

Tartu Ülikool
Psühholoogia instituut

Maret Trei

**ESMASE PSÜHHOOSIEPISOODIGA PATSIENTIDE
KOGNITIIVNE SOORITUS AJALISES DÜNAAMIKAS**

Magistritöö

Juhendajad: Liina Haring *dr (med)*
Liina Vahter *PhD*

Läbiv pealkiri: Psühhoosihaigete kognitsioon dünaamikas

Tartu 2015

Sisukord

Kokkuvõte.....	3
Abstract.....	4
Sissejuhatus.....	5
Skisofreenia spektri häired ja esmane psühhoosiepisood.....	5
Esmase psühhoosiepisoodiga patsientide kognitiivne sooritus ajalises dünaamikas.....	6
Esmase psühhoosiepisoodiga patsientide kognitiivne sooritus ja CANTAB.....	7
Esmase psühhoosiepisoodiga patsientide kognitiivne sooritus ja demograafilised, kliinilised karakteristikud ning subjektiivselt hinnatud üldine heaolu, sealhulgas vaimne suutlikkus.....	8
Uurimistöö eesmärk ja hüpoteesid.....	9
Meetod	
Valim.....	10
Mõõtevahendid.....	12
Protseduur.....	14
Statistiline analüüs.....	14
Tulemused	
Gruppidevaheliste demograafiliste andmete võrdlus.....	16
Kognitiivse soorituse gruppidevaheline ja grupisisene võrdlus.....	16
Esmase psühhoosiepisoodiga patsientide kordustestimise reliaabluse ja kordustestimisel ilmnenud muutuse olulisuse hindamine.....	18
Subjektiivselt hinnatud vaimne suutlikkus (<i>mental functioning</i>) versus objektiivselt mõõdetud kognitiivne sooritus.....	16
Arutelu.....	24
Uurimistöö piirangud.....	28
Kokkuvõte.....	28
Tänuavaldused.....	29
Viited.....	30

ESMASE PSÜHHOOSIEPISOODIGA PATSIENTIDE KOGNITIIVNE SOORITUS AJALISES DÜNAAMIKAS

Kokkuvõte

Skisofreenia kui pikaajalise kuluga haiguse varajases faasis, s.o esmase episoodi puhul on sageli täiendavalt positiivsetele ja/või negatiivsetele sümptomitele täheldatud kognitiivset düsfunktsiooni, mille erisugune avaldumine on olnud jätkuvalt uuringute teemaks, kuna praktiline kliiniline vajadus selle järgi on suur.

Käesoleva uuringu eesmärgiks oli esmakordselt Eestis hinnata esmase psühhosiepisoodiga (EP) kui skisofreenia varajases haigusfaasis olevate patsientide (n=83) kognitiivset sooritust CANTAB (*Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*) testipatareiga ajalises dünaamikas kahel korral: esimest korda uuringu algetapil patsientide psüühilise seisundi stabiliseerumisel ja kordustestimisel, orienteeruvalt kuue kuu möödudes. Lisaks uuriti demograafiliste, kliiniliste karakteristikute mõju kognitiivse soorituse muutusele ning veel võrreldi patsientide objektiivselt mõõdetud kognitiivse soorituse seost subjektiivselt hinnatud üldise heaolu, sealhulgas vaimse suutlikkusega eestindatud küsimustiku SWN-K-E (*Subjective Well-Being Under Neuroleptics Scale short form*) abil. Uuringu kontrollgrupi moodustasid 57 tervet uuritavat, kellelt samuti koguti demograafilised andmed ning nad läbisid CANTAB testipatarei ühekordselt.

Uuringu tulemuste põhjal ilmnis statistiliselt oluliselt madalam sooritus EP patsientidel kõigi mõõdetud kognitiivse soorituse valdkondade (mälu, täidesaatvad võimed, infotöötluskiirus, tähelepanuvõime) osas võrreldes kontrollgruppi kuuluvate uuritavate sooritusega ning vastavad efekti suuruste indeksid jäid vahemikku -0.67 kuni -1.52.

Veel leiti, et ei demograafilised ega kliinilised karakteristikud ei mõjuta statistiliselt olulisel määral EP patsientide kognitiivset düsfunktsiooni ajalises dünaamikas.

Objektiivselt mõõdetud kognitiivne sooritus ja subjektiivne hinnang üldisele heaolule, sealhulgas vaimsele suutlikkusele antud valimi puhul ei ühtinud.

Märksõnad: esmane psühhosiepisood, kognitsioon, CANTAB, subjektiivselt hinnatud vaimne suutlikkus, SWN-K-E

COGNITIVE FUNCTIONING IN FIRST EPISODE PSYCHOSIS: A SIX - MONTH FOLLOW - UP STUDY

Abstract

There has often been found evidence of cognitive dysfunction in addition to positive and negative symptoms during the early phase, i.e first psychotic episode of schizophrenia patients. The heterogeneity of cognitive dysfunction is continuing to be a subject of research due to the need for application in clinical practice.

The aim of the present study was to assess cognitive functioning by using CANTAB (*Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*). 83 patients were tested during the stabilization phase after the first psychotic episode and retested approximately 6 months later. Additionally, the impact of demographic and clinical characteristics on cognitive functioning was evaluated. This study also compared objectively measured cognitive functioning results and subjectively evaluated general wellbeing, including mental capability assessed by SWN-K-E (*Subjective Well-Being Under Neuroleptics Scale short form*). The control group included 57 healthy participants, who were tested for cognitive functioning by CANTAB once, and their demographic data was collected as well.

In this study the statistically significant lower results (from -0.67 to -1.51) were found in all areas of cognitive functioning (memory, executive ability, processing speed, attention) compared to the control group. The demographic and clinical characteristics did not have a statistically significant impact on the changes of cognitive dysfunction 6 months later. No relationship was found between objectively measured cognitive functioning and subjectively evaluated general wellbeing, including mental functioning.

Keywords: first episode psychosis, cognition, test-retest, CANTAB, subjective mental functioning, SWN-K-E

Sissejuhatus

Skisofreenia spektri häired ja esmane psühhoosiepisood

Kaasaegne kliiniline käsitlus skisofreenia spektri psüühikahäiretest (skisofreenia, skisotüüpsed, luululised ja skisoafektiivsed häired, muud mitteorgaanilised psühhoosid ning äge, mööduv psühhootiline episood) kujutab endast pigem dimensionaalset lähenemist, mille puhul erinevatel patsientidel, häirete erinevatel ajaperioodidel võivad domineerida kas meelepettelised elamused, mõttekäiguhäired, afektiivsed sümptomid, sobimatu/veider käitumine, samuti kognitiivne düsfunktsioon ja/või elust väljalangemine, sotsiaalne isoleerumine (Tandon, Nasrallah, & Keshavan, 2009).

Sellise erisuguse psühhopatoloogiaga häirete võimalikku teket seostatakse nii geneetiliste eelsoodumustega (Gottesman & Gould, 2003) kui ka keskkondlike teguritega (van Os, Hanssen, Bak, Bijl, & Vollebergh, 2003), mis viivad kesknärvisüsteemi muutusteni struktuuralsel (DeLisi et al., 2008; Murray, 2002) ja ka funktsionaalsel, sealhulgas virgatsainesüsteemide toimimise tasemel (Weinberger, 1987), mõjutades omakorda patsientide igapäevaelu paljusid tahke.

Vaatamata aga kaasaegsete uurimismeetodite tehnoloogilisele täiustumisele on siiani teadmata skisofreenia spektri häirete etioloogiaga ja haigusprotsessi kulu ning prognoosi varieeruvusega seotud täpsemad asjaolud.

Viimase 15-20 aasta jooksul on teadusuuringute arvukuse põhjal suurenenud huvi just skisofreenia kui pikaajalise kuluga haiguse varaste faaside, s.o premorbiidse, prodromaalfaasi ning esmase psühhoosiepisoodi vastu (Mesholam-Gately, Giuliano, Goff, Faraone, & Seidman, 2009).

Esmase psühhoosiepisoodi defineerimine uuringutes on olnud küllaltki paindlik, kuna teatud juhtudel võib selleks kriteeriumiks olla näiteks esmakordselt väljendunud positiivsed (kuulmishallutsinatsioonid, püsivad luulumõtted) ja/või negatiivsed sümptomid (apaatia, emotsionaalsete reaktsioonide tuimenemine, kõnevaegus) või loetakse selleks kriteeriumiks vaatamata sümptomite juba pikemaajalisele esinemisele hoopis patsiendi esmane visiit psühhiaatri vastuvõtule või esmakordselt elus viibimine psühhiaatrilisel haiglaravil (Beiser, Erickson, Fleming, & Iacono, 1993; Häfner et al., 1998).

Esmane psühhoosiepisood ilmneb valdavalt hilises noorukieas või varases täiskasvanueas ning tegemist võib olla nii ägeda algusega kui ka järk-järgulise häire kujunemisega kuude – aastate jooksul.

Seetõttu ei pruugigi eelpool loetletud faaside kulg olla alati kindlapiiriline (Tandon, Nasrallah, & Keshavan, 2009), samas mõne juhtumi puhul saab alles tagantjärgi tõdeda eelnevate faaside n-ö läbimist.

Esmase psühhoosiepisoodiga patsientide kognitiivne sooritus ajalises dünaamikas

Teadusuuringute fookuses on olnud nii haiguseelse, esmase psühhoosiepisoodi kui ka kroonilise kuluga patsientide kognitsiooniga seotu täpsustamine.

Enim häirunud kognitiivsed valdkonnad hõlmavad valdavalt frontaalse ajukoore talitlusega seostatud töömälu, kognitiivset paindlikkust, tähelepanuvõimet, planeerimisvõimet (Tost, Alam, & Meyer-Lindenberg, 2010), samuti episoodilist mälu, töötluskiirust ja ka järeldamist/probleemide lahendamisoskusi (Joyce et al., 2002; Nuechterlein et al., 2004).

Samas rõhutatakse EP patsientide puhul kognitiivse soorituse märkimisväärset heterogeensust, kuna uuringutes on leitud nii selektiivselt spetsiifiliste kognitiivsete valdkondade (Joyce, Hutton, Mutsatsa, & Barnes, 2005) kui ka üldisele kognitiivsele düsfunktsioonile iseloomulikke tulemusi (Blanchard & Neale, 1994; Mohamed, Paulsen, O’Leary, Arndt, & Andreasen, 1999).

Samuti üksikjuhtumite võrdlemisel esineb varieerumist suhteliselt normilähedasest kognitiivsest sooritusest (Kremen, Seidman, Faraone, Toomey, & Tsuang, 2000; Palmer et al., 1997) kuni oluliselt alanenud soorituseni võrreldes vastava tervete kontrollgrupi tulemustega.

Osaliselt võib seda seletada uuringute metodoloogilise variatiivsusega, kus esinevad erisused näiteks uuritavate diagnooside, demograafiliste tunnuste, kasutatud testipatareide osas (McCleery et al., 2014).

Lisaks on vastuoluline EP patsientide kognitiivse düsfunktsiooni teke/areng ja kulg ning pole ühtset seisukohta, kas sageli enne väljendunud psühhoosiliste sümptomite vallandumist ilmnev kognitiivne düsfunktsioon (Cornblatt, Obuchowski, Roberts, Pollack, & Erlenmeyer-Kimling, 1999; Hawkins et al., 2004; Lewandowski, Cohen, & Öngur, 2011; Seidman et al., 2010; Simon et al., 2007) jääb stabiilseks (Addington, Saeedi, & Addington, 2005; Bilder et al., 2000; Gold, 2004; Rund et al., 2007), progresseerub aja jooksul (Harvey et al., 1999) või hoopis paraneb osaliselt (Albus et al., 2006; Hoff et al., 1999) või on paranemisel oluline osa õppimisefektil (Goldberg et al., 2007).

Seega jätkuvate uuringute teemaks on skisofreenia spektri häirete varaste faaside kognitiivse düsfunktsiooni ulatuse, ajalise tekkeperioodi ja ka olemuse välja selgitamine (Hawkins et al., 2008).

Esmase psühhosiepisoodiga patsientide kognitiivse soorituse hindamine CANTAB-ga.

EP patsientide kognitsiooni parandamise vajadusega on kaasnenud huvi täiendavate psühhofarmakoloogiliste kui ka psühhosotsiaalsete sekkumiste edendamiseks (Ritsner, Blumenkrantz, Dubinsky, & Dwolatzky, 2006).

