

Psykose

- en viktig faktor for kognitive svekkelser ved bipolar lidelse?

Av Kristin Bostrøm



Innlevert som hovedoppgave ved Psykologisk institutt

UNIVERSITETET I OSLO

Høst 2009

INNHold

FORORD.....	3
ABSTRACT	4
INNLEDNING	5
Kognitive endringer.....	5
<i>Bipolare affektive lidelser</i>	6
Måling av kognitive endringer/dysfunksjoner	8
<i>Wisconsin Card Sorting Test (WCST)</i>	9
<i>Dikotisk lyttetest (DL)</i>	10
Problemstilling/hypoteser.....	15
METODE	16
Forsøkspersoner	16
Kliniske tester.....	17
Nevrokognitive tester	18
<i>Wisconsin Card Sorting Test</i>	18
<i>Dikotisk lyttetest</i>	19
Statistiske analyser	20
Sammenlikning av grupper	21
RESULTATER	23
WCST.....	23
Dikotisk lyttetest	23
Korrelasjonsanalyse	28
Tilleggsanalyser	28
DISKUSJON	30
Eksekutive funksjoner og oppmerksomhet	30
<i>Utvalgsstørrelse</i>	32
<i>Representativitet</i>	32
<i>Psykhosehistorie</i>	33
<i>Gruppesammensetning</i>	34
<i>Funksjonsnivå</i>	35
<i>Ulike diagnoser/ kvalitativt forskjellige lidelser?</i>	36
<i>Hørsel</i>	37
<i>Lateralisering</i>	37
<i>Medikamenter</i>	38
<i>Læringseffekt?</i>	39
<i>Hjernestrukturelle forandringer</i>	39
Samvariasjon mellom WCST og DL	40
Avslutning	41
Konklusjon	42
REFERANSER	43

FORORD

Omsider er hovedoppgaven i mål! Det har vært en prosess som mer eller mindre startet høsten 2008, da vi måtte delta på hovedoppgaveforberedende kurs og så fort som mulig finne oss oppgave, problemstilling og veileder. Jeg var på den tiden i hovedpraksis på allmennpsykiatrisk avdeling på Dikemark, der jeg bl.a. utførte ulike nevropsykologiske tester på pasienter med bipolar lidelse og schizofrenipasienter. Dette var et område jeg fant både interessant og spennende, og det ble naturlig for meg å velge en hovedoppgave innen dette feltet.

Da jeg som pendlende trebarnsmor fra Vestfold har begrenset med tid, var det uaktuelt å starte med helt blanke ark på egne prosjekter med søknad til Regional Etisk Komité, Datatilsynet etc. Jeg var imidlertid så heldig å få tilgang til allerede innsamlet data i det pågående TOP prosjektet. Det har likevel blitt mye jobbing, da det datamaterialet jeg fikk tilgang til, ikke tidligere var benyttet og ikke gjort noe med. Det ble dermed noen lange dager med skåring av mange pasienter, også pasienter som ikke inngikk i min studie.

Jeg skylder først og fremst min veileder, professor Kjetil Sundet ved Psykologisk institutt, Universitetet i Oslo, en stor takk. Uten hans gode veiledning, oppmuntring og tilstedeværelse under hele prosessen, hadde ikke dette gått såpass smertefritt som det har gjort. Han har hele tiden vært veldig tilgjengelig og generøst kunnet stille opp til veiledning på korte frister. Dette har vært av uvurdelig betydning for meg med en hverdag der ikke alt til enhver tid kan planleggs like godt. Tusen takk!

Jeg vil også takke stipendiat Carmen Simonsen, Seksjon for psykoseforskning i TOP prosjektet. Til tross for at hun selv var i en hektisk periode med frister på eget arbeid, fikk jeg en god gjennomgang av testbatteriet og innføring i testene som var benyttet på forsøkspersonene. Jeg fikk også opplæring i hvordan alle testene skulle skåres. Uten dette hadde jeg ikke kunnet utføre denne delen av arbeidet og følgelig ikke hatt noen data å analysere, så denne hjelpen var helt essensiell.

Min mann, Jan Erik Bostrøm, fortjener også en takk for uvurdelig pc-hjelp og -ekspertise under et obligatorisk (?) pc-kræsje midt i den siste skrivefasen, i tillegg til oppmuntring og støtte underveis i prosessen.

Våle 18/10-09

Kristin Bostrøm

ABSTRACT

Studies on neurocognitive functioning in bipolar disorder, reporting deficits in memory, attention and executive functioning, have primarily focused on bipolar I disorder. The aim of this study was to investigate the role of lifetime history of psychosis for neurocognitive functioning in bipolar disorder, regardless of what subtype of the disorder the patients had (I or II). Psychotic bipolar disorder may represent a distinct subgroup of bipolar affective illness, with more cognitive deficits in attention and executive functioning.

A sample of individuals with bipolar disorder (I or II) with history of psychosis (n = 23) and without history of psychosis (n = 19) and healthy controls (n = 19), from an ongoing study on severe mental disorder, were included. Attention was measured with a dichotic listening paradigm, and executive functioning was measured with the Wisconsin Card Sorting Test.

Compared with controls, none of the bipolar groups performed poorer across neurocognitive measures of attention and executive functioning, and the bipolar group with a history of psychosis performed as good as the nonpsychotic bipolar group.

These findings do not support other findings that neurocognitive dysfunction in bipolar disorders is determined more by history of psychosis than by *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (Fourth Edition) diagnostic category or subtype.

INNLEDNING

Klassifisering og diagnostisering av psykiske lidelser er sentralt innen psykisk helse og psykologisk arbeid. Psykosene regnes som de mest alvorlige psykiske forstyrrelsene (Bentall, 2004), og kjennetegnes av at pasienten mister taket på virkeligheten og kan ha symptomer som uklarhet, tankeforstyrrelser, paranoide idéer, hallusinose og abnormal atferd. Den som er psykotisk vil ofte ikke forstå eller godta at han eller hun er syk, og realitetsbrist er ofte sentralt i psykosene (Kringlen, 2008; World Health Organization, 2007).

Kraepelin, som var den første til å klassifisere psykosene, la merke til at noen av de som ble psykotiske kom seg igjen, mens andre bare ble verre (degenerasjon). Dette skillet i prognose ble avgjørende for klassifikasjonen, og ved å introdusere hhv. begrepene manisk-depressiv psykose og dementia praecox på de to psykosetilstandene, foretok han en eksplisitt, fundamental distinksjon mellom dem (Bentall, 2004). Sistnevnte tilstand er senere avløst av begrepet schizofreni, og manisk-depressiv er erstattet med begrepet bipolar lidelse eller bipolar affektiv lidelse.

I diagnosesystemene ICD-10 (International Classification of Diseases) og DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) er de alvorlige psykiske lidelsene schizofreni og bipolar lidelse organisert som kategorielt, kvalitativt forskjellige lidelser (World Health Organization, 2007; American Psychiatric Association, 1994), og jeg vil i denne hovedoppgaven se nærmere på de bipolare lidelsene.

Kognitive endringer

Kognitive endringer er vanlige ved mange psykiske lidelser, og schizofreni er den lidelsen innen psykosespekteret som har vært gjenstand for mest forskning. Kognitive dysfunksjoner er et kjernesymptom ved schizofreni, og det anses som det nyttigste karaktertrekket for å skille personer med schizofreni fra friske mennesker (Szoke et al., 2008). Metaanalyser viser at oppmerksomhet, hukommelse og eksekutivfunksjoner er de kognitive domenene som er mest sensitive for kognitiv svikt ved schizofreni, i tillegg til redusert psykomotorisk tempo, som er den kognitive funksjonen som svikter klarest ved schizofreni (Dickinson et al., 2007; Zakzanis et al., 1999).

Stadig mer forskning på de bipolare lidelsene tyder imidlertid på at kognitive dysfunksjoner forekommer også her. Eksempelvis er pasienter med bipolare lidelser og

unipolare depresjoner sammenliknet mhp. kognitive funksjoner, og de med bipolare lidelser ble funnet å ha de største hukommelsesproblemene (Quraishi og Frangou, 2002).

Daban og medarbeidere (2006) var interessert i hvordan pasienter med hhv. bipolar lidelse og schizofreni utførte ulike nevropsykologiske tester som mål på kognitive evner. De foretok en metaanalyse av nevropsykologiske studier som hadde sammenliknet bipolare pasienter med schizofrenipasienter i perioden 1990-2005. De konkluderte med at bipolare pasienter utviste svekkelser i flere av de samme kognitive domenener som schizofrenipasienter, inkludert oppmerksomhet, hukommelse og eksekutive funksjoner, men ikke i samme grad.

Hjernestudier har også vist strukturelle forandringer hos pasienter med bipolar lidelse (Rajkowska et al., 2001; Al-Mousawi et al., 1996); man har eksempelvis funnet større tredje ventrikkel hos bipolare pasienter med psykosehistorie, og en tendens til mindre venstre hippocampus enn kontrollene, mens man hos de schizofrene pasientene tydelig fant både signifikant større tredje ventrikkel og mindre venstre hippocampus volum enn hos de friske kontrollpersonene (Strasser et al., 2005)

Det synes dermed å være flere fellestrekk ved bipolar lidelse og schizofreni, både mhp. kognitive svekkelser og hjernestrukturelle forandringer.

Bipolare affektive lidelser

Lidelsene i det bipolare spekteret er heterogene, og DSM-IV deler bipolar lidelse i bipolar I og bipolar II. Hovedforskjellen går på grad av hevet stemningsleie, øket energi og aktivitet i gitte perioder. Personer med bipolar I har mer alvorlige slike episoder (mani), mens de med bipolar II har en mildere form med ikke fullt så hevet stemningsleie, energinivå og aktivitet (hypomani). De depressive episodene kan ifølge DSM-IV variere fra mild til alvorlig, og ved diagnostisering skal man spesifisere graden av depresjon. Det kan være fravær eller tilstedeværelse av psykotiske episoder, både i de maniske og de depressive periodene, men psykoser forekommer ifølge DSM-IV hovedsakelig ved *alvorlige* depresjoner eller maniske faser (American Psychiatric Association, 1994).

ICD-10 (World Health Organization, 2007) beskriver bipolar affektiv lidelse som en lidelse karakterisert ved gjentatte (minst to) episoder der personens stemningsleie og aktivitetsnivå er betydelig forstyrret. Ved noen anledninger består lidelsen av hevet stemningsleie, økt energi og aktivitet (mani eller hypomani), og ved andre anledninger av senket stemningsleie, redusert energi og aktivitet (depresjon). Selv om pasienten bare har

perioder med hevet stemningsleie, skal lidelsen diagnostiseres som bipolar. Depresjonene beskrives som milde, moderate eller alvorlige, og det kan være tilstedeværelse av psykotiske symptomer under maniske episoder eller alvorlige depresjoner (World Health Organization, 2007).

Innen det bipolare spekteret kategoriseres altså lidelsene dimensjonelt, der man kan ha mer eller mindre av visse symptomer langs et kontinuum, og der alvorlighetsgraden avgjør hvilken diagnose som settes.

Selv om vi i Norge er pålagt å benytte ICD-10 i klinisk praksis, er det innen amerikansk forskning imidlertid DSM-IV som benyttes. De fleste artiklene jeg har tatt for meg har dermed lagt DSM-IV til grunn for diagnostiseringen, og følgelig vil jeg vektlegge DSM-IV og heretter snakke om bipolar I og bipolar II.

Man har undersøkt kognisjon hos pasienter diagnostisert med bipolar I i forhold til bipolar II. Simonsen og medarbeidere (2008) fant at pasienter med bipolar I hadde et større omfang av kognitiv dysfunksjon: de hadde større svekkelser i hukommelse, oppmerksomhet og eksekutiv funksjon enn de som var diagnostisert med en bipolar II lidelse. Bipolar II gruppen gjorde det dårligere enn kontrollpersonene kun på noen tester av oppmerksomhet og eksekutiv fungering. Det kan dermed se ut til at pasienter med bipolare lidelser, og spesielt bipolar I, har et liknende, men mindre uttalt mønster av kognitive svekkelser som det man finner hos pasienter med schizofrenidiagnoser (Simonsen et al., 2008; Bora et al., 2007).

Man har lurt på om de affektive symptomene har påvirket kognisjonen, dvs. om kognitiv fungering har variert i løpet av de ulike fasene som karakteriserer de bipolare lidelsene, men det er rapportert om svekkelser i hukommelse, oppmerksomhet og eksekutive funksjoner under både depressive og maniske/hypomane faser. Ifølge Martínez-Arán og medarbeidere (2008) har noe av den tidligere forskningen foregått på bipolare pasienter som har vært i en akutt sykdomsfase (mani/hypomani/depresjon) når de ble testet, men nyere forskning har også vist eksekutiv dysfunksjon og svekket oppmerksomhet hos euthyme bipolare pasienter, dvs. når de aktive symptomene ikke lenger er tilstede (Martínez-Arán et al., 2008; Trivedi et al., 2008; Kolar et al., 2006). Det kan tyde på at de kognitive svekkelsene heller er et typisk trekk ved lidelsen, og ikke noe som er avhengig av hvilken tilstand eller fase personen er i (Simonsen et al., 2008; Glahn et al., 2006; Martínez-Arán et al., 2004).

Man vet imidlertid lite om *psykotiske symptomers* innvirkning på kognisjonen til bipolare pasienter over tid og i fasen mellom de akutte sykdomsperiodene. Det er ikke usannsynlig at en forhistorie med psykose(r) kan forårsake de kognitive svekkelsene man ser hos personer med bipolar I lidelse. Det er en mye større andel av personer diagnostisert med

bipolar I som har hatt psykotiske episoder enn de med bipolar II. I studien til Simonsen og medarbeidere (2008) var det eksempelvis 81 % av de med bipolar I som hadde en forhistorie med psykotiske symptomer mot bare 16 % av de med bipolar II. Ifølge Glahn og medarbeidere (2007) opplever minst halvparten av bipolar I pasienter psykotiske symptomer i løpet av livet. Kan hende er det en tidligere psykosehistorie som er den viktigste årsaken til de kognitive svekkelsene, og ikke i hvilken grad de utviser ulike symptomer og tilfredsstillende kriterier, dvs. hvilken bipolar lidelse de er diagnostisert med.

I dag er det en økende interesse for om det kan være en felles kognitiv svekkelse nettopp på bakgrunn av psykosespekteret, uavhengig av den spesifikke diagnosen (Smith, Barch og Csernansky, 2009; Szoke et al., 2008; Craddock og Owen, 2005). Det er gjort forsøk på å skille grupper av bipolare med og uten psykoser. Eksempelvis undersøkte Simonsen og medarbeidere (2009) om en forhistorie med psykose var av betydning for nevrokognitiv fungering. De fant at bipolare pasienter som tidligere hadde vært psykotiske, gjorde det dårligere enn bipolare pasienter som aldri hadde vært psykotiske på flere nevrokognitive deltester av verbal læring og hukommelse.

I denne hovedoppgaven fremstår det som interessant å se om personer som er diagnostisert med bipolar lidelse, uavhengig av om det er bipolar I eller II, og som tidligere har hatt minst en psykotisk episode, har større kognitive svekkelser innen visse domener enn de som har bipolar lidelse og som aldri har vært psykotiske.

Måling av kognitive endringer/dysfunksjoner

Hvilke kognitive mål og nevropsykologiske tester som benyttes i forskningen, avhenger av hvilke kognitive domener man ønsker å undersøke. Hugdahl og medarbeidere (2009) så på kognitiv kontroll, definert som dannelse, opprettholdelse og realisering av indre mål. Kognitiv kontroll deler egenskaper og karakteristikker med eksekutive funksjoner og eksekutiv oppmerksomhet, dvs. evnen til å kunne forbli fokusert på en oppgave til tross for tilstedeværelsen av interfererende stimuli (Hugdahl et al., 2009).

Flere studier og metaanalyser tyder på at nettopp eksekutiv funksjon er det kognitive domenet som er mest svekket både ved schizofreni og bipolar lidelse (Szoke et al., 2008), i tillegg til at oppmerksomhetsfunksjonen også ofte er betydelig svekket (Dickinson et al., 2007). Oppmerksomhet har med utvelgelse (seleksjon) og fastholding (konsentrasjon) av informasjon å gjøre, og innebærer en kapasitetsbegrensning når det gjelder prosessering av informasjon. Da andre studier som nevnt har funnet kognitive svekkelser hos bipolare

pasienter, er det i denne studien av interesse å se hvordan personer som er diagnostisert med en bipolar lidelse og som har en forhistorie med psykoser gjør det innen de nevnte kognitive domeneene, i forhold til bipolare pasienter som aldri har vært psykotiske. Dette kan få implikasjoner både for prognose, behandling og diagnostikk av bipolare lidelser.

Wisconsin Card Sorting Test (WCST)

Eksekutive funksjoner innebærer blant annet igangsetting av aktiviteter, planlegging, strategivalg, problemløsning, det å veksle i tenkemåter og å alternere mellom oppgaver. Tradisjonelt har man kanskje mest tenkt på observerbare motoriske handlinger som uttrykk for disse funksjoner, men det er minst like viktig å forstå deres rolle i hjernens indre arbeid, i ulike aspekt av informasjonsbearbeiding og tenkning. De kritiske komponentene i de eksekutive funksjonene er i stor grad mediert av strukturer i frontallappene (Gazzaniga, Ivry og Mangun, 2002). Perseverasjon, det vil si at man fortsetter med samme løsningsstrategi til tross for at denne er feil, er eksempelvis et av de vanligste symptomene på frontallappdysfunksjon (Gazzaniga et al., 2002). Å direkte kunne måle eksekutive funksjoner kan i tradisjonelle testsituasjoner være vanskelig pga. at testlederen, instruksjonene og oppgavens karakter ofte tar over den rollen som spilles av testpersonens eksekutive funksjoner. Det er dermed ikke helt enkelt å skape en situasjon som er tilstrekkelig ustrukturert til at testpersonens egne ressurser på en fleksibel måte kan ta for seg et nytt problem, og komme til målbart uttrykk. En velkjent metode for å undersøke disse komplekse funksjonene, er imidlertid ved bruk av Wisconsin Card Sorting Test (WCST), den kanskje mest utbredte og anerkjente testen for å måle eksekutiv fungering (Cullberg, 2005; Meyer et al., 2004).

Bora og medarbeidere (2007) undersøkte bipolare pasienters eksekutive funksjon ved hjelp av WCST. De testet 65 euthyme pasienter diagnostisert med bipolar I lidelse, og 30 friske kontrollpersoner. Hvis man hadde hatt en eller flere psykotiske episoder, dvs. vrangforestillinger og/eller hallusinasjoner i enten manisk eller depressiv episode, så ble man kategorisert som tidligere psykotisk. WCST ble benyttet på alle forsøkspersonene for at man skulle få et mål på frontale eksekutive funksjoner, og antall korrekt fullførte kategorier og antall perseverative responser ble analysert.

De bipolare pasientene gjorde det dårligere på WCST på begge disse områdene i forhold til kontrollene. Bora og medarbeidere (2007) fant imidlertid at antall fullførte kategorier på WCST var det eneste målet som de psykotiske pasientene gjorde det signifikant

dårligere sammenliknet med pasientene som aldri hadde vært psykotiske. De konkluderte med at svekkelser i kognitiv fleksibilitet kan være et typisk trekk hos tidligere psykotiske bipolare pasienter.

Szoke og medarbeidere (2008) benyttet WCST for å sammenlikne eksekutiv funksjon hos pasienter med schizofreni (n = 48), schizoaffektiv lidelse (n = 26), bipolar lidelse med psykotiske symptomer (n = 52), bipolar lidelse uten psykotiske symptomer (n = 40) og friske kontrollpersoner (n = 48). De valgte å undersøke eksekutive funksjoner fordi flere studier og metaanalyser som nevnt tyder på at dette er et av de mest svekkede kognitive domeneene både ved schizofreni og hos euthyme bipolare pasienter. Foruten WCST benyttet de også Trail-making Test (TMT) for måling av eksekutiv fungering, da disse to testene er de mest brukte for dette formålet hos disse pasientgruppene.

Resultatene fra WCST viste at de med bipolar lidelse uten psykosehistorie gjorde det best av de kliniske gruppene, etterfulgt av bipolar lidelse med psykosehistorie, schizoaffektive pasienter og til slutt schizofrenipasientene. På TMT oppnådde derimot de to bipolare gruppene veldig like resultater, mens gