation of validity, reliability, and practice effects of the immediate postconcussion assessment and cognitive test (impact) and traditional paper-pencil neuropsychological tests*. Unpublished Master's thesis, University of North Carolina at Chapel Hill, United States.

Kujala, P., Portin, R., Revonsuo, A., & Ruutiainen, J. (1995). Attention related performance in two cognitively different subgroups of patients with multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *59*, 77–82.

Lezak, M.D., Howieson D., Loring D., Hannay H., & Fischer J. (2004). *Neuropsychological Assessment*. Oxford University Press, 4.

Lo, A.H., Humphreys, M., Byrne, G.J., & Pachana, N.A. (2012). Test-retest reliability and practice effects of the Wechsler Memory Scale-III. *Journal of Neuropsychology*, *6*, 212-231.

*Lublin, F. D., Reingold, S. C., Cohen, J. A., Cutter, G. R., Sørensen, P. S., Thompson, A. J., Wolinsky, J.S., Balcer, L.J., Banwell, B., Barkhof, F., Bebo, B., Calabresi, P.A., Clanet, M., Comi, G., Fox, R.J., Freedman, M.S., Goodman, A.D., Inglese, M., Kieseier, B.C., Lincoln, J.A., Lubetzki, C., Miller, A.E., Montalban, X., O'Connor, P.W., Petkau, J., Pozzilli, C., Rudick, R.A., Sormani, M.P., Stüve, O., Waubant, E., & Polman, C. H. (2014). Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*, *83*, 278–286.

MacAllister, W.S., Christodoulou, C., Milazzo, M., & Krupp, L.B. (2007). Longitudinal Neuropsychological Assessment in Pediatric Multiple Sclerosis. *Developmental neuropsychology*, *32*(2), 625–644.

Marx, R., Menezes, A., Horovitz, L., Jones, E., & Warren, R. (2003). A comparison of two time intervals for test-retest reliability of health status instruments. *Clinical Epidemiology*, *56*, 730-735.

McCaffrey, R., & Westervelt, H. J. (1995). Issues associated with repeated neuropsychological assessments. *Neuropsychol Review*, *5*, 203-221.

Messick, S., & Jungeblut, A. (1981). Time and method in coaching for the SAT. *Psychological Bulletin*, *89*, 191–216.

Mitrushina, M. & Satz, P. (1991). Effect of repeated administration of a neuropsychological battery in the elderly. *Clinical Psychology*, *47*, 790 –801.

Morgan, J., & Ricker, J.H. (2008). *Textbook of Clinical Neuropsychology*. Taylor & Francis, New York.

- Morrow, S.A., Jurgensen, S., Forrestal, F., Munchauer, F.E., & Benedict, R.H. (2011). Effects of acute relapses on neuropsychological status in multiple sclerosis patients. *Journal of Neurology*, 258, 1603-1608.
- Portaccio, E., Goretti, B., Zipoli, V., Iudice, A., Pina, D.D., Malentacchi, G.M., Sabatini, S., Annunziata, P., Falcini, M., Mazzoni, M. & Amato, M.P. (2010). Reliability, practice effects, and change indices for Rao brief repeatable battery. *Multiple Sclerosis*, 16, 611-617.
- Rabbitt, P., Diggle, P., Smith, D., Holland, F., & Innes, L. (2001) Identifying and separating the effects of practice and of cognitive ageing during a large longitudinal study of elderly community residents. *Neuropsychologia*, 39; 532 – 543.
- Rao, S. M. (1990). A Manual for the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in Multiple Sclerosis. New York, NY: National Multiple Sclerosis Society.
- Rao, S. M., Leo, G. J., Bernardin, L., & Unverzagt, F. (1991). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology* 41, 685–691.
- Rao, S.M., Grafman, J., DiGiulio, D., Mittenberg, W., Bernardin, L., Leo, G.J., Luchetta, T., & Unverzagt, F. (1993). Memory Dysfunction in Multiple Sclerosis: Its Relation to Working Memory, Semantic Encoding, and Implicit Learning. *Neuropsychology*, 7, 364-374.
- Rasmussen, L.S., Larsen, K., Houx, P., Skovgaard, L.T., Hanning, C.D., & Moller, J.T. (2001). The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 45, 275-289.
- Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an indication of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills*, 8, 271-276.
- Riccio, P & Rossano, R. (2015). Nutrition Facts in Multiple Sclerosis. *American Society for Neurochemistry*, 7, 1-20.
- Rogers, J.M., & Panegyres, P.K. (2007). Cognitive impairment in multiple sclerosis: Evidence based analysis and recommendations. *Journal of Clinical Neuroscience*, 14, 919-927.
- Romano, J., Kromrey, J.D., Coraggio, J., & Skowronek, J. (2006). Appropriate statistics for ordinal level data: Should we really be using t-test and cohen's d for evaluating group differences on the NSSE and other surveys? *Annual meeting of the Florida Association of Institutional Research*. Cocoa Beach, Florida.
- Ross, T. P. (2003). The reliability of cluster and switch scores for the Controlled Oral Word Association Test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 18, 153-164.
- Rothwell, P.M., McDowell, Z., Wong, C.K., & Dorman, P.J. (1997). Doctors and patients don't agree: cross sectional study of patients' and doctors' perceptions and assessments of disability in multiple sclerosis. *BMJ*, 314, 1580-1583.

