

Maija Lindgren, Annamaria Wikström, Sebastian Therman, Heikki Laurikainen,
Jarmo Hietala ja Jaana Suvisaari

Ekstrapyramidaalioireet voivat heikentää psykoosiin sairastuneen kognitiivista testisuoritumista

Ekstrapyramidaali (EP) -oireet, joita ovat esimerkiksi jäykkyys, vapina ja hidastuminen, ovat yleisiä oireita psykoosiin sairastuneilla. Vaikka psykoosilääkitys voi aiheuttaa haittavaikutuksena EP-oireita, ne voivat olla myös sisäsyntyisiä psykoosialttiuteen liittyviä oireita. EP-oireet aiheuttavat hidastumista etenkin aikarajoitteisissa neuropsykologisissa tehtävissä, ja psykoosisairauteen liittyvä kognitiivinen testiheikentyminen voi osaltaan selittyä näiden oireiden aiheuttamalla motorisella hidastumisella. Lisäksi lievätkin EP-oireet voivat psykoosiin sairastumisen yhteydessä olla vakavamman sairaudenkuvan riskistä kertova tekijä ja ennustaa pidempiaikaista kognitiivisen suoritumisen heikentymistä. EP-oireiden systemaattinen kartoitus ja kirjaaminen psykoosiin sairastuneilta jo ennen psykoosilääkehoidon aloittamista ja toisaalta seuraaminen lääkehoidon aloittamisen jälkeen on tärkeää ennusteen ja kuntoutuksen suunnittelun kannalta. On tärkeää huomioida sekä havaittavissa olevat että potilaan subjektiivisesti kokemat motoriset oireet.

Psykoosisairaudet ovat vakavimpia mielen-terveyden häiriöitä, ja niistä yleisin ja vaikein on skitsofrenia. Psykoosisairauksille on ominaista todellisuudentajun heikkeneminen, joka voi ilmetä aistiharhoina, harhaluuloina ja hajanaisuutena.

EP-oireet, kuten raajojen jäykkyys, lepovapina ja liikkumisen hidastuminen, ovat yleisiä motorisia oireita psykoosiin sairastuneilla (1). Oireet voivat kehittyä psykoosilääkityksen haittavaikutuksena (2–4). Tällaisia oireita on kuitenkin myös henkilöillä, jotka eivät ole koskaan käyttäneet psykoosilääkkeitä sekä jopa psykoosiin sairastuneiden terveillä sukulaisilla ja henkilöillä, joilla on psykoosiriskin sopivia oireita (5–7). EP-oireiden arvellaan voivan olla osittain sisäsyntyisiä psykoosin neurobiologisia endofenotyyppisiä, jotka liittyvät psykoosin etiologiaan (8). Neurologisina löydöksinä ennen lääkehoidon aloittamista ilmenneet EP-oireet tukevat näkemystä skitsofreniasta keskushermoston kehityksellisenä häiriönä.

Psykoosiin sairastuneiden oireet voivat kertoa vakavammasta taudinkuvasta ja sairauden huonommasta ennusteesta (1,8–12).

Psykoosisairauksiin liittyy tyypillisesti myös heikentymistä kognitiivisissa toiminnoissa eli tiedonkäsittelyssä, esimerkiksi oppimisessa, tarkkaavuuden ylläpitämisessä ja toiminnanohjauksessa (13,14). Samoin kuin motoriset oireet kertovat taudinkuvasta, myös vahvemmat kognitiiviset oireet yhdistyvät vakavampaan sairaudenkuvaan ja huonompaan ennusteeseen (15,16).

Kognition ja psykoosilääkkeiden yhteys on monimutkainen – psykoosilääkkeiden käyttö voi yhdistyä parempaan kognitiiviseen suoritukseen mutta toisaalta myös EP-oireisiin, hidastumiseen ja negatiivisiin oireisiin, joita ovat esimerkiksi kiinnostuksen väheneminen, tunteiden latistuminen ja vetäytyminen ihmissuhteista (17–19). Erityyppiset psykoosilääkkeet voivat vaikuttaa motoriikkaan eri tavoin (20). Psykoosiin sairastuneen kognitiiviset puutok-

set kytkeytyvät vahvasti jokapäiväiseen toimintakykyyn, kuten kykyyn tehdä työtä tai opiskella, asua itsenäisesti ja toimia ihmissuhteissa (21). Koska kognitiiviset vaikeudet voivat olla psykoosiin sairastuneen arkea eniten haittaavia oireita ja merkityksellisiä pitkäaikaisennusteelle, niihin vaikuttavia tekijöitä on tärkeää pyrkiä ymmärtämään paremmin.