Sellest tulenevalt on EP patsientide kognitiivsete funktsioonide uuringute läbiviimise eesmärgil hakatud kasutusele võtma mitmeid arvutipõhiseid testipatareid, näiteks *Computerised Neuropsychological Test Battery* (Sachs, Steger-Wuchse, Kryspin-Exner, Gur, & Katschnig, 2004), *Computer-Administered Neuropsychological Screen for Mild Cognitive Impairment* (Tornatore, Hill, Laboff, & McGann, 2005), *ECO computerized cognitive battery* (Merrick, Secker, Fright, & Melding, 2004), CANTAB (Robbins et al., 1994; Sahakian & Owen, 1992), MATRICS (Green, Kern, & Heaton, 2004; Nuechterlein et al., 2004).

Käesoleva uurimistöö raames on kasutatud EP patsientide kognitiivse soorituse hindamisel CANTAB (*Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*; <http://www.cambridgecognition.com>) (Robbins & Sahakian, 1994; Sahakian & Owen, 1992) testipatareid, mille protseduurilisteks eelisteks on standardiseeritud testimisprotseduur, enamik väljatöötatud testidest pole kultuurispetsiifilised ning uuritava vastused (puutetundlikule ekraanile vajutamised) on arvuti poolt registreeritud välistamaks uurija subjektiivseid otsustusi/hinnanguid (Saleem et al., 2013).

Selle arvutil põhineva testipatarei väljatöötamisel on lähtunud neuropsühholoogilistest paradigmatel, mille aluseks on olnud kognitiivse soorituse uuringud neurokeemiliste või neuroanatomiliste kahjustustega primaatidel, mis on võimaldanud/kaasa aidanud vastavate individuaaltestide neurokorrelaatide määratlemisele (Levaux et al., 2007).

Kui algselt, eelmise sajandi kaheksakümnendate lõpust, oli testipatarei CANTAB arendatud Cambridge'i Ülikooli teadurite B. Sahakiani, T. Robbinsi initsiatiivil eelkõige vanemaealiste, dementsusdiagnoosiga patsientide kognitiivse soorituse hindamiseks, siis nüüdseks sisaldab kõige uuem versioon 24 testi, mis on jaotatud järgnevaiks valdkondadeks: mälu, tähelepanuvõime, täidesaatvad võimed, sotsiaalne kognitsioon ja nn skriiningtestid. Omakorda on veel moodustatud erinevaid soovituslikke haiguspetsiifilisi testipatareid, sealhulgas skisofreenia ning EP patsientidele (Barnett et al., 2005; Fagerlund, Pagsberg, & Hemmingsen, 2006; Huddy et al., 2007).

Esmase psühhosiepisoodiga patsientide kognitiivne sooritus ja demograafilised, kliinilised karakteristikud, sealhulgas subjektiivne hinnang vaimse suutlikkuse osas.

Skisofreenia spektri häirete kognitsiooniuuringutes kasutatakse tihti soo, vanuse ja ka hariduse poolest vastavat kontrollgruppi, kuna on võimalik, et need tegurid võivad täiendavalt mõjutada uuritavate kognitiivset sooritust ja/või olla seotud soorituse heterogeense olemusega (Ochoa, Usall, Cobo, Labad, & Kulkarni, 2012).

Skisofreenia spektri häiretega patsientide kognitsiooniuuringutes on leitud soolisi erinevusi tulemuste osas, samas on need osutunud küllaltki vastuolulisteks. Nimelt on selgunud, et meessoost patsientide kognitiivne sooritus, võrreldes naispatsientidega, on oluliselt enam häiritud sõnalise vahendatuse, verbaalse mälu, täidesaatvate võimete ülesannetes, samuti tähelepanuvõime ja visuaal-ruumiliste võimete valdkondades (Goldstein, 1988). Mitmedki uuringud aga pole olulisi soolisi erinevusi kognitiivse soorituse erinevais valdkondades täheldanud (Goldberg, Gold, Torrey, & Weinberger, 1995).

Ka EP patsientidega läbiviidud uuringute tulemused on osutunud vastuolulisteks (Albus et al., 1997; Hoff et al., 1998). Leitud on EP meespatsientide puhul alanenud vahetut verbaalse mälu mahtu, infotöötluskiirust ja ka viisuaal-ruumilist võimekust (Mesholam-Gately et al., 2009).

Samas Hoff jt. (1998) oma uuringus EP patsientide tulemustes soolisi erinevusi ei leidnud, ent pakkus, et krooniliste haigusjuhtumite puhul ilmnevad soolised erinevused peegeldavad pigem sümptomaatika raskusastet ja seost vanusega, mil haigestuti.

Seega mida varasemas vanuses haigestumine on aset leidnud, seda enam on leitud mõjutusi kognitiivsele sooritusele (Hoff et al., 1996), mis võib tuleneda asjaolust, et samaaegselt on toimumas nii aju neurobioloogilise arenguhäire kui ka neurodegeneratiivse protsessi ilmingud (Murray & Lewis, 1988; Woods, 1998).

Üldtunnustatud arusaamaks on kujunenud see, et enamasti kognitiivse düsfunktsiooni puhul on tegemist positiivsetest ja negatiivsetest haigustunnustest eraldiseisva (Nuechterlein & Dawson, 1984), suuresti antipsühhootilisest ravist sõltumatu haigustunnusega (Gold, Goldberg, Kleinman, & Weinberger, 1991). Samas on EP patsientide puhul kirjeldatud seoseid negatiivsete sümptomite ja alanenud tähelepanuvõime, mälu, täidesaatvate võimete ja verbaalse voolavuse vahel (Addington, Brooks, & Addington, 2003; Bilder et al., 2000; Mohamed et al., 1999; Moritz et al., 2002).

Positiivse sümptomaatika ja kognitiivse soorituse seoste kirjeldamisel on uuringute tulemused olnud vastuolulisemad. Hoff jt. (1999) leidsid, et muutused täidesaatvate võimete, ruumilise mälu,

töötluskiiruse ja üldise kognitsiooni osas 5 aasta vältel on seotud eelkõige positiivsete sümptomite paranemisega, samas negatiivsete sümptomite ja kognitsioonimuutuste vahel seost ei leitud.

Ravi tõhususe hindamisel skisofreenia spektri häirete puhul peegeldab subjektiivne heaolu, kui osa laiemast elukvaliteedi näitajast, üldiselt inimese kogemusest tulenevat kirjeldust, arvamust oma vaimse ja/või füüsilise seisundi kohta (de Haan, Weisfelt, Dingemans, Linszen, & Wouters, 2002).

Alates eelmise sajandi 90-ndatest (ajast, mil psühhootiliste häirete ravis võeti kasutusele ja hakkas domineerima II põlvkonna ehk atüüpiliste antipsühhootikumide kasutamine) läbiviidud uuringute tulemused on näidanud, et enamus skisofreenia spektri häiretega patsientidest (63 -95%) on võimelised täitma enesekohaseid skaalasisid usaldusväärset ja piisava järjekindlusega (Naber, 1995; Voruganti, Heslegrave, & Awad, 1997). Teadusuuringutes ja ka kliinilises praktikas üks enam kasutatavaid skaalasisid skisofreenia spektri häiretega patsientide heaolu uurimiseks antipsühhootikumide ravi foonil on olnud Subjektiivse heaolu küsimustik (*Subjective Wellness under Neuroleptics*, SWN) (Naber, 1995) ja selle lühiversioon (SWN-K).

EP patsientide puhul subjektiivse heaolu hindamise kliiniline tähtsus on seisnenud selles, et ühelt poolt on leitud seoseid ravisoostumusega (Karow et al., 2007; Perkins et al., 2006) ja teiselt poolt on patsientide subjektiivse heaolu tase ennustanud nii lühi- kui ka pikaajaliste sümptomite remissiooni ja üldist psüühilise seisundi stabiliseerumist (de Haan, Nimwegen, Amelsoort, Dingemans, & Linszen, 2008; Lambert et al., 2007; 2008; 2009).

Kuna mõlemad, nii kognitiivne sooritus kui ka subjektiivne heaolu kui osa elukvaliteedist, ennustavad haigusprotsessi prognoosi, siis huvi nende kahe valdkonna võimaliku interaktsiooni vastu on mõistetavalt tõusnud (Schroeder, Huber, Jelinek, & Moritz, 2013).

Seni pole aga teaduskirjanduses lähemalt käsitlemist leidnud, kas ja kuidas on omavahel seotud kognitiivne sooritus ja subjektiivne elukvaliteet mõõdetuna Subjektiivse heaolu küsimustiku lühiversiooniga (SWN-K), mille üks alaskaaladest - "vaimne suutlikkus" nõuab uuritavalt tema hinnangut oma mõtlemiskiirusele, sihipärasusele, selgusele ja spontaansusele (Schroeder et al., 2013).

Uurimistöö eesmärk ja hüpoteesid

Käesolev töö on osaks teadusuuringust „Psühhosihaigetel avalduva kognitiivse düsfunktsiooni seosed üldise toimetulekuga, kasutatava antipsühhootilise ravimi, bioloogilise markeriga (BDNF) ja aju struktuursete iseärasustega”. Haring jt. (2014) on uurinud esmase psühhosiepisoodiga

patsientide kognitiivse soorituse struktuuri kasutades selleks valitud teste testipatareist CANTAB ning võrrelnud sooritust tervete kontrollgrupiga.

Käesoleva uuringu eesmärgiks oli hinnata EP patsientide kognitiivset sooritust ajalises dünaamikas ning uurida erinevate demograafiliste, kliiniliste tunnuste võimalikku mõju kognitiivse soorituse skooride muutustele. Kognitiivse soorituse hindamiseks kasutati arvutil põhinevat CANTAB testipatareid.

Varasemate uuringute ja teoreetiliste teadmiste põhjal püstitati järgmised hüpoteesid:

1. EP patsientide grupi kognitiivne sooritus kasutatud testide osas on madalam võrreldes kontrollgruppi kuuluvate uuritavate sooritusega.
2. EP patsientide grupi korduval testimisel orienteeruvalt 6 kuu möödudes ilmnev kognitiivne düsfunktsioon jääb ajas stabiilseks.
3. Sugu, vanus, haridustase mõjutavad statistiliselt olulisel määral kordustestimise skooride muutust EP patsientide grupil.
4. Antipsühhootikumide annuse ja kliinilise hinnangu (BPRS) koguskoori muutused ei mõjuta statistiliselt olulisel määral kordustestimise skooride muutust EP patsientide grupil.
5. EP patsientide grupi objektiivselt mõõdetud kognitiivne sooritus ei oma statistiliselt olulist positiivset korrelatiivset seost subjektiivselt hinnatud üldise heaoluga, sealhulgas vaimse suutlikkuse (SWN-K-E, *mental functioning*) hinnanguga.

Meetod

Valim

Uuringus osales 83 EP patsienti (38 naist, 45.7%), kelle vanus jäi vahemikku 18 - 43 eluaastat. Uuringusse kaasatud patsiendid viibisid esmakordselt elus kogetud psühhosihäire tõttu ravil SA Tartu Ülikooli Kliinikumi Psühhiaatrikliinikus ning vastavad kliinilised diagnoosid põhinesid kahe psühhiaatri poolt hinnatud Rahvusvahelise psüühika- ja käitumishäirete klassifikatsiooni (RHK-10) kriteeriumitele, haigusloos sisalduvale, samuti patsientide lähedastelt saadud infole. Püstitatud kliinilised diagnoosid olid järgnevad: F23.0 (n=16), F23.1 (n=16), F23.2 (n=19), F23.3 (n=5), F23.8 (n=3), F28.0 (n=2), F20.09 (n=19), F20.29 (n=1), F20.39 (n=2).

EP patsiendid kaasati uuringusse, kui nende psüühiline seisund oli stabiliseerunud.

Uuringus osalenud kontrollgrupi moodustasid 57 tervet vabatahtlikku (32 naist, 56.1%), kelle vanus oli vahemikus 18 - 40 eluaastat. Kontrollgrupi isikud leiti nii kuulutuste kui ka kliiniku personali, patsientide tuttavate/sõprade kaudu.

Kõigi uuritavate puhul oli väljaarvamise kriteeriumiteks orgaanilise psüühikahäire, vaimse alaarengu diagnoosid, kaasuva probleemina sõltuvus alkoholist, narkootilistest ainetest ja eesti keele oskamatus. Kontrollgrupi puhul oli täiendavaks välistavaks kriteeriumiks veel see, kui teadaolevalt oli esinenud uuritava esimese astme sugulaste hulgas skisofreenia spektri häireid.

Uuringus osalemine oli vabatahtlik ning osalemiseks kulunud aega ei hüvitatud. Uuringu läbiviimne oli kooskõlastatud Tartu Ülikooli inimuuringute eetika komitee poolt ning kõik uuritavad allkirjastasid informeeritud nõusoleku uuringus osalemiseks.

Tabel 1

Kontrollgrupi ja EP patsientide demograafilised ja kliinilised karakteristikud

Valdkond	Toorpunktid						<i>t</i>
	Kontrollgrupp			EP patsiendid (T1)			
	n	M	SD	n	M	SD	
Vanus	57	25.63	5.86	83	27.07	6.98	1.27
Haridus	57	14.29	2.10	83	12.97	2.47	-3.29**
BPRS_T1 koguskoor	-			83	24.74	13.43	
BPRS_T2 koguskoor	-			79	19.67	11.59	4.22**
AP_T1 doos	-			82	394.94	171.64	
AP_T2 doos	-			82	325.22	189.65	3.03**
SWN-K-E_T1 koguskoor	-			65	88.66	17.03	
SWN-K-E_T2 koguskoor	-			70	86.61	15.50	0.95
SWN-K-E_T1 vaimne skoor	-			65	17.11	4.27	
SWN-K-E_T2 vaimne skoor	-			70	16.41	4.06	1.03

Märkused. n, uuritavate arv; M, keskmine; SD, standardhälve; BPRS, Psühhiaatrilise hinnangu lühiskaala, BPRS_T1, algne koguskoor, BPRS_T2, koguskoor 6 kuu pärast; AP doos, antipsühhootikumi annus, AP_T1 algne doos, AP_T2, doos 6 kuu pärast; SWN-K-E, eestindatud Subjektivse heaolu küsimustik, SWN-K-E_T1, algne koguskoor, SWN-K-E_T1, algne vaimse suutlikkuse skoor, SWN-K-E_T2, koguskoor 6 kuu pärast, SWN-K-E_T2, vaimse suutlikkuse skoor 6 kuu pärast;

*******p* < 0.01.

Mõõtevahendid

Kognitiivse soorituse hindamiseks kasutati puuetundlikul arvutiekraanil esitatavat CANTAB testipatareid, millesse kuulusid 8 mitteverbaalset testi ning need esitati igale uuritavale järgnevas järjestuses:

a) Kujundite äratundmistest (*Pattern Recognition Memory*, **PRM**), selle testi iga seeria esimeses osas kuvatakse ekraanil olevasse ruutu ühekaupa 12 kujundit ning katseisikul palutakse need meelde jätta, samas rõhutatakse, et järjekord pole oluline. Seeria teises osas ilmuvad ekraanile kaks ruutu, mõlemasse kujund ning katseisik peab nüüd tegema valiku kumba neist kujunditest talle varem näidati. Mõõdetud soorituseks on õigete vastuste skoor ja orienteeruv testi kestus on 5 minutit;

b) Asukohtade äratundmistest (*Spatial Recognition Memory*, **SRM**), selle testi iga seeria esimeses osas kuvatakse ekraani erinevatesse asukohtadesse ühekaupa viis ühesugust ruutu ning katseisikul palutakse nende asukohad meelde jätta, samas rõhutatakse, et järjekord pole oluline. Teises osas ilmuvad ekraanile ruudud kahekaupa ning katseisik peab nüüd n-ö ära tundma varem esitatud asukohad. Mõõdetud soorituseks on õigete vastuste skoor ja orienteeruv testi kestus on 5 minutit;

c) Episoodilise mälu ja õppimistest (*Paired Associates Learning*, **PAL**), selle testi puhul ekraanil olevad 6 ruutu hakkavad ühekaupa suvalises järjekorras avanema ning katseisik peab vastavalt tasemele meelde jätma kas ühe, kahe, kolme või kuue kujundi asukohad. Eksimise korral avab arvuti taas kõik ruudud ning tuletab meelde kujundite asukohad (n-ö annab uusi õppimiskatseid). Kõige kõrgem tase on kaheksa ruudu ja kaheksa kujundiga. Mõõdetud soorituseks on kõikide tasemete esimese katse õigete vastuste skoor ja orienteeruv testi kestus on 10 minutit;

d) Töömälu mahu hindamistest (*Spatial Span*, **SSP**), selle testi puhul ekraanil olevad ruudud vahetavad teatud järjekorras värvi ning katseisikul on vaja meelde jätta täpne värvi vahetanud ruutude järjekord ja peale helisignaali see ekraanil taasesitada. Kõige madalam tase eeldab kahe ja kõige kõrgem üheksa värvi muutnud ruudu järjekorra meeldejätmist. Mõõdetud soorituseks on töömälu maht ja orienteeruv kestus on 5 minutit;

e) Töömälu oleva infoga manipuleerimist ja strateegia kasutamist hindav test (*Spatial Working Memory*, **SWM**), see test nõuab katseisikult ekraanil olevatesse ruutudesse peidetud siniste ruudukeste leidmist ja nende paigutamist ekraani parempoolses servas olevasse tulpa. Lisaks rõhutatakse instruktsioonis, et sinine ruuduke ilmub iga seeria jooksul ainult üks kord igasse ruutu ja eesmärgiks on vältida nende ruutude korduvat avamist, kust ruuduke on juba leitud. Vastavalt

tasemele on ekraanil kas 3, 4, 6 või 8 ruutu. Tasemete läbimisel hinnatakse heuristilise strateegia kasutamist, s.t eelistatud on enda valitud ruutude avamise järjekorra sihipärane järgimine. Mõõdetud sooritusteks on töömälus oleva infoga manipuleerimisvõime ja strateegiakomponent ning testi orienteeruv kestus on 8 minutit;

f) Kognitiivse paindlikkuse test (*Intra-Extra Dimensional Set Shifting*, **IED**), selle testi puhul on tegemist Wisconsin kaartide sorteerimistesti analoogiga. Ekraanile ilmuvad alati kaks kujundit ning katseisik peab tegema valiku kumb neist on õige lähtudes alati arvuti tagasisidest ning selle põhjal avastama reegli. Tasemetel edasi liikudes liituvad algsetele kujunditele lisaks detailid, mis osutuvad edaspidi oluliseks kriteeriumiks reegli avastamisel. Mõõdetud soorituseks on kategooria/reegli avastamisel tehtud vigade hulk ja testi orienteeruv kestus on 7 minutit;

g) Ruumilise planeerimisvõime test (*Stockings of Cambridge*, **SOC**), selle testi puhul on tegemist Londoni Torniga (*Tower of London*) testi analoogiga ning see eeldab katseisikult enne tegutsema asumist oma tegevuse planeerimist. Nimelt on ekraan jaotatud kaheks ning vastavalt etteantud käikude arvule (kas 2, 3, 4 või 5) on vaja ekraani alumises reas olevad pallid paigutada samasse asendisse kui on sama värvi pallid ülemises näidisasetuses. Arvesse võetakse 12 keerukamat palliasetuste varianti/ülesannet. Mõõdetud soorituseks on etteantud käikudega lahendatud ülesanded ja testi orienteeruvaks kestuseks on 10 minutit;

h) Tähelepanu säilitamisvõime test (*Rapid Visual Information Processing*, **RVP**), selles testis on katseisiku ülesandeks ekraanile ilmuvate numbrite hulgast leida teatud numbrikombinatsioone: 3 5 7, 2 4 6, 4 6 8 ja vajutada nuppu, kui neid on märgatud. Ühe minuti jooksul esitatakse ekraanil ükshaaval sada numbrit. Mõõdetud soorituseks on tabamuse tõenäosus ning orienteeruv testi kestus on 7 minutit.

Kliiniliste skaalade hulka kuuluvad:

1) Psühhiaatrilise hinnangu lühiskaala (**BPRS**) (Overall & Gorham, 1962), mis on psühhiaatriliste sümptomite hindamiskaala, kus iga sümptomi esinemist ja selle raskusastet mõõdetakse skaalal nullist kuni kuueni ("tunnust ei esine" kuni "tunnus esineb väga raskel kujul"). Skaala hõlmab järgmisi valdkondi: somaatiline hõivatus, ärevus, emotsionaalne tuimenemine, mõtlemise desorganiseeritus, süütunne, pinge, maneerlikkus ja poseerimine, suurusmõtted, depressiivne meeleolu, vaenulikkus, kahtlustused, hallutsinatsioonid, motoorne pidurdus, ebakooperatiivsus/koostöövõimetus, mõtlemise ebatavaline sisu, afektide lamemine, erutus/eufooria ja psühhomotoorne rahutus;

2) eestindatud Subjektiiivse heaolu küsimustik (**SWN-K-E**) (Haring et al., 2013) on lühiversioon enesekohasest küsimustikust SWN-K (Naber, 1995), mille puhul patsient hindab oma rahulolu antipsühhootilise ravi foonil. Skaala 20 väidet hõlmavad järgnevad valdkondi: emotsioonide regulatsioonivõimet, enesekontrolli, vaimset suutlikkust (mõtlemise selgus/sihipärasus ning spontaansus), sotsiaalset integratsiooni ja füüsilist aktiivsust (Naber, 1995).

Protseduur

Käesolev uuring toimus kahes etapis ning iga uuritavat hinnati individuaalselt.

Nii algetapis psüühilise seisundi stabiliseerumisel kui ka teises etapis, keskmiselt 27.33 nädala (SD = 2.34, vahemik 23.5 – 39.7) möödudes täitsid EP patsiendid eestindatud Subjektiiivse heaolu küsimustiku (SWN-K-E) ja läbisid kognitiivse testipatarei CANTAB, millele kulus aega orienteeruvalt 1.5 tundi. Kordustestimisel kasutati testipatarei alatestide PRM, SRM, PAL ja IED osas paralleelvariante. Samaaegselt andsid raviarstid oma hinnangu EP patsientide haigussümptomite raskusastmele kasutades selleks kliinilist skaalat BPRS.

Ekvivalentsete antipsühhootikumide raviannuste (Gardner, Murphy, O'Donnell, Centorrino, & Baldessarini, 2010) arvutamiseks kasutati EP patsientide meditsiinidokumentides kajastatud andmeid uuringu esimeses ja teises etapis.

Kontrollgrupp läbis sama kognitiivse testipatarei CANTAB ühekordselt.

Kõigilt uuringus osalejatelt koguti ka demograafilised andmed (sugu, vanus, haridustase).

Statistiline analüüs

Gruppidevaheliste demograafiliste andmete võrdlus

Kontrollgrupi ja EP patsientide grupi demograafiliste karakteristikute erinevuste hindamisel kasutati χ^2 -statistikut diskreetse tunnuse ja t-testi pidevate tunnuste puhul.

EP patsientide kliiniliste karakteristikute ja AP ravidooosi võrdlus ajalises dünaamikas

Ekvivalentse antipsühhootilise ravidooosi määrad, objektiivselt hinnatud psühhopatoloogia raskusastme koguskoori ning subjektiiivse heaolu ja vaimse suutlikkuse hinnangute väärtused jaotusid vastavalt normaaljaotustele ning tunnuste keskväärtuste erinevuste leidmisel kasutati *t*-testi.

Kognitiivse soorituse gruppidevaheline ja grupisene võrdlus

Esimeses etapis on esitatud gruppidevahelised kognitiivse soorituse erisused toorpunktidena. Teises etapis konverteeriti, kognitiivse soorituse valdkondade omavahelise võrdlemise eesmärgil, kontrollgrupi ja EP patsientide grupi algtestimise (T1) toorpunktid standardiseeritud z -skoorideks, mille arvutamisel võrdsustati kontrollgrupi keskmine toorpunktide väärtus 0-ga ning vastavate toorpunktide standardhälbed ± 1 -ga.

Gruppidevahelise ja EP patsientide kognitiivse soorituse valdkondade muutuse hindamiseks ajalisel dünaamikas kasutati mitmest lineaarset regressioonimudelit (GLM, *generalized linear model*). Kovariantidena oli GLM analüüsisse kaasatud demograafilised andmed: sugu, vanus, haridustee pikkus aastates.

Lisaks arvutati efekti suuruste (standardiseeritud erinevus kahe keskmise vahel) leidmiseks Coheni d statistik. Väike, keskmine ja suur efekti suurus tähistavad vastavalt järgnevaid Coheni d väärtuseid: 0.2 - 0.49, 0.5 - 0.79 ja ≥ 0.8 (Cohen, 1977).

EP patsientide kordustestimise reliaabluse ja kordustestimisel ilmnenu muutuse olulisuse hindamine

Kordustestimise reliaabluse hindamiseks kasutati Pearsoni korrelatsioonanalüüsi. Kusjuures korrelatsioonid PRM, SRM, PAL ja IED testide alg- ja kordustestimiste skooride puhul pole n -ö tõelised, kuna oli kasutatud testide paralleelvariante. Tavaliselt selliste korrelatsioonide puhul viidatakse samaväärsuse koefitsientidele (*coefficients of equivalence*) (Franzen, Robbins, & Sawicki, 1989). Muutuse skoorid väljendati efekti suuruse ühikutes.

Järgnevas etapis leiti alatestide lõikes n -ö kognitiivse soorituse valdkondade tõelised muutuse skoorid [$\text{Coheni } d = \text{keskmine (T2 skoor} - \text{T1 skoor)} / \text{SD (T2 skoor} - \text{T1 skoor)}$], mis samuti väljendati efekti suuruse ühikutes.

Seejärel kirjeldati EP patsientide grupis ilmnenu kognitiivse soorituse muutust protsentuaalselt ning vastav väärtus on leitud valdkonna põhise keskmise skoori muutuse ja algtaseme väärtuse jagatisena, mida on korrutatud sajaga.

Edasiselt regresseeriti muutuse skoorid (väljendatuna efekti suuruse ühikutes) vanusele, soole ja haridusele ning arvutati kõikvõimalikud kahepoolsed pea- ja koosmõjud.

Lisaks hinnati võimalikku olulist muutust kognitiivses sooritusel tingituna kas kliinilise sümptomaatika raskusastmest ja/või ravist. Selleks arvutati BPRS skoori muutus ja antipsühhootikumi raviannuse muutus ning uuriti seoseid kognitiivse muutuse skooriga.

Subjektiivselt hinnatud vaimne suutlikkus (*mental functioning*) versus objektiivselt mõõdetud kognitiivne sooritus

Viimases etapis arvatati korrelatsioonikoefitsendid (Pearsoni r) subjektiivselt hinnatud ja objektiivselt mõõdetud kognitiivse soorituse vahel.

Andmetöötlus viidi läbi statistilise tarkvaraprogrammi *R* versiooniga (R: Development Core Team (2013)). Analüüsid olid kahepoolsed ja kõikides statistilistes testides valiti olulisuse nivoo väärtuseks 0.05.

Tulemused

Gruppidevaheliste demograafiliste andmete võrdlus

Kontrollgrupp ja EP patsiendid ei erinenud statistiliselt oluliselt soo (gruppide sooline koosseis on kirjeldatud Meetodi valimi osas) ega vanuse poolest (Tabel 1). EP patsientide keskmine haridus aastates oli 12.97 (SD = 2.47) ja kontrollgrupil oli see vastavalt 14.29 (SD = 2.10). See tulemus osutus statistiliselt oluliselt erinevaks ($t = -3.29$; $p < 0.001$) ehk patsientide haridustee pikkus aastates antud valimil oli lühem võrreldes kontrollgrupi uuritavatega.

Kognitiivse soorituse gruppidevaheline ja grupisisene võrdlus

Kontrollgrupi ja EP patsientide tulemused erinesid statistiliselt oluliselt igas uuritud kognitiivse soorituse valdkonnas, tuues esile patsientidel kasutatud testide osas soorituse raskendatuse (Joonis 1). Enamik efekti suurustest ületas Coheni (1977) väljatoodud „suure“ efekti kriteeriumit $d \geq 0.8$ ning „keskmine“ efekti suurus ilmnis vaid PRM, SRM ja SSP testide puhul. Gruppide toorpunktide keskmised, standardhälbed, GLM analüüsi t -statistiku väärtused ning vastavad efekti suuruste indeksid (standardiseeritud skooride erinevuste suurus) on toodud Tabelis 2.

Kuna võib oletada, et sugu, vanus ja haridus (kaudne kognitiivse soorituse baastaseme näitaja) võivad mõjutada mõlemas grupis ja gruppidevahelises võrdluses ilmnevaid kognitiivse soorituse tulemusi, olid antud muutujad lisatud seosemudelitesse argumenttunnustena ning Tabelis 3 on esitatud antud tunnuste mõjukuse hinnangud kognitiivse soorituse valdkondade lõikes.

Demograafilistest näitajatest on haridus (aastates) kõige enam panustanud kognitiivse soorituse skoori PRM ($t = 3.00$, $p = 0.004$), PAL ($t = 2.31$, $p = 0.02$) ja RVP ($t = 2.36$, $p = 0.02$) testide osas ehk pikem haridustee oli seotud vastavate alatestide soorituse parema tulemuslikkusega. SWM testi puhul selgub, et antud alatesti teostamisel said meessoost uuritavad valdavalt parema tulemuse nii

strateegiakomponendi ($t = 3.4$, $p = 0.001$) kui ka töömälus säilinud infoga manipuleerimisvõimet hinnanud näitaja ($t = 3.00$, $p = 0.004$) osas. Naissoost uuritavad said aga kõrgemaid SSP testi tulemusi ($t = -3.01$, $p = 0.003$). Vanus oli panustanud kahe testi sooritusse: PAL ($t = -3.30$, $p = 0.001$) ja SSP ($t = -3.03$, $p = 0.003$) ehk antud testide tulemuslikkus oli kõrgem noorematel uuritavatel võrrelduna vanemaealistega.

EP patsientide alg- ja kordustestimise toorpunktide keskmised, standardhälbed, Pearsoni korrelatsioonikordajad (r), GLM analüüsi t -statistiku väärtused ja vastavad efekti suuruste indeksid (d) on ära toodud Tabelis 4.

Tabel 2

Kontrollgrupi ja EP patsientide algetapil (T1) mõõdetud kognitiivsete soorituste tulemused

Test	Toorpunktid				t	Cohen'i d
	Kontrollgrupp		EP patsiendid			
	M	SD	M	SD		
PRM õigete vastuste skoor	22.51	1.42	21.12	2.18	-3.11**	-0.75
SRM õigete vastuste skoor	17.89	1.50	16.75	1.89	-3.17***	-0.67
PAL kõikide tasemete esimese katse õigete vastuste skoor	22.09	2.85	18.98	3.62	-4.30***	-0.89
IED kategooria/reegli avastamisel tehtud vigade hulk	5.98	5.58	13.52	10.81	4.30***	1.27
SOC etteantud käikude arvuga lahendatud ülesanded	10.23	1.35	8.06	2.04	-6.32***	-1.52
SSP töömälu maht	7.37	1.25	6.30	1.34	-4.36***	-0.79
SWM strateegiakomponent	30.14	5.57	34.36	5.57	4.62***	0.81
SWM töömälu oleva infoga manipuleerimisvõime	11.61	11.65	28.60	19.81	5.57***	1.45
RVP tabamuste tõenäosus	0.93	0.04	0.87	0.06	-5.29***	-1.14

Märkused. M, keskmine; SD, standardhälve; t, t-testi väärtused; d, Coheni efekti suuruse väärtus; PRM, Kujundite äratundmistest, SRM, Asukohtade äratundmistest; PAL, Episoodilise mälu ja õppimistest; IED, Kognitiivse paindlikkuse test; SOC, Ruumilise planeerimisvõime test; SSP, Töömälu mahu test; SWM, Töömälu oleva infoga manipuleerimist ja strateegia kasutamist hindav test; RVP, Tähelepanu säilitamisvõime test; IED ja SWM testide puhul kajastab EP patsientidel ilmnunud kõrgem skoor ja vastav efekti suurus madalamat sooritust;

*** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.*

Tabel 3

Kontrollgrupi ja EP patsientide algetapil (T1) mõõdetud kognitiivse soorituse valdkondade võrdlus, arvestades tulemust mõjutavaid tegureid: sugu, vanus, haridustee pikkus

	PRM õigete vastuste skoor	SRM õigete vastuste skoor	PAL kõikide tasemete esimese katse õigete vastuste skoor	IED kategooria/ reegli avastamisel tehtud vigade hulk	SOC etteantud käikude arvuga lahendatud ülesanded	SSP töömälu maht	SWM strateegia- komponent	SWM töömälu oleva infoga manipu- leerimis- võime	RVP tabamuste tõenäosus
Parameeter	Hinnang	Hinnang	Hinnang	Hinnang	Hinnang	Hinnang	Hinnang	Hinnang	Hinnang
Grupp ^a	-0.75**	-0.67***	-0.89***	1.27***	-1.52***	-0.79***	0.81***	1.45***	-1.14***
Haridus (aastates)	0.15**	0.05	0.10*	-0.07	0.10	0.05	0.01	-0.05	0.11*
Vanus	-0.02	-0.02	-0.05**	0.02	0.001	-0.04**	0.01	0.01	0.02
Sugu	0.01	-0.04	-0.01	0.47	-0.35	-0.51**	0.56***	0.73**	-0.08
Madalam sooritus	EP patsien- did, pikem haridus- tee	EP patsien- did	EP patsien- did, pikem haridus- tee, noorem iga	EP patsien- did	EP patsien- did	EP patsien- did, noorem iga, naissugu	EP patsien- did, meessugu	EP patsien- did, meessugu	EP patsien- did, pikem haridustee

Märkused. ^aGruppidevahelised võrdlused hõlmavad: haridustee, vanuse ja soo arvestamist kognitiivse soorituse skoori kujunemisel. PRM, Kujundite äratundmistest, SRM, Asukohtade äratundmistest; PAL, Episoodilise mälu ja õppimistest; IED, Kognitiivse paindlikkuse test; SOC, Ruumilise planeerimisvõime test; SSP, Töömälu mahu test; SWM, Töömälu oleva infoga manipuleerimist ja strateegia kasutamist hindav test; RVP, Tähelepanu säilitamisvõime test. EP patsientide kognitiivse soorituse tulemused on esitatud võrdluses kontrollgrupiga;

IED ja SWM testide puhul kajastab EP patsientide puhul ilmnev positiivne parameetri hinnang kõrgemat skoori, ent madalamat sooritust, võrreldes kontrollgruppi kuuluvate isikute tulemustega;

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

Esmase psühhosiepisoodiga patsientide kordustestimise reliaabluse ja kordustestimisel

ilmnenud muutuse olulisuse hindamine

Test-kordustest reliaablust hinnati Pearsoni korrelatsioonanalüüsiga ning korrelatsioonikoefitsientide väärtused jäid vahemikku 0.33 – 0.72 ning enamus mõõdetud reliaabluskoeffitsiente olid kõrgemad kui 0.41. Kõik korrelatsioonikoefitsiendid omasid samasuunalist, keskmise tugevusega kuni tugevat ning statistiliselt olulist seost. Tugevaimad statistiliselt olulised seosed ilmnasid SWM testi mõlema mõõdetud tunnuste (töömälu oleva infoga manipuleerimisvõime ja strateegiakomponendi) soorituskooride puhul (vastavalt $r > 0.68$, $r > 0.72$, $p < 0.001$). Samuti tugev positiivne korrelatsioon tuli esile testide SSP ja RVP puhul (vastavalt

$r > 0.54$ ja $r > 0.55$, $p < 0.001$). Keskmise tugevusega seos ilmnes nii PRM, SRM, PAL kui ka SOC testide soorituskooride puhul ($r > 0.41 - 0.44$, $p < 0.001$). Madalaim, ent siiski statistiliselt oluline korrelatsioonikordaja oli IED testi soorituste puhul ($r > 0.03$, $p < 0.001$).

Tabel 4

EP patsientide algetapil (T1) ja 6 kuu pärast (T2) mõõdetud kognitiivsete soorituste võrdlus

Test	Toorpunktid				r (T1, T2)	t	Cohen'i d
	T1		T2				
	M	SD	M	SD			
PRM õigete vastuste skoor	21.12	2.18	21.44	2.70	0.43***	0.63	0.53
SRM õigete vastuste skoor	16.75	1.89	14.95	2.79	0.44***	-1.38	-1.32
PAL kõikide tasemete esimese katse õigete vastuste skoor	18.98	3.62	14.30	3.59	0.41***	-2.47*	-1.87
IED kategooria/reegli avastamisel tehtud vigade hulk	13.52	10.81	9.80	10.89	0.33**	-1.53	-1.22
SOC etteantud käikude arvuga lahendatud ülesannete hulk	8.06	2.04	8.98	1.79	0.41***	0.59	0.42
SSP töömälu maht	6.30	1.34	6.34	1.48	0.54***	0.47	0.34
SWM töömälu oleva infoga manipuleerimisvõime	34.36	5.57	31.76	5.59	0.72***	-0.29	-0.14
SWM strateegiakomponent	28.60	19.81	20.04	16.55	0.68***	-0.82	-0.45
RVP Tabamuse tõenäosus	0.87	0.06	0.89	0.05	0.55***	0.23	0.15

Märkused. M, keskmine; SD, standardhälve; t, t-testi väärtused; r, Pearsoni test-kordustesti korrelatsioonid; d, Cohen'i efekti suuruse väärtus; PRM, Kujundite äratundmistest, SRM, Asukohtade äratundmistest; PAL, Episoodilise mälu ja õppimistest; IED, Kognitiivse paindlikkuse test; SOC, Ruumilise planeerimisvõime test; SSP, Töömälu mahu test; SWM, Töömälu oleva infoga manipuleerimist ja strateegia kasutamist hindav test; RVP, Tähelepanu säilitamisvõime test;

IED ja SWM testide puhul kajastab kõrgem skoor madalamat sooritust;

** $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.*

EP patsientide grupis ilmnes test-kordustestimisel soorituse muutuse valdkonnapõhine heterogeensus, s.t et kõik valdkonnad ei muutunud ühesuguse efekti suurusega.

Efekti suurustest ületas Coheni (1977) poolt väljapakutud „suure“ efekti kriteeriumi PRM, SRM, PAL ja IED testide skoorid. Keskmise efekti kriteeriumini küündisid SWM (strateegiakomponent),

SOC ja SSP testid. Efekti suurus aga jäi „väikeseks“ RVP ja SWM (töömälus oleva infoga manipuleerimisvõime) testide skooride puhul.

Alg- ja kordustestide tulemuste võrdlemisel selgub, et statistiliselt oluliselt erinev oli vaid PAL testi tulemus ($t = -2.47, p < 0.05$) ning antud tulemus omas ka kõrgeimat negatiivse efekti suurust ehk kordustestimise tulemus oli madalam võrreldes alg tulemusega. Sarnane tendents ilmnes SRM testi puhul hinnatud parameetri osas. Ajalises dünaamikas oli soorituse paranemine täheldatav PRM, IED, SOC, SSP, SWM ja RVP testide osas, kuid tulemused ei ületanud statistilise olulisuse nivood $p = 0.05$.

Täpsustamaks EP patsientide T1 ja T2 mõõdetud kognitiivse soorituse muutust on Tabelis 5 välja toodud kõigi kognitiivse soorituse valdkondade muutuse protsentuaalne väärtus, keskmised tõeliste muutuste skoorid ja tõeliste skoorimuutuste hinnangud Cohen'i efekti suuruse ühikutes.

Tabel 5

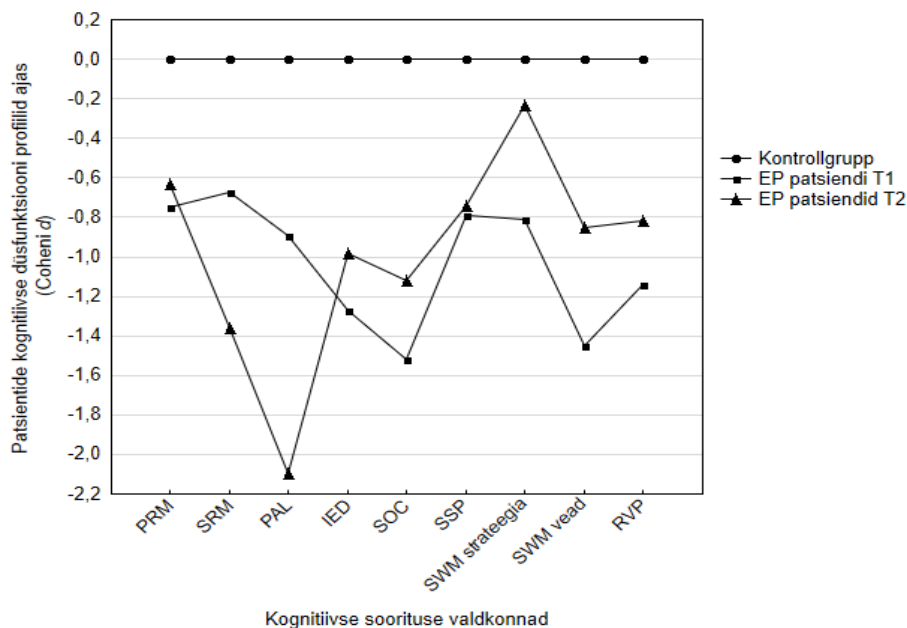
EP patsientide algetapil (T1) ja 6 kuu pärast (T2) mõõdetud kognitiivse soorituse valdkondade muutus

Test	Keskmine muutuse skoor M (SD)	Muutuse %	Muutuse Coheni <i>d</i>
PRM õigete vastuste skoor	0.32 (2.64)	1.52	0.12
SRM õigete vastuste skoor	-1.79 (2.6)	-10.69	-0.69
PAL kõikide tasemete esimese katse õigete vastuste skoor	-4.73 (3.92)	-25.32	-1.21
IED kategooria/reegli avastamisel tehtud vigade hulk	-3.56 (12.51)	-26.33	-0.29
SOC etteantud käikude arvuga lahendatud ülesannete hulk	0.90 (2.09)	11.17	0.43
SSP töömälu maht	0.06 (1.36)	0.95	0.05
SWM töömälus oleva infoga manipuleerimisvõime	-2.57 (4.45)	-7.48	-0.58
SWM strateegiakomponent	-8.24 (13.77)	-28.81	-0.60
RVP Tabamuse tõenäosus	0.02 (0.05)	2.30	0.32

Märkused. M, keskmine; SD, standardhälve; d, Coheni efekti suuruse väärtus; PRM, Kujundite äratundmistest, SRM, Asukohtade äratundmistest; PAL, Episoodilise mälu ja õppimistest; IED, Kognitiivse paindlikkuse test; SOC, Ruumilise planeerimisvõime test; SSP, Töömälu mahu test; SWM, Töömälus oleva infoga manipuleerimist ja strateegia kasutamist hindav test; RVP, Tähelepanu säilitamisvõime test;

IED ja SWM testide puhul kajastab negatiivne skoori muutus soorituse paranemist ajas.

Ülevaatlikumaks tulemuste esitamiseks on Joonisel 1 efekti suuruse ühikutes ära toodud EP patsientide kognitiivse düsfunktsiooni profiilid ajas, väljendatuna kontrollgruppi kuuluvate isikute analoogsete kognitsiooni valdkondade standardiseeritud skoorides.



Joonis 1. EP patsientide alg- ja kordustestimiste kognitiivsed profiilid võrrelduna kontrollgruppi kognitiivse sooritusega.

Järgnevalt on vaatluse alla võetud GLM analüüsi abil EP patsientide kognitiivse soorituse muutuste seosed demograafiliste näitajatega (Tabel 6). Ilmnes teatav tendents, et vanus, sealhulgas vanuse ja haridustee pikkuse koosmõju panustavad SWM testi strateegiakomponenti hindava skoori ning soo ja vanuse koosmõju SOC testi skoori muutuse kujunemisse, kuid seosemodelid ei osutunud antud argumenttunnuseid kasutades siiski statistiliselt olulisteks.

Enamgi veel, selgitamaks kuivõrd omavad mõjukust kognitiivse soorituse muutusele psühhopatoloogia raskusaste ja kasutatava antipsühhootilise ravi ekvivalentne annus, on samuti kasutatud GLM analüüsi. Kuna ilmnis, et EP patsientide kliiniliselt väljendunud psühhopatoloogiliste sümptomite rohkus ajalises dünaamikas vähenes (Tabel 1. BPRS skoor T1 vs T2; $t = 4.22$, $p < 0.01$) ja vastavalt sümptomite leevendumisele osutus võimalikuks ka raviannuste langetamine (Tabel 1. AP annus T1 vs T2; $t = 3.03$, $p < 0.01$), on edasises seoseanalüüsis kasutatud antud argumenttunnuste muutuste väärtuseid.

Tabel 6

EP patsientide algetapil (T1) ja kordustestimisel (T2) mõõdetud kognitiivse soorituse valdkondade muutuse seosed demograafiliste näitajatega: sugu, vanus, haridustee pikkus

	PRM õigete vastuste skoor	SRM õigete vastuste skoor	PAL kõikide tasemete esimese katse õigete vastuste skoor	IED kategooria/ reegli avastamisel tehtud vigade hulk	SOC etteantud käikude arvuga lahendatud ülesanded	SSP töömälu maht	SWM strateegia- komponent	SWM töömälu oleva infoga manipu- leerimis- võime	RVP tabamuste tõenäosus
Parameeter	Hinnang	Hinnang	Hinnang	Hinnang	Hinnang	Hinnang	Hinnang	Hinnang	Hinnang
Skoori muutus	0.12	-0.69	-1.21	-0.29	0.43	0.05	-0.58	-0.60	0.32
Haridus (aastates)	-0.02	0.08	-0.04	-0.04	-0.01	-0.001	-0.01	0.03	-0.01
Vanus	-0.05	-0.09	0.03	0.04	0.03	-0.08	0.24*	0.13	0.03
Sugu	0.21	0.96	-0.78	0.51	-0.78	0.45	0.42	1.39	0.31
Interaktsioon: soo ja haridusega	-0.01	-0.08	0.08	-0.04	0.07	-0.03	-0.05	-0.13	-0.02
Interaktsioon: soo ja vanusega	0.01	-0.03	0.02	0.04	0.07*	-0.02	-0.003	0.05	-0.03
Interaktsioon: hariduse ja vanusega	0.01	0.01	-0.002	-0.01	-0.01	0.01	-0.02*	-0.01	-0.001
$F_{(6,75)}$	0.51	1.03	0.58	1.21	1.17	0.30	1.85	1.33	0.18
p	0.80	0.41	0.75	0.31	0.33	0.94	0.10	0.26	0.98

Märkused. PRM, Kujundite äratundmistest; SRM, Asukohtade äratundmistest; PAL, Episoodilise mälu ja õppimistest; IED, Kognitiivse paindlikkuse test; SOC, Ruumilise planeerimisvõime test; SSP, Töömälu mahu test; SWM, Töömälu oleva infoga manipuleerimist ja strateegia kasutamist hindav test; RVP, Tähelepanu säilitamisvõime test;

* $p < 0.05$.

Üksnes seosemudel, mis hindas töömälu oleva infoga manipuleerimisvõime (SWM test) skoori muutusele ajas toimivaid eelpoolmainitud argumenttunnuseid, osutus statistiliselt oluliseks ($F_{(2,79)} = 3.95$, $p < 0.05$). antud tunnused kirjeldavad vastava kognitiivse soorituse valdkondade skoori muutuse variatiivsusest ära 9.1%. ülejäänud vaatluse all olnud kognitiivse soorituse valdkondade skoorimuutust ajas raviannuse ega kliinilise sümptomatoloogia raskusastme muutus ei mõjutanud (Tabel 7).

Tabel 7

EP patsientide algetapil (T1) ja kordustestimisel (T2) mõõdetud kognitiivse soorituse valdkondade muutuse seosed psühhopaatoloogia (BPRS skoor) raskusastme ja antipsühhootilise (AP) raviannuse muutuse skooriga

	PRM õigete vastuste skoor	SRM õigete vastuste skoor	PAL kõikide tasemete esimese katse õigete vastuste skoor	IED kategooria/ reegli avastamisel tehtud vigade hulk	SOC etteantud käikude arvuga lahendatud ülesanded	SSP töömälu maht	SWM strateegia- komponent	SWM töömälu oleva info manipu- leerimis- võime	RVP tabamuste tõenäosus
Parameeter	Hinnang	Hinnang	Hinnang	Hinnang	Hinnang	Hinnang	Hinnang	Hinnang	Hinnang
Skoori muutus	0.12	-0.69	-1.21	-0.29	0.43	0.05	-0.58	-0.60	0.32
BPRS skoori muutus	-0.002	-0.01	<0.0001	0.003	-0.004	-0.002	-0.001	-0.01	-0.002
AP annuse muutus	-0.0004	0.001	-0.0001	0.001	<0.0001	0.001	-0.001	-0.001*	-0.001
$F_{(2,79)}$	0.31	0.57	0.25	0.58	0.08	0.46	0.71	3.95*	0.58
p	0.73	0.57	0.78	0.56	0.92	0.64	0.50	0.02	0.56

Märkused. PRM, Kujundite äratundmistest; SRM, Asukohtade äratundmistest; PAL, Episoodilise mälu ja õppimistest; IED, Kognitiivse paindlikkuse test; SOC, Ruumilise planeerimisvõime test; SSP, Töömälu mahu test; SWM, Töömälu oleva info manipuleerimist ja strateegia kasutamist hindav test; RVP, Tähelepanu säilitamisvõime test; BPRS, Psühhiaatrilise hinnangu lühiskaala; AP doos, antipsühhootikumi annus;

* $p < 0.05$.

Subjektiivselt hinnatud vaimne suutlikkus (*mental functioning*) versus objektiivselt mõõdetud kognitiivne sooritus

Viimases etapis uuriti subjektiivselt hinnatud vaimse suutlikkuse (SWN-K-E, *mental functioning*) versus objektiivselt mõõdetud kognitiivse soorituse võimalikku omavahelist seost alg- ja kordustestimisel. Leitud korrelatsioonikoefitsientide väärtused jäid vahemikku 0.01 – 0.13 ega osutunud statistiliselt olulisteks. Samuti ei osutunud statistiliselt oluliseks korrelatsioonid (vahemikus 0.01 – 0.23) üldise subjektiivse heaolu ja mõõdetud kognitiivse soorituse vahel.

Arutelu

Skisofreenia kui pikaajalise kuluga haiguse puhul on lisaks positiivsetele ja/või negatiivsetele sümptomitele täheldatud ühe tuumsümptomina kognitiivset düsfunktsiooni, mille erisuguse olemusega seotud on oluline uurida juba haiguse varajases faasis, s.o esmase psühhosiepisoodi ajal. Kognitiivne düsfunktsioon mõjutab olulisel määral patsientide igapäevaelu – õpinguid, sotsiaalset, tööalast toimimist, iseseisvat toimetulekut üldisemalt (Addington & Addington, 2000; Gold, Goldberg, McNary, Dixon, & Lehman, 2002), seetõttu on hädavajalik võimalikult varakult planeerida psühhosotsiaalseid sekkumisi patsientide kognitsiooni parandamiseks, toetamiseks.

Käesoleva uurimistöö üheks eesmärgiks oli hinnata skisofreenia varajases faasis olevate EP patsientide valimi kognitiivse düsfunktsiooni raskusastet, struktuuri võrrelduna tervete kontrollgrupi uuritavate sooritusega. Samuti uuriti kognitiivse düsfunktsiooni muutust ajalises dünaamikas, muutuse tingitust demograafilistest, psühhopatoloogilistest teguritest, AP doosist ning lisaks võrreldi patsientide objektiivselt mõõdetud kognitiivse soorituse seost subjektiivselt hinnatud üldise heaolu, sealhulgas vaimse suutlikkusega.

Uurimistöös kasutati kognitiivse soorituse hindamiseks CANTAB testipatareid, kuhu kuulunud testid on tundlikud erinevatele ajupiirkondade talitlusele. Nimelt PRM, PAL testid kajastavad aju temporaalsagara mediaalse piirkonna, SRM, SOC testid eesajukoore, IED test frontostriataalse, SSP, SWM testid frontaalkoore dorsolateraalse piirkonna ja RVP test frontoparietaalse piirkonna neuronaaletete ringete toimimise funktsionaalsust. Eelpool loetletud aju piirkondadega seonduvad aga järgmised mõõdetud kognitiivse soorituse valdkonnad: aju temporaalsagaraga visuaalne äratundmisvõime, episoodiline mälumaht, õppimisvõime, eesajukoorega planeerimisvõime, ruumiline äratundmisvõime, frontostriataalse juhteteega kognitiivne paindlikkus, frontaalkoore dorsolateraalse piirkonnaga töömälu maht, töömälu säilinud infoga manipuleerimisvõime ja frontoparietaalse ajupiirkonnaga tähelepanu säilitamisvõime, infotöötluskiirus.

Käesolevas uurimistöös ilmnis EP patsientide kõigi mõõdetud kognitiivse soorituse valdkondade osas tulemuste alanemist (Hüpootees 1), mis on kooskõlas varasemate uuringute tulemustega. Nimelt on leitud EP patsientide täidesaatvate võimete, töömälu mahu märkimisväärselt alanemist ja seda efekti suuruste ulatuses 0.94 - 1.11 (Aas et al., 2011; Joyce et al., 2002), kognitiivse paindlikkuse puhul on efekti suuruste indeksid olnud vahemikus 0.52 – 1.14 (Joyce et al., 2002; Mohamed et al.,

1999), infotöötluskiiruse osas aga jäänud vahemikku 0.33 - 1.14 (Addington & Addington, 2008) ning episoodilise mälu, õppimisvõime puhul 0.38 – 1.65 (Mohamed et al., 1999).

Veel ilmnes uuritud EP valimi puhul heterogeensust kognitiivse soorituse erinevates valdkondades, mida on samuti täheldatud varasemates uuringutes (Joyce et al., 2005) ning seostatakse muu hulgas uuritavate haridustaseme (Seaton, Goldstein, & Allen, 2001), soo, haiguseelse toimetuleku ja ka vanusega, millal haigestuti (Mesholam-Gately et al., 2009). Antud valimi puhul seostus pikem haridustee parema tulemuslikkusega mälu (PRM, PAL testid) ja ka töötluskiiruse (RVP test) osas, noorem vanus aga oli seotud tulemuslikuma sooritusega PAL ja SSP testides. Enamasti ladusamalt sooritasid aga meespatsiendid SWM testi, mille puhul mõõdeti nii strateegiakomponenti kui ka töömälu säilinud infoga manipuleerimisvõimet.

Lowe & Rabbitt (1998) on uurinud test-kordustestimise reliaablust CANTAB testipatareiga vanemaealistel uuritavatel, kelle soorituse puhul mõõdetud korrelatsioonkoefitsiendid jäid vahemikku 0.56 – 0.86. Ka antud uurimistöös kasutati teste IED, PAL, PRM, SRM, SSP, SWM ja SOC ning ilmnisid samuti mõõdukalt tugevad kuni tugevad korrelatsioonid.

Antud valimi puhul kahe testimiskorra võrdlemisel mõõdetud efekti suuruste kriteeriumid osutusid küllaltki suurteks, kuid statistiliselt oluliste erinevusteni enamasti ei küündinud (Tabel 4).

Vaid PAL testi puhul mõõdetud kordustestimise tulemus oli märkimisväärselt alanenud võrrelduna algtestimise tulemusel (Joonis 1). Seega leidis osaliselt kinnitust, et kordustestimisel esmase psühhoosiepisoodiga patsientide kognitiivne düsfunktsioon jääb ajas stabiilseks (Hüpotees 2).

PAL testi puhul on tegemist aju temporaalsagara mediaalse piirkonna funktsioonile tundliku testiga, mis mõõdab episoodilist mälu ja õppimisvõimet. Palmer jt. (2009) on oma ülevaateartiklis samuti toonud välja, et episoodiline mälu on üks kognitiivse soorituse valdkondadest, mille puhul on leitud alanemist vastavalt „suure“ efekti kriteeriumile. Saadud tulemus on kooskõlaline veel ühe varasema uuringu tulemusel (Barnett et al., 2005). Nimelt seostasid uurimistöö autorid PAL testi tulemuste olulist alanemist varases psühhoosiepisoodi faasis asjaoluga, et tegemist on võimaliku struktuuralse muutusega aju temporaalsagara mediaalses (valdavalt hippokampuse) piirkonnas (Pantelis et al., 2003), mis võib viidata võimalikule erinevate ajupiirkondade (eristuvale) kahjustusele ning võib ära seletada mingi osa kognitiivse soorituse heterogeensusest esmase psühhoosiepisoodiga patsientidel.

Mitmed varasemad uuringud esmase psühhosiepisoodiga patsientidega on samuti näidanud, et 6 kuu (Hawkins et al., 2008), 12 kuu (Bilder et al., 2000), 19 kuu (Censits, Ragland, Gur, & Gur, 1997) ja ka 24 kuu (Hill, Schuepbach, Herbener, Keshavan, & Sweeney, 2004) möödudes jääb kognitiivne sooritus, võrrelduna algtestimise tulemustega, stabiilseks.

Kuna ühegi uurimistöös kasutatud testi puhul ei ilmenud soorituse statistiliselt olulist paranemist, siis ei olnud võimalik selgitada õppimiseefekti mõju skoorimuutustele.

Kognitiivset sooritust võivad mõjutada mitmesugused häirest sõltumatud tegurid, mille hulka kuuluvad ka demograafilised näitajad. Käesoleva uurimistöo raames koguti EP patsientidelt infot soo, vanuse, haridustaseme kohta eesmärgiga hinnata võimalikku mõju kordustestimise skooride muutusele (Tabel 6). Selgus, et antud valimi puhul hüpotees demograafiliste näitajate statistiliselt olulisest mõjust kordustestimise skooride muutustele ei kinnitunud (Hüpotees 3).

Täiendavalt demograafiliste karakteristikute võimalikule mõjule oli uurimistöo fookuses antipsühhootikumide annuse ja psühhopatoloogia raskusastme võimaliku mõju uurimine kognitiivsele sooritusele. Ajalises dünaamikas vajab haigusprotsessi käsitlemis pidevat/korduvat kliinilist hinnangut EP patsientide hetkeseisundile ning sümptomaatikast lähtuvat ravi korrigeerimist.

Kuna uuritavatel hinnati mõlemat näitajat kahel korral uuringuperioodi jooksul, siis selgus, et nii raviannuse kogus kui ka psühhopatoloogia raskusaste alanesid statistiliselt olulisel määral (Tabel 1). Samas statistiliselt olulist kaalu kordustestimise skooride muutusele need tegurid ei omanud (Tabel 7) ning püstitatud hüpotees leidis kinnitust (Hüpotees 4).

Antud tulemus on kooskõlas varasema uuringuga (Keefe, Silva, Perkins, & Lieberman, 1999), mille kohaselt psühhosiahaigete kognitiivne sooritussuutlikkus ei seonu kliiniliste haigustunnuste ega ravidoosiga, vaid tegu on eraldiseisva haigusprotsessi osaga. Veelgi enam, antipsühhootilised ravimid leevendavad psühhosiahaire positiivseid ilminguid, omavad aga minimaalset efekti negatiivsete sümptomite taandumisele ning ei suuda parandada haiguse üht olulist tuumsümptomit ehk kognitiivset düsfunktsiooni, millest tulenevalt kaasajal kasutatavad antipsühhootilised ravivahendid ei suuda parandada kõikide patsientide toimetulekut.

Käesoleva uurimistöo ühe osana täitsid EP patsiendid kliinilises praktikas ja ka teadusuuringutes laialdaselt kasutuses oleva eestindatud Subjektivse heaolu küsimustiku lühiversiooni, mille üks alaskaaladest on vaimne suutlikkus.

Kognitsioonile antavat subjektiivset hinnangut võrrelduna objektiivselt mõõdetuga on EP patsientide puhul suhteliselt vähe uuritud (Ehmann, Goldman, Yager, Xu, & MacEwan, 2007; Moritz et al., 2000). Antud valimi puhul aga selgus, et objektiivselt mõõdetud EP patsientide kognitiivne sooritus ja subjektiivne hinnang vaimsele suutlikkusele ei ühtinud (Hüpotees 5) ning tulemus on kooskõlaline varasemate läbiviidud uuringute tulemustega (Chang et al., 2015; Schroeder et al., 2013).

Patsientide kognitsiooni puudutava objektiivse ja subjektiivse hinnangu vähest kooskõla võib selgitada erinevate põhjustega. Näiteks võivad patsiendid subjektiivselt määratleda oma kognitiivset düsfunktsiooni erinevalt sellest, kuidas kognitiivse soorituse valdkondi käsitletakse neuropsühholoogilistes mudelites. Ehk et kognitiivset raskendatust kogetakse igapäevaelulistes olukordades mitmesuguste valdkondade (mälu, tähelepanuvõime ja täidesaatvad võimed) samaaegse kooslusena (Chang et al., 2015).

Veel üks võimalik seletus ebakõla kohta on seotud EP patsientide häiritud metakognitiivse võimekusega, kuna patsiendid ei pruugi teadvustada oma kognitiivset düsfunktsiooni, et sellega edaspidi juba teadlikumalt toime tulla (Lysaker et al., 2005). Kirjanduse põhjal selgub, et sellist vastuolu on täheldatud ka tervetel isikutel (Chaytor & Schmitter-Edgecombe, 2003).

Kokkuvõttes objektiivselt mõõdetud ja subjektiivselt hinnatud kognitiivse soorituse puhul võib olla tegemist kahe suhteliselt eraldiseisva konstruktiga, millel on erinev mõju ravi planeerimisele ja arusaamisele patsientide toimetulekuvõimest (Chang et al., 2015). Täiendavad uuringud on vajalikud selgitamiseks EP patsientide subjektiivse hinnangu seotust objektiivse kognitiivse sooritusega.

Uurimistöö tugevusteks võib välja tuua järgmised asjaolud: küllaltki suur valim moodustus esmase psühhoosiepisoodi diagnoosiga patsientidest, kelle kognitiivse soorituse tulemusi võrreldi vastava kontrollgrupiga. Kõik uuritavad leiti samast geograafilisest piirkonnast ning samast keele- ja kultuuriruumist. Kognitiivse soorituse valdkondade mõõtmiseks oli kasutusel arvutipõhine testipatarei, mis pole sõltuv hindaja/läbiviija subjektiivsetest otsustest ning uurimistöö oli ülesehitatud kui longituudne uuring, mille puhul hinnati patsientide kognitiivset sooritust ajalises dünaamikas.

Uurimistöö piirangutena võib mainida seda, et veelgi suurema valimi puhul saaks teha statistilisi analüüse detailsemalt ning veel asjaolu, et kontrollgrupi uuritavate isikute kognitiivset sooritust ei hinnatud ajalises dünaamikas.

Kirjanduse andmetel ei esine 15 - 30% skisofreenia spektri häiretega patsientidel kognitiivset düsfunktsiooni (Kremen et al., 2000), millest tulenevalt võiks edaspidises uurimistöös ka antud valimi puhul vaadelda eraldi kahte gruppi kui “kõrgema“ ja “madalama“ sooritussuutlikkusega uuritavaid. Sellele vastavalt siis uurida subjektiivset hinnangut kognitsioonile, demograafiliste, kliiniliste tunnuste, AP doosi mõju kognitiivsele sooritusele ning lisaks hinnata, kas n-õ parem sooritussuutlikkus tooks selgemalt esile õppimisefekti nähtuse.

Kokkuvõte

Käesoleva uurimistöö eesmärgiks oli esmakordselt Eestis hinnata esmase psühhooisepisoodiga kui skisofreenia varajases haigusfaasis patsientide kognitiivset sooritust (mälu, täidesaatvaid võimeid, tähelepanuvõimet, töötluskiirust) CANTAB testipatareiga kahel korral: esimest korda uuringu algetapil patsientide psüühilise seisundi stabiliseerumisel ja kordustestimisel, orienteeruvalt kuue kuu möödudes. Kontrollgruppi kuulunud uuritavad läbisid sama CANTAB testipatarei ühekordselt. Tulemuste põhjal ilmnes statistiliselt oluliselt madalam sooritus EP patsientidel kõigi mõõdetud kognitiivse soorituse valdkondade osas võrreldes kontrollgruppi kuuluvate uuritavate sooritusega. Veel leiti, et ei demograafilised ega kliinilised karakteristikud ei mõjuta statistiliselt olulisel määral EP patsientide kognitiivset düsfunktsiooni ajalises dünaamikas.

Objektiivselt mõõdetud kognitiivne sooritus ja EP patsientide subjektiivne hinnang üldisele heaolule, sealhulgas vaimsele suutlikkusele antud valimi puhul ei ühtinud.

Tänu,

SA TÜK psühhiaatrikliiniku psühhiaatritele, kes motiveerisid esmase psühhosiepisoodiga patsiente teadusuuringus osalema ning andsid kliinilised hinnangud patsientide psühhopatoloogia raskusastmele. Soovin tänada ka kontrollgruppi kuulunud isikuid, kes nõustusid CANTAB uuringu läbimisega.

Lisaks kuulub minu suur tänu René Mõttusele, kelle kaasabil valmisid antud uurimustöös kajastatud statistilise analüüsi tulemused.

Ja loomulikult tänu juhendajatele Liinale ja Liinale!

Viited

- Aas, M., Dazzan, P., Fisher, H. L., Morgan, C., Morgan, K., Reichenberg, A., ... Pariante, C. M. (2011). Childhood trauma and cognitive function in first-episode affective and non-affective psychosis. *Schizophrenia Research*, 129(1), 12–19.
- Addington, J., & Addington, D. (2000). Neurocognitive and social functioning in schizophrenia: a 2.5 year follow-up study. *Schizophrenia Research*, 44(1), 47–56.
- Addington, J., & Addington, D. (2008). Social and cognitive functioning in psychosis. *Schizophrenia Research*, 99(1-3), 176–181.
- Addington, J., Brooks, B. L., & Addington, D. (2003). Cognitive functioning in first episode psychosis: Initial presentation. *Schizophrenia Research*, 62(1-2), 59–64.
- Addington, J., Saeedi, H., & Addington, D. (2005). The course of cognitive functioning in first episode psychosis: Changes over time and impact on outcome. *Schizophrenia Research*, 78(1), 35–43.
- Albus, M., Hubmann, W., Mohr, F., Hecht, S., Hinterberger-Weber, P., Seitz, N.-N., & Küchenhoff, H. (2006). Neurocognitive functioning in patients with first-episode schizophrenia: Results of a prospective 5-year follow-up study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 256(7), 442–451.
- Albus, M., Hubmann, W., Mohr, F., Scherer, J., Sobizack, N., Franz, U., ... Wahlheim, C. (1997). Are there gender differences in neuropsychological performance in patients with first-episode schizophrenia? *Schizophrenia Research*, 28(1), 39–50.
- Barnett, J. H., Sahakian, B. J., Werners, U., Hill, K. E., Brazil, R., Gallagher, O., ... Jones, P. B. (2005). Visuospatial learning and executive function are independently impaired in first-episode psychosis. *Psychological Medicine*, 35(7), 1031–1041.
- Beiser, M., Erickson, D., Fleming, J. A., & Iacono, W. G. (1993). Establishing the onset of psychotic illness. *The American Journal of Psychiatry*, 150(9), 1349–1354.
- Bilder, R. M., Goldman, R. S., Robinson, D., Reiter, G., Bell, L., Bates, J. A., ... Lieberman, J. A. (2000). Neuropsychology of first-episode schizophrenia: Initial characterization and clinical correlates. *The American Journal of Psychiatry*, 157(4), 549–559.
- Blanchard, J. J., & Neale, J. M. (1994). The neuropsychological signature of schizophrenia: Generalized or differential deficit? *The American Journal of Psychiatry*, 151(1), 40–48.

- Censits, D. M., Ragland, J. D., Gur, R. C., & Gur, R. E. (1997). Neuropsychological evidence supporting a neurodevelopmental model of schizophrenia: A longitudinal study. *Schizophrenia Research*, *24*(3), 289–298.
- Chang, W. C., Chan, T. C. W., Chiu, S. S., Hui, C. L. M., Chan, S. K. W., Lee, E. H. M., & Chen, E. Y. H. (2015). Self-perceived cognitive functioning and its relationship with objective performance in first-episode schizophrenia: the Subjective Cognitive Impairment Scale. *Comprehensive Psychiatry*, *56*, 42–50.
- Chaytor, N., & Schmitter-Edgecombe, M. (2003). The Ecological Validity of Neuropsychological Tests: A Review of the Literature on Everyday Cognitive Skills. *Neuropsychology Review*, *13*(4), 181–197.
- Cohen, J. (1977). *Statistical power analysis for the behavioral sciences (rev. ed.)*. Hillsdale, NJ, England: Lawrence Erlbaum Associates, Inc.
- Cornblatt, B., Obuchowski, M., Roberts, S., Pollack, S., & Erlenmeyer-Kimling, L. (1999). Cognitive and behavioral precursors of schizophrenia. *Development and Psychopathology*, *11*(3), 487–508.
- De Haan, L., Weisfelt, M., Dingemans, P. M. A. J., Linszen, D. H., & Wouters, L. (2002). Psychometric properties of the Subjective Well-Being Under Neuroleptics scale and the Subjective Deficit Syndrome Scale. *Psychopharmacology*, *162*(1), 24–28.
- De Haan, L., van Nimwegen, L., van Amelsvoort, T., Dingemans, P., & Linszen, D. (2008). Improvement of subjective well-being and enduring symptomatic remission, a 5-year follow-up of first episode schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*, *41*(4), 125–128.
- DeLisi, L. E. (2008). The concept of progressive brain change in schizophrenia: Implications for understanding schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *34*(2), 312–321.
- Ehmann, T. S., Goldman, R., Yager, J., Xu, Y., & MacEwan, G. W. (2007). Self-reported cognitive and everyday functioning in persons with psychosis: The Patient Perception of Functioning Scale. *Comprehensive Psychiatry*, *48*(6), 597–604.
- Fagerlund, B., Pagsberg, A. K., & Hemmingsen, R. P. (2006). Cognitive deficits and levels of IQ in adolescent onset schizophrenia and other psychotic disorders. *Schizophrenia Research*, *85*(1-3), 30–39.
- Franzen, M. D., Robbins, D. E., & Sawicki, R. F. (1989). *Reliability and validity in neuropsychological assessment*. New York, NY, US: Plenum Press.

- Gardner, D. M., Murphy, A. L., O'Donnell, H., Centorrino, F., & Baldessarini, R. J. (2010). International consensus study of antipsychotic dosing. *The American Journal of Psychiatry*, *167*(6), 686–693.
- Goldberg, T. E., Gold, J. M., Torrey, E. F., & Weinberger, D. R. (1995). Lack of sex differences in the neuropsychological performance of patients with schizophrenia. *The American Journal Of Psychiatry*, *152*(6), 883–888.
- Goldberg, T. E., Goldman, R. S., Burdick, K. E., Malhotra, A. K., Lencz, T., Patel, R. C., ... Robinson, D. G. (2007). Cognitive improvement after treatment with second-generation antipsychotic medications in first-episode schizophrenia: Is it a practice effect? *Archives of General Psychiatry*, *64*(10), 1115–1122.
- Gold, J. M. (2004). Cognitive deficits as treatment targets in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *72*(1), 21–28.
- Gold, J. M., Goldberg, R. W., McNary, S. W., Dixon, L. B., & Lehman, A. F. (2002). Cognitive correlates of job tenure among patients with severe mental illness. *The American Journal of Psychiatry*, *159*(8), 1395–1402.
- Gold, J. M., Goldberg, T. E., Kleinman, J. E., & Weinberger, D. R. (1991). The impact of symptomatic state and pharmacological treatment on cognitive functioning of patients with schizophrenia and mood disorders. E. Mohr, P. Brouwers, E. (Ed), *Handbook of clinical trials: The neurobehavioral approach*. Lisse, Netherlands: Swets & Zeitlinger Publishers.
- Goldstein, J. M. (1988). Gender differences in the course of schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, *145*(6), 684–689.
- Gottesman, I. I., & Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: Etymology and strategic intentions. *The American Journal of Psychiatry*, *160*(4), 636–645.
- Green, M. F., Kern, R. S., & Heaton, R. K. (2004). Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: Implications for MATRICS. *Schizophrenia Research*, *72*(1), 41–51.
- Green, M. F., Kern, R. S., & Heaton, R. K. (2004). Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: Implications for MATRICS. *Schizophrenia Research*, *72*(1), 41–51.

- Haring, L., Mõttus, R., Jaanson, P., Pilli, R., Mägi, K., & Maron, E. (2013). Subjective Well-Being Under Neuroleptics Scale short form (SWN-K): reliability and validity in an Estonian speaking sample. *Annals Of General Psychiatry, 12*(1), 28–28.
- Haring, L., Mõttus, R., Koch, K., Trei, M., & Maron, E. (2014). Factorial validity, measurement equivalence and cognitive performance of the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) between patients with first-episode psychosis and healthy volunteers. *Psychological medicine, 1*–11.
- Harvey, P. D., Silverman, J. M., Mohs, R. C., Parrella, M., White, L., Powchik, P., ... Davis, K. L. (1999). Cognitive decline in late-life schizophrenia: A longitudinal study of geriatric chronically hospitalized patients. *Biological Psychiatry, 45*(1), 32–40.
- Hawkins, K. A., Addington, J., Keefe, R. S. E., Christensen, B., Perkins, D. O., Zipurksy, R., ... McGlashan, T. H. (2004). Neuropsychological status of subjects at high risk for a first episode of psychosis. *Schizophrenia Research, 67*(2-3), 115–122.
- Hawkins, K. A., Keefe, R. S. E., Christensen, B. K., Addington, J., Woods, S. W., Callahan, J., ... McGlashan, T. H. (2008). Neuropsychological course in the prodrome and first episode of psychosis: Findings from the PRIME North America Double Blind Treatment Study. *Schizophrenia research, 105*(1-3), 1–9.
- Hill, S. K., Schuepbach, D., Herbener, E. S., Keshavan, M. S., & Sweeney, J. A. (2004). Pretreatment and longitudinal studies of neuropsychological deficits in antipsychotic-naïve patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research, 68*(1), 49–63.
- Hoff, A. L., Harris, D., Faustman, W. O., Beal, M., DeVilliers, D., Mone, R. D., ... Csernansky, J. G. (1996). A neuropsychological study of early onset schizophrenia. *Schizophrenia Research, 20*(1-2), 21–28.
- Hoff, A. L., Sakuma, M., Wieneke, M., Horon, R., Kushner, M., & DeLisi, L. E. (1999). Longitudinal neuropsychological follow-up study of patients with first-episode schizophrenia. *The American Journal Of Psychiatry, 156*(9), 1336–1341.
- Hoff, A. L., Wieneke, M., Faustman, W. O., Horon, R., Sakuma, M., Blankfeld, H., ... DeLisi, L. E. (1998). Sex differences in neuropsychological functioning of first-episode and chronically ill schizophrenic patients. *The American Journal Of Psychiatry, 155*(10), 1437–1439.

- Huddy, V. C., Hodgson, T. L., Kapasi, M., Mutsatsa, S. H., Harrison, I., Barnes, T. R. E., & Joyce, E. M. (2007). Gaze strategies during planning in first-episode psychosis. *Journal of Abnormal Psychology, 116*(3), 589–598.
- Häfner, H., an der Heiden, W., Behrens, S., Gattaz, W. F., Hambrecht, M., Löffler, W., ... Stein, A. (1998). Causes and consequences of the gender difference in age at onset of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin, 24*(1), 99–113.
- Joyce, E., Hutton, S., Mutsatsa, S., Gibbins, H., Webb, E., Paul, S., ... Barnes, T. (2002). Executive dysfunction in first-episode schizophrenia and relationship to duration of untreated psychosis: The west London study. *The British Journal of Psychiatry, 181*, s38–s44.
- Joyce, E. M., Hutton, S. B., Mutsatsa, S. H., & Barnes, T. R. E. (2005). Cognitive heterogeneity in first-episode schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry, 187*(6), 516–522.
- Karow, A., Czekalla, J., Dittmann, R. W., Schacht, A., Wagner, T., Lambert, M., ... Naber, D. (2007). Association of subjective well-being, symptoms, and side effects with compliance after 12 months of treatment in schizophrenia. *The Journal of clinical psychiatry, 68*(1), 75–80.
- Keefe, R. S. E., Silva, S. G., Perkins, D. O., & Lieberman, J. A. (1999). The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: A review and meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin, 25*(2), 201–222.
- Kremen, W. S., Seidman, L. J., Faraone, S. V., Toomey, R., & Tsuang, M. T. (2000). The paradox of normal neuropsychological function in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology, 109*(4), 743–752.
- Lambert, M., Naber, D., Eich, F. X., Schacht, M., Linden, M., & Schimmelmann, B. G. (2007). Remission of severely impaired subjective wellbeing in 727 patients with schizophrenia treated with amisulpride. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 115*(2), 106–113.
- Lambert, M., Naber, D., Schacht, A., Wagner, T., Hundemer, H.-P., Karow, A., ... Schimmelmann, B. G. (2008). Rates and predictors of remission and recovery during 3 years in 392 never-treated patients with schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 118*(3), 220–229.
- Lambert, M., Schimmelmann, B. G., Schacht, A., Karow, A., Wagner, T., Wehmeier, P. M., ... Naber, D. (2009). Long-term patterns of subjective wellbeing in schizophrenia: Cluster, predictors of cluster affiliation, and their relation to recovery criteria in 2842 patients followed over 3 years. *Schizophrenia Research, 107*(2-3), 165–172.

- Lewandowski, K. E., Cohen, B. M., & Öngur, D. (2011). Evolution of neuropsychological dysfunction during the course of schizophrenia and bipolar disorder. *Psychological Medicine*, *41*(2), 225–241.
- Levaux, M.-N., Potvin, S., Sepehry, A. A., Sablier, J., Mendrek, A., & Stip, E. (2007). Computerized assessment of cognition in schizophrenia: promises and pitfalls of CANTAB. *European Psychiatry: The Journal Of The Association Of European Psychiatrists*, *22*(2), 104–115.
- Lowe, C., & Rabbitt, P. (1998). Test/re-test reliability of the CANTAB and ISPOCD neuropsychological batteries: Theoretical and practical issues. *Neuropsychologia*, *36*(9), 915–923.
- Lysaker, P. H., Carcione, A., Dimaggio, G., Johannesen, J. K., Nicolò, G., Procacci, M., & Semerari, A. (2005). Metacognition amidst narratives of self and illness in schizophrenia: Associations with neurocognition, symptoms, insight and quality of life. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *112*(1), 64–71.
- McCleery, A., Ventura, J., Kern, R. S., Subotnik, K. L., Gretchen-Doorly, D., Green, M. F., ... Nuechterlein, K. H. (2014). Cognitive functioning in first-episode schizophrenia: MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) profile of impairment. *Schizophrenia Research*, *157*(1-3), 33–39.
- Merrick, P. I., Secker, D. I., Fright, R., & Melding, P. (2004). The ECO computerized cognitive battery: Collection of normative data using elderly New Zealanders. *International Psychogeriatrics*, *16*(1), 93–105.
- Mesholam-Gately, R., Giuliano, A. J., Goff, K. P., Faraone, S. V., & Seidman, L. J. (2009). Neurocognition in first-episode schizophrenia: A meta-analytic review. *Neuropsychology*, *23*(3), 315–336.
- Mohamed, S., Paulsen, J. S., O’Leary, D., Arndt, S., & Andreasen, N. (1999). Generalized cognitive deficits in schizophrenia: A study of first-episode patients. *Archives of General Psychiatry*, *56*(8), 749–754.
- Moritz, S., Andresen, B., Perro, C., Schickel, M., Krausz, M., & Naber, D. (2002). Neurocognitive performance in first-episode and chronic schizophrenic patients. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *252*(1), 33–37.

- Moritz, S., Krausz, M., Gottwalz, E., Lambert, M., Perro, C., Ganzer, S., & Naber, D. (2000). Cognitive dysfunction at baseline predicts symptomatic 1-year outcome in first-episode schizophrenia. *Psychopathology*, *33*(1), 48–51.
- Murray, J. B. (2002). Phencyclidine (PCP): A dangerous drug, but useful in schizophrenia research. *The Journal of Psychology: Interdisciplinary and Applied*, *136*(3), 319–327.
- Murray, R. M., & Lewis, S. W. (1988). Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)*, *296*(6614), 63–63.
- Naber, D. (1995). A self-rating to measure subjective effects of neuroleptic drugs, relationships to objective psychopathology, quality of life, compliance and other clinical variables. *International clinical psychopharmacology*, *10 Suppl 3*, 133–138.
- Nuechterlein, K. H., Barch, D. M., Gold, J. M., Goldberg, T. E., Green, M. F., & Heaton, R. K. (2004). Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *72*(1), 29–39.
- Nuechterlein, K. H., & Dawson, M. E. (1984). Information Processing and Attentional Functioning in the Developmental Course of Schizophrenic Disorders. *Schizophrenia Bulletin*, *10*(2), 160–203.
- Ochoa, S., Usall, J., Cobo, J., Labad, X., & Kulkarni, J. (2012). Gender differences in schizophrenia and first-episode psychosis: a comprehensive literature review. *Schizophrenia Research And Treatment*, *2012*, 916198–916198.
- Overall, J. E., & Gorham, D. R. (1962). The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychological Reports.*, *10*(3), 799–812.
- Palmer, B. W., Dawes, S. E., & Heaton, R. K. (2009). What do we know about neuropsychological aspects of schizophrenia? *Neuropsychology Review*, *19*(3), 365–384.
- Palmer, B. W., Heaton, R. K., Paulsen, J. S., Kuck, J., Braff, D., Harris, M. J., ... Jeste, D. V. (1997). Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? *Neuropsychology*, *11*(3), 437–446.
- Pantelis, C., Velakoulis, D., McGorry, P., Wood, S. J., Suckling, J., Phillips, L. J., ... McGuire, P. (2003). Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: A cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *The Lancet*, *361*(9354), 281–288.

- Perkins, D. O., Johnson, J. L., Hamer, R. M., Zipursky, R. B., Keefe, R. S., Centorrino, F., ... Grp, H. R. (2006). Predictors of antipsychotic medication adherence in patients recovering from a first psychotic episode. *Schizophrenia research*, 83(1), 53–63.
- R: a language and environment for statistical computing. 2013. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.
- Ritsner, M. S., Blumenkrantz, H., Dubinsky, T., & Dwolatzky, T. (2006). The detection of neurocognitive decline in schizophrenia using the Mindstreams Computerized Cognitive Test Battery. *Schizophrenia Research*, 82(1), 39–49.
- Robbins, T. W., James, M., Owen, A. M., Sahakian, B. J., McInnes, L., & Rabbitt, P. (1994). Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB): A factor analytic study of a large sample of normal elderly volunteers. *Dementia*, 5(5), 266–281.
- Robbins, T. W., & Sahakian, B. J. (1994). Computer Methods of Assessment of Cognitive Function. J. R. M. Copeland, M. T. Abou-Saleh, & D. G. Blazer. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK.
- Rund, B. R., Melle, I., Friis, S., Johannessen, J. O., Larsen, T. K., Midbøe, L. J., ... McGlashan, T. (2007). The course of neurocognitive functioning in first-episode psychosis and its relation to premorbid adjustment, duration of untreated psychosis, and relapse. *Schizophrenia Research*, 91(1-3), 132–140.
- Sachs, G., Steger-Wuchse, D., Kryspin-Exner, I., Gur, R. C., & Katschnig, H. (2004). Facial recognition deficits and cognition in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 68(1), 27–35.
- Sahakian, B. J., & Owen, A. M. (1992a). Computerized assessment in neuropsychiatry using CANTAB: discussion paper. *Journal Of The Royal Society Of Medicine*, 85(7), 399–402.
- Saleem, M. M., Harte, M. K., Marshall, K. M., Scally, A., Brewin, A., & Neill, J. C. (2013). First episode psychosis patients show impaired cognitive function—A study of a South Asian population in the UK. *Journal of Psychopharmacology*, 27(4), 366–373.
- Schroeder, K., Huber, C. G., Jelinek, L., & Moritz, S. (2013). Subjective well-being, but not subjective mental functioning shows positive associations with neuropsychological performance in schizophrenia-spectrum disorders. *Comprehensive Psychiatry*, 54(7), 824–830.
- Seaton, B. E., Goldstein, G., & Allen, D. N. (2001). Sources of heterogeneity in schizophrenia: The role of neuropsychological functioning. *Neuropsychology Review*, 11(1), 45–67.

- Seidman, L. J., Giuliano, A. J., Meyer, E. C., Addington, J., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., ... Cornblatt, B. A. (2010). Neuropsychology of the prodrome to psychosis in the NAPLS consortium: Relationship to family history and conversion to psychosis. *Archives of General Psychiatry*, 67(6), 578–588.
- Simon, A. E., Cattapan-Ludewig, K., Zmilacher, S., Arbach, D., Gruber, K., Dvorsky, D. N., ... Umbrecht, D. (2007). Cognitive functioning in the schizophrenia prodrome. *Schizophrenia Bulletin*, 33(3), 761–771.
- Tandon, R., Nasrallah, H. A., & Keshavan, M. S. (2009). Schizophrenia, „just the facts“ 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophrenia Research*, 110(1-3), 1–23.
- Tornatore, J. B., Hill, E., Laboff, J. A., & McGann, M. E. (2005). Self-Administered Screening for Mild Cognitive Impairment: Initial Validation of a Computerized Test Battery. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 17(1), 98–105.
- Tost, H., Alam, T., & Meyer-Lindenberg, A. (2010). Dopamine and psychosis: Theory, pathomechanisms and intermediate phenotypes. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 34(5), 689–700.
- Van Os, J., Hanssen, M., Bak, M., Bijl, R. V., & Vollebergh, W. (2003). Do urbanicity and familial liability coparticipate in causing psychosis? *The American Journal Of Psychiatry*, 160(3), 477–482.
- Weinberger, D. R. (1987). Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Archives Of General Psychiatry*, 44(7), 660–669.
- Woods, B. T. (1998). Is schizophrenia a progressive neurodevelopmental disorder? Toward a unitary pathogenetic mechanism. *The American Journal Of Psychiatry*, 155(12), 1661–1670.
- Voruganti, L. N. P., Heslegrave, R. J., & Awad, A. G. (1997). Quality of life measurement during antipsychotic drug therapy of schizophrenia. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 22(4), 267–274.

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Maret Trei,

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose
Esmase psühhosiepisoodiga patsientide kognitiivne sooritus ajalises dünaamika,
mille juhendajad on Liina Haring *dr (med)* ja Liina Vahter *PhD*
 - 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