Rönnlund, M., Nyberg, L., Bäckman, L., & Nilsson, L.G. (2005). Stability, growth, and decline in adult life span development of declarative memory: Cross-sectional and longitudinal data from a population-based study. *Psychology and Aging*, 20, 3–18.

Sema, L. (2002). *Sclerosis Multiplex'i diagnoosiga inimeste rehabilitatsiooniks vajaliku neuropsühholoogiliste testipartei adapteerimine*. Unpublished Master's thesis, University of Tartu, Estonia.

Smith, A. (1982). Symbol Digit Modalities Test (SDMT) manual (revised). Los Angeles: Western Psychological Services.

Solari, A., Radice, D., Manneschi, L., Motti, L., & Montanari, E. (2005). The multiple sclerosis functional composite: different practice effects in the three test components. *Neurological Sciences* 228; 71–74.

Sorkin, L., Molton, I., Johnson, K., Smith, A., & Stern, M. (2012). Assessment and Management of the elderly patient with Multiple sclerosis. *Healthy Aging & Clinical Care in the Elderly*, 4, 1–11.

Theisen, M.E., Rapport, L.J., Axelrod, B.N., & Brines, D.B. (1998). Effects of practice in repeated administrations of the Wechsler Memory Scale Revised in normal adults. *Assessment*, 5, 85-92.

Tombaugh, T.N. (2006). A comprehensive review of the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). *Neuropsychologia* 21; 53–76.

Van der Elst, W., Van Boxtel, M. P. J., Van Breukelen, G.J., Jolles, J., Aartsen, M., & Martin, M. (2008). Detecting the significance of changes in performance on the Stroop Color-Word Test, Rey's Verbal Learning Test, and the Letter Digit Substitution Test: The regression-based change approach. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 14, 71–80.

Watson, F., Pasteur, M., Healy, D., & Hughs, E. (1994). Nine parallel versions of four memory tests: an assessment of form equivalence and the effects of practice on performance. *Human Psychopharmacology Clinical and Experimental*, 9, 51–61.

Weinshenker, B. G. (1994). Natural history of multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 36, 6–11.

Wilson, B.A., Watson, P.C., Baddeley, H.E., & Evans J.J. (2000). Improvement or simply practice? The effects of twenty repeated assessments on people with and without brain injury. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 6, 469-479.

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina,

KAIRI ALAS,
(*autori nimi*)

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose

Sclerosis multiplex'i diagnoosiga inimeste ja kontrollgrupi õppimise efekti hindamine neuropsühholoogilistes testides,

(*lõputöö pealkiri*)

mille juhendaja on Liina Vahter ja kaasjuhendaja Maie Kreegipuu,

(*juhendaja nimi*)

1.1.reprodutseerimiseks säilitamise ja üldsusele kättesaadavaks tegemise eesmärgil, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace-is 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.

Tartus, **25.05.2015**