Motoristen ongelmien on havaittu olevan yhteydessä vakavampiin kognitiivisiin puutoksiin psykoosiin sairastuneilla (7,8,22). Skitsofreniaan sairastuneiden EP-oireet yhdistyvät heikompaan kognitiiviseen testisuoriutumiseen, vaikka oiretaso huomioidaan (3,5,23). Motoristen poikkeavuuksien ja kognition välillä on havaittu käänteinen yhteys myös psykoosiin sairastuneiden terveillä sukulaisilla ja henkilöillä, joilla on psykoosiriski sopivia oireita (7,24). Ensipsykoosiin sairastuneiden osalta asiaa on tutkittu vähän ja tulokset motoristen tai EP-oireiden yhteydestä kognition ovat olleet ristiriitaisia (10,25). Käsittelemme tässä kirjoituksessa psykoosiin sairastuneiden EP-oireiden ja kognitiivisen suoriutumisen yhteyttä.

Helsingin ja Turun ensipsykoositutkimukset

Selvitimme Helsingin ja Turun ensipsykoositutkimuksissa, miten EP-oireet liittyvät suoriutumiseen kognitiivisissa testeissä ensipsykoosiin sairastumisen jälkeisenä vuotena (26–28). Oireita kartoitettiin kolmella Simpson–Angusin skaalan kohdalla, jotka koskevat kävelyn jäykkyyttä, käsivarren jäykkyyttä taivutettaessa sekä käsien vapinaa (29). Ensimmäistä kertaa psykoosiin sairastuneista neljällä kymmenestä oli lieviä EP-oireita mutta yhdelläkään ei vakavia. Tämän vuoksi emme tutkineet oireiden määrän merkitystä tai erityyppisten oireiden yhteyttä kognition, vaan jaoimme potilaat kahteen ryhmään sen mukaan, oliko heillä hoidon alkamisen aikaan lainkaan EP-oireita.

EP-oireet olivat melko pysyviä ensimmäisen vuoden ajan sairastumisen jälkeen, ja tutkitavat pysyivät yleensä samassa ryhmässä seurannan ajan (28). Oireet eivät liittyneet ikään, sukupuoleen, psykoosilääkeannokseen eivätkä

alkututkimuksessa positiivisten tai negatiivisten oireiden tasoon tai diagnoosiryhmään. Vuoden kuluttua tehdyssä seurantarutkimuksessa EP-oireet olivat skitsofreniaryhmän psykoosiin sairastuneilla yleisempiä kuin mieliala-oireiseen psykoosiin sairastuneilla ja yhdistyivät vakavampiin negatiivisiin oireisiin. Seurannassa psykoosilääkitystä käyttävillä potilailla ei ollut tilastollisesti merkitsevästi useammin EP-oireita kuin niillä, jotka eivät käyttäneet psykoosilääkkeitä.

Kognitiivisten testien pistemääristä muodostettiin tekijöitä, joista niin sanottu g-tekijä kuvasi yleistä kognitiivista tasoa, ja lisäksi kognitiota tarkasteltiin jakaen g-tekijä kielelliseen ja visuomotoriseen kognitiiviseen kokonaisuuteen sekä erikseen sosiaalista kognitiota (28). Visuomotorisen tekijän tehtävistä WAIS-III-merkkikoe- ja Trail Making -tehtävät ovat nopeutta vaativia kynä-paperi-tehtäviä ja WMS-III- visuaaliset sarjat on aikarajaton spatiaalisen työmuistin tehtävä. Myös kielellisen tekijän sanasujuvuustehtävässä vaaditaan nopeutta, mutta kielellisen tuottamisen kautta. Muita kielellisen tekijän tehtäviä olivat WMS-III-kirjain-numerosarjat ja WAIS-III-sanavarastotehtävä.

Ryhmätason vertailussa sairastumisen alkuvaiheen aikaiset EP-oireet yhdistyivät heikompaan kognitiiviseen suoriutumiseen sekä yleistä kognitiivista tasoa että kielellistä ja visuomotorista suoriutumista erikseen tarkasteltaessa (28). **KUVASSA** ensipsykoosiin sairastuneet on jaettu kahteen ryhmään sen mukaan, oliko heillä hoitoon hakeutumisen aikana lainkaan EP-oireita, ja iän, sukupuolen ja asuinpaikan perusteella kaltaistetut yleisväestön tutkittavat toimivat verrokkiryhmänä. Kuvasta havaitaan, että alkuvaiheen EP-oireet olivat yhteydessä heikompaan kognitiiviseen suoriutumiseen sairastumisen alussa ja vuotta myöhemmin. Alkuvaiheen sosiaaliseen kognition EP-oireet eivät liittyneet. Vuoden kohdalla arvioidut EP-oireet yhdistyivät vain visuomotoriseen heikentymiseen mutta eivät yleiseen kognitiiviseen tai kielelliseen suoriutumiseen. Sosiaalista kognitiota ei arvioitu vuoden kohdalla.

Tilastollisessa mallissa, jossa oli huomioitu positiivisten ja negatiivisten psykoosioirei-



KUVA. Suomalaisen ensipsykoositutkimuksen tutkittavat jaettuna väestöverrokkeihin ja niihin ensipsykoosiin sairastuneisiin, joilla oli tai ei ollut alkututkimuksessa ekstrapyramidaalioireita (EP-oireita), sekä näiden ryhmien kognitiivista suoriutumista kuvaavat tekijäpisteet alkututkimuksessa ja seurantatutkimuksessa (keskiarvot ja 95 %:n luottamusväli) (28).

den vaikeustaso sekä psykoosilääkeannos, ne psykoosiin sairastuneet, joilla oli lieviäkin EP-oireita sairastumisen alussa, suoriutuivat kognitiivisissa testeissä heikommin sekä alkututkimuksessa että vuotta myöhemmin (28). Yhteys näkyi erityisesti visumotorista käsittelynopeutta vaativissa tehtävissä. Toistettaessa mallia vuoden kuluttua seurantavaiheen EP-oireet eivät enää olleet yhteydessä seurantavaiheen kognitiiviseen suoriutumiseen, kun positiivisten ja negatiivisten oireiden vaikeus ja lääkeannos oli huomioitu.

EP-oireet olivat seurantavaiheessa yhteydessä vakavampiin negatiivisiin oireisiin. EP-oireet kuten jähmeys voivat kognition lisäksi olla yhteydessä negatiivisiin oireisiin tai näyttäytyä negatiivisina oireina kuten ilmaisun latteutena ja vähäeleisyytenä tai liikkumisen vähentymisenä (30). Negatiivisten oireiden ja kognition kietoutuminen yhteen on yleinen löydös (31). Osaltaan yhteyttä voivat selittää juuri EP-oireet, joihin niin negatiiviset kuin kognitiivisetkin oireet liittyvät. Helsingin ja

Turun ensipsykoositutkimuksissa positiivisten tai negatiivisten psykoosioireiden vaikeus ei kuitenkaan selittänyt sairastumisen aikaisen EP-oireiden yhteyttä heikentyneeseen kognitiiviseen, erityisesti visumotoriseen, suoriutumiseen vielä vuotta myöhemmin (28).

Ekstrapyramidaalioireet voivat hidastaa suoriutumista

EP-oireet voivat vaikeuttaa motorista suoriutumista ja hidastaa reagointinopeutta (3,5). Lievätkin oireet voivat siten heikentää suoriutumista hienomotoriikkaa ja nopeutta vaativissa neuropsykologisissa testeissä, mutta ne eivät välttämättä vaikuta muihin kognition osa-alueisiin. Tehtävät, joissa testisuoriutumista arvioidaan usein suoritusnopeuden perusteella, voivatkin yhdistyä vahvimmin EP-oireisiin.

Skitsofreniaa pidempään sairastaneilla potilailla, jotka eivät ajankohtaisesti käyttäneet psy-

Ydinasiat

- ▶ Ekstrapyramidaali (EP) -oireet, kuten jäykkyys ja vapina, ovat lievinä yleisiä ensipsykoosiin sairastuneilla.
- ▶ Psykoosilääkkeet voivat osaltaan aiheuttaa EP-oireita, mutta oireita on myös lääkkeitä käyttämättömillä.
- ▶ Psykoosiin sairastuneen kognitiiviseen testisuoriutumiseen voivat osaltaan vaikuttaa hidastumista ja motorista kömpelyyttä aiheuttavat EP-oireet.
- ▶ EP-oireet näyttäisivät vaikuttavan eniten kognitiiviseen nopeuteen.
- ▶ Hidastuneisuudella ja muilla EP-oireilla voi olla merkitystä suunniteltaessa ammatillista kuntoutusta tai arvioitaessa työkykyä.

koosilääkkeitä, EP-oireiden ja kognition yhteys selittyi motorisella nopeudella, minkä vuoksi kirjoittajat päättelivät oireiden vaikuttavan nimenomaan neuropsykologisissa tehtävissä saatuihin pisteisiin (esimerkiksi miten pitkälle aikarajoitteisissa tehtävissä päästään) eivätkä varsinaiseen kognitiiviseen kyvykkyyteen tai tasoon (5).

Tiedonkäsittelyn hidastuminen on psykoosiin sairastuneiden keskeinen kognition ongelma, joka samalla heikentää muutakin suoriutumista. Hidastumisen keskeisestä roolista tiedonkäsittelytoiminnoissa kertoo, että eräissä tutkimuksissa skitsofreniaan sairastuneiden kognitiivisen suoriutumisen erot yleisväestöön nähden suurelta osin hävisivät, kun käsittelynopeuden hidastuminen kontrolloitiin tilastollisessa mallissa (32). Heikentynyt toiminnanohjaus saattaa myös näyttäytyä testitulanteissa hitautena, vaikka motorisessa nopeudessa ei olisi ongelmia. Siksi kognitiivisen heikentymisen syyt arvioitaessa olisikin tärkeää käyttää erilaisia menetelmiä ja sisällyttää arviointiin myös tehtäviä, joihin psykomotorinen hidastuminen ei vaikuta.

Sosiaalinen kognitio tarkoittaa kykyä havaita ja tulkita kanssaihmissen mielensisältöjä. Psy-

koosiin sairastuneiden sosiaalinen kognitio on tyypillisesti heikentynyt, mikä vaikeuttaa muiden kanssa toimimista ja voi osaltaan altistaa ihmissuhteista vetäytymiselle. Niissä harvoissa tutkimuksissa, joissa on tarkasteltu sosiaalisen kognition yhteyttä EP-oireisiin, yhteyttä ei havaittu (3,28).

Psykoosilääkkeiden merkitys

EP-oireita voi olla myös potilailla, jotka eivät ole käyttäneet psykoosilääkitystä. Uuden tutkimustiedon valossa EP-oireet voivat myös olla osa psykoosin oireistoa ja heijastaa sairauden neurobiologisia prosesseja (6,9).

Psykoosilääkeannos ei välttämättä selitä yhteyttä EP-oireiden ja kognition välillä (28). Yksilölliset erot plasman lääkeainepitoisuudessa ovat kuitenkin suuria (33), joten vaikka defined daily dose- eli DDD-menetelmällä standardoidun psykoosilääkeannoksen yhteys EP-oireisiin ei olisi merkitsevä, psykoosilääkkeiden merkitystä oireiden aiheuttajana ei voida sulkea pois.

Psykoosilääkkeiden aiheuttamat Parkinson-tyyppiset oireet on syytä huomioida, ja haittavaikutukset ovat myös lääkitykseen sitoutumisen kannalta olennaisia (34). Psykoosilääkityksen merkitystä oireiden aiheuttajana on arvioitava ja harkittava tarvittaessa lääkemuutosta. Kannattaa huomioida myös muut lääkkeet, kuten antikolinerginen lääkitys, joka voisi liittyä vaikeampiin EP-oireisiin ja heikentää kognitiota, sekä bentsodiatsepiinit, jotka myös voivat aiheuttaa hidastuneisuutta ja jähmeyttä (35,36).

Ekstrapyramidaalioireet ennusteesta kertovina riskioireina

EP-oireiden ennustearvoa olisi tärkeää tutkia lisää, sillä vain harvassa aiemmassa tutkimuksessa niiden yhteyttä kognitioon on tarkasteltu pitkittäisasetelmassa (10,28). Tehdyn tutkimuksen perusteella sairastumisen aikaiset EP-oireet voivat ennustaa heikompa myöhemmin arvioitua suoriutumista neuropsykologisissa testeissä psykoosisairauden varhaisissa vaiheissa (28). EP-oireet saatta-

vatkin olla pitkäaikaisen kognitiivisen heikentymisen ennustemerkkejä (10,28). Tämä voi liittyä esimerkiksi dopamiinijärjestelmän säätelyyn (8,37). Vaikka suomalaisessa ensipsykoositutkimuksessa EP-oireet ennustivat vuotta myöhempää kognitiivista suoriutumista riippumatta oireiden vaikeusasteesta tai psykoosilääkeannoksesta, on mahdollista, että ne psykoosiin sairastuneet, joilla on EP-oireita, sairastavat jollain lailla ennusteellisesti vakavampaa psykoosisairautta, joka vaikuttaa myös enemmän kognitioon.

EP-oireiden ennustemerkitys saattaa olla keskeisimmillään nimenomaan psykoosisairauksen puhkeamisvaiheessa. Vaikka suomalaispotilaiden EP-oireet ja kognitiivinen suoriutuminen pysyivät melko muuttumattomina vuoden seurannan aikana, vuoden kohdalla ne eivät enää olleet tilastollisesti merkitsevässä yhteydessä (28). Kognitioon ja sen yhteyksiin EP-oireisiin voivat seurannassa kuitenkin vaikuttaa monet hoitoon liittyvät tekijät tai valikoituminen seurantavaiheeseen.

Miten ekstrapyramidaalioireet kannattaa huomioida?

EP-oireet voivat psykologin tai neuropsykologin testauksilanteessa hidastaa reaktionopeutta ja häiritä motorista koordinaatiota, millä on merkitystä osassa käytetyistä testimenetelmistä. Testisuoriutuminen ei siis tällöin ole kaikin osin kiinni pelkästään kognitiivisesta kyvykkyydestä vaan voi osaltaan selittyä (osin primaarisella, osin lääkehoidon aiheuttamalla) motorisella hitaudella. Lievien oireiden yhteys kognitiiviseen suoriutumiseen saattaa olla erityisen merkityksellinen nimenomaan ensipsykoosin puhkeamisen yhteydessä.

Erytyisesti nuorten ensimmäistä kertaa psykoosiin sairastuneiden kognitiota sekä laajemminkin toimintakykyä olisi tutkimuslöydökset huomioiden tärkeää tutkia riittävän laajasti ja monimenetelmällisesti (10,11,38). Käytännön arjessa ja ammatillisen kuntoutuksen edellytyksiä arvioitaessa tiedonkäsittelyn laajalainen (ei vain motorisiin oireisiin liittyvä) hidastuminen on usein merkittävä haaste. Toisaalta suppeasti kognitiota tutkien ja varsinkin

reaktioaikapohjaisiin menetelmiin nojaten voidaan saada liiankin pessimistinen käsitys nuoren potilaan kognitiosta. Tieteellisissä jatkotutkimuksissa olisi tärkeää tutkia kognition osa-alueita, joihin psykomotorinen hitaus ei vaikuta, ja tutkia pidemmällä seuranta-ajalla, ennustavatko jo sairastumisen aikaiset EP-oireet myöhempää kognitiivista suoriutumista tai sairauden kulkua.

Jos kognitiivinen taso onkin säilynyt, mutta toimintaa arviointitilanteiden ulkopuolella leimaa ajattelun ja tekemisen merkittävä hitaus, on tämä seikka huomioitava muun muassa ammatillisen kuntoutuksen suunnitelmissa sekä tähdittäessä tuetusti avoimille työmarkkinoille palaamiseen.

Ekstrapyramidaalioireiden kartoitus

Lievienkin EP-oireiden systemaattinen kartoitus psykoosiin sairastuneilta on mielekästä ennusteen ja kuntoutuksen suunnittelun kannalta. Nykyisin yleisimmin käytössä olevat psykoosilääkkeet aiheuttavat enimmäkseen lieviä EP-oireita, joita ei voida kliinisesti erottaa primaarisista motorisista oireista, jos primaarioireita ei ole kartoitettu ennen lääkehoidon aloitusta. Siksi psykoosiin sairastuneen motorisia oireita tulisi arvioida jo ennen psykoosilääkehoidon aloittamista ja toisaalta seurata niiden ilmaantumista lääkehoidon aloittamisen jälkeen. Observaation ja statuksen tekemisen lisäksi arviossa tulee huomioida myös henkilön subjektiivisesti kokemat motoriset oireet, kuten akatisia.

Motoristen oireiden arvioinnissa kannattaa kiinnittää huomiota erityisesti seuraaviin asioihin vastaanottotilanteessa havainnoiden ja tarvittaessa erikseen tutkien: 1) Kävely: pyydä potilasta kävelemään muutama metri edestakaisin ja kiinnitä huomiota erityisesti yläraajojen myötäliikkeisiin ja mahdolliseen jäykkyyteen. 2) Raajojen jäykkyys: taivuta potilaan käsivarsia tai jalkoja. 3) Lepovapina käsissä ja muussa kehossa. 4) Motoriikan hidastuminen. 5) Vähäilmeisyys. 6) Puheäänän hiljaisuus, puheen epäselvyys.

Lisätietoa EP-oireiden tutkimisesta on saatavilla aiemmasta kirjallisuudesta, mukaan

lukien subjektiivisten motoristen oireiden arvioinnista (39,40). Simpson–Angusin skaalaa, jossa arvioidaan muun muassa vapinaa sekä kävelyn ja raajojen jäykkyyttä, on yksi mahdollisuus EP-oireiden arviointiasteikoksi (29).

Lopuksi

Psykoosiin sairastuneilla on usein motorisia oireita, jotka voivat vaikeuttaa suoriutumista

MAIJA LINDGREN, PsT, dosentti
Mielenterveystiimi, Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (THL)

ANNAMARIA WIKSTRÖM, PsT, neuropsykologian erikoispsykologi
HUS, Aivokeskus, neurologian vastuualue ryhmä

SEBASTIAN THERMAN, PsT
Mielenterveystiimi, THL

HEIKKI LAURIKAINEN, LL, psykiatrian erikoislääkäri, kliininen opettaja
Turun yliopisto, psykiatrian oppiaine ja TYKS, psykiatria

JARMO HIETALA, LT, professori, ylilääkäri
Turun yliopisto, psykiatrian oppiaine ja TYKS, psykiatria

JAANA SUVISAARI, LT, professori
Mielenterveystiimi, THL

neuropsykologisessa tutkimuksessa etenkin hidastumisen kautta. Ekstrapyramidaalioireiden arvioiminen ja kirjaaminen hoidon aikana auttaa huomioimaan nämä oireet ja niiden mahdollisen vaikutuksen. ■

* * *

Kiitämme kaikkia tutkimukseen osallistuneita sekä Turun ja Helsingin tutkimusryhmiä; erityisesti Anna Avellania, Tiina Fromia, Marjut Graingeria, Minna Holmia, Tuula Ilostta, Tuula Kiesepäää ja Raimo K. R. Salokangasta.

VASTUUTOIMITTAJA
Perttu Lindsberg

SIDONNAISUUDET
Maija Lindgren: Apuraha (Suomen Kulttuurirahasto, ja Psykologien yhteistyöjärjestö Pyry), hankkeet (asiantuntijana Terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvostolle (Palko) tehtävässä katsauksessa Skitsofreniaryhmän psykooseja sairastavien kognitiivinen kuntoutus)

Annamaria Wikström: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Lectio)

Sebastian Therman: Ei sidonnaisuuksia

Heikki Laurikainen: Luottamustoimet (Tutkimusjaosto, Suomen psykiatriyhdistys)

Jarmo Hietala: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Orion Oyj), luottamustoimet (Vanhan Vaasan Sairaalan johtokunta), hankkeet (Palveluvalikoima, mielenterveys- ja päihdepalvelujen jaosto)

Jaana Suvisaari: Apuraha (Suomen Akatemia, Sigrid Juséliuksen Säätiö, Suomen Kulttuurirahasto, Gyllenbergin säätiö), hankkeet (mielenterveysstrategian valmistelun ohjaus- ja asiantuntijaryhmien jäsen (STM))

KIRJALLISUUTTA

1. Pappa S, Dazzan P. Spontaneous movement disorders in antipsychotic-naïve patients with first-episode psychoses: a systematic review. *Psychol Med* 2009;39:1065–76.
2. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, ym. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2019;394:939–51.
3. Monteleone P, Cascino G, Monteleone AM, ym. Prevalence of antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms and their association with neurocognition and social cognition in outpatients with schizophrenia in the “real-life”. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2021;109:110250.
4. Peluso MJ, Lewis SW, Barnes TRE, ym. Extrapyramidal motor side-effects of first and second-generation antipsychotic drugs. *Br J Psychiatry* 2012;200:387–92.
5. Fervaha G, Agid O, Takeuchi H, ym. Extrapyramidal symptoms and cognitive test performance in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2015;161:351–6.
6. Koning JPF, Tenback DE, van Os J, ym. Dyskinesia and parkinsonism in antipsychotic-naïve patients with schizophrenia, first-degree relatives and healthy controls: a meta-analysis. *Schizophr Bull* 2010;36:723–31.
7. Molina JL, González Alemán G, Florenzano N, ym. Prediction of neurocognitive deficits by parkinsonian motor impairment in schizophrenia: a study in neuroleptic-naïve subjects, unaffected first-degree relatives and healthy controls from an indigenous population. *Schizophrenia Bulletin* 2016;42:1486–95.
8. van Harten PN, Bakker PR, Mentzel CL, ym. Movement disorders and psychosis, a complex marriage. *Front Psychiatry* 2014;5:190.
9. Poletti M, Gebhardt E, Kvanne MN, ym. Motor impairment and developmental psychotic risk: Connecting the dots and narrowing the pathophysiological gap. *Schizophrenia Bulletin* 2019;45:503–8.
10. Cuesta MJ, Sánchez-Torres AM, De Jalón EG, ym. Spontaneous parkinsonism is associated with cognitive impairment in antipsychotic-naïve patients with first-episode psychosis: a 6-month follow-up study. *Schizophrenia Bulletin* 2014;40:1164–73.
11. Ferruccio NP, Tosato S, Lappin JM, ym. Neurological signs at the first psychotic episode as correlates of long-term outcome: results from the AESOP-10 study. *Schizophrenia Bulletin*. 2021;47:118–27.
12. Pieters LE, Nadesalingam N, Walther S, ym. A systematic review of the prognostic value of motor abnormalities on clinical outcome in psychosis. *Neurosci Biobehav Rev* 2022;132:691–705.
13. Aas M, Dazzan P, Mondelli V, ym. A systematic review of cognitive function in first-episode psychosis, including a discussion on childhood trauma, stress, and inflammation. *Front Psychiatry* 2014;8:182.
14. Tuulio-Henriksson A. Kognitiiviset toiminnot vaikeissa psykoottisissa häiriöissä. *Duodecim* 2014;130:233–40.
15. Rajji TK, Miranda D, Mulsant BH. Cognition, function, and disability in patients with schizophrenia: a review of longitudinal studies. *Can J Psychiatry* 2014;59:13–7.
16. Allott K, Liu P, Proffitt TM, ym. Cognition at illness onset as a predictor of later functional outcome in early psychosis: Systematic review and methodological critique. *Schizophr Res* 2011;125:221–35.
17. Karson C, Duffy RA, Eramo A, ym. Long-term outcomes of antipsychotic treatment in patients with first-episode schizophrenia: a systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:57–67.
18. MacKenzie NE, Kowalchuk C, Agarwal SM, ym. Antipsychotics, metabolic adverse effects, and cognitive function in schizophrenia. *Front Psychiatry* 2018;9:622.
19. Hulkko A. The association of lifetime antipsychotic and other psychiatric medications with cognition in schizophrenia: the Northern Finland Birth Cohort 1966 Study. Väitöskirja. Oulu: Oulun yliopisto 2017.
20. Peralta V, Cuesta MJ. The effect of antipsychotic medication on neuromotor abnormalities in neuroleptic-naïve nonaffective psychotic patients: a naturalistic study with haloperidol, risperidone, or olanzapine. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2010;12:PCC.09m00799.
21. Kharawala S, Hastedt C, Podhorna J, ym. The relationship between cognition and functioning in schizophrenia: a semi-systematic review. *Schizophr Res Cogn* 2022;27:100217.
22. Docx L, Morrens M, Bervoets C, ym. Parsing the components of the psychomotor syndrome in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2012;126:256–65.
23. Hwang SSH, Kim Y, Yun DY, ym. Exploration of the associations between neurocognitive function and neuroleptics side effects. *J Psychiatr Res* 2012;46:913–9.
24. Dean DJ, Walther S, Bernard JA, ym. Motor clusters reveal differences in risk for psychosis, cognitive functioning, and thalamocortical connectivity: evidence for vulnerability subtypes. *Clin Psychol Sci* 2018;6:721–34.
25. Compton MT, Fantes F, Wan CR, ym. Abnormal movements in first-episode, nonaffective psychosis: dyskinesias, stereotypies, and catatonic-like signs. *Psychiatry Res* 2015;226:192–7.
26. Lindgren M, Heiskanen I, Jokela MM, ym. Ensipsykoosipotilaiden mielen teorian taidot Hinting task -tehtävällä arvioituna. *Psykologia* 2016;51:436–54.
27. Salokangas RKR, From T, Ilonen T, ym. Psykoosipotilaiden toimintakyvyn ennuste ja sitä ennustavat tekijät. *Duodecim* 2022;138:1817–26.
28. Lindgren M, Therman S, Avellan A, ym. Extrapyramidal symptoms predict cognitive performance after first-episode psychosis. *Schizophrenia (Heidelberg)* 2022;8:64.
29. Simpson GM, Angus JW. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1970;45:11–9.
30. Walther S, Vladimirova I, Alexaki D, ym. Low physical activity is associated with two hypokinetic motor abnormalities in psychosis. *J Psychiatr Res* 2022;146:258–63.
31. Harvey PD, Koren D, Reichenberg A, ym. Negative symptoms and cognitive deficits: what is the nature of their relationship? *Schizophrenia Bulletin* 2006;32:250–8.
32. Andersen R, Fagerlund B, Rasmussen H, ym. The influence of impaired processing speed on cognition in first-episode antipsychotic-naïve schizophrenic patients. *Eur Psychiatry* 2013;28:332–9.
33. Korell J, Green B, Rae A, ym. Determination of plasma concentration reference ranges for oral aripiprazole, olanzapine, and quetiapine. *Eur J Clin Pharmacol* 2018;74:593–9.
34. Jaakkola E, Hietala J, Kaasinen V. Lääkeparkinsonismi. *Duodecim* 2022;138:403–7.
35. Joshi YB, Thomas ML, Braff DL, ym. Anticholinergic medication burden—associated cognitive impairment in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2021;178:838–47.
36. Lader M. Benzodiazepines revisited—will we ever learn? *Addiction* 2011;106:2086–109.
37. Hietala J, Heinimaa M, Suvisaari J. Tutkimus on muuttanut käsitystämme psykoosista. *Duodecim* 2015;131:2117–24.
38. Cuesta MJ, García de Jalón E, Campos MS, ym. Motor abnormalities in first-episode psychosis patients and long-term psychosocial functioning. *Schizophr Res* 2018;200:97–103.
39. Sanders RD, Gillig PM. Extrapyramidal examinations in psychiatry. *Innov Clin Neurosci* 2012;9:10–6.
40. McEvoy JP. Extrapyramidal side effects scale. Kirjassa: Keefe R, toim. Guide to assessment scales in schizophrenia. 2. painos. Science Press 2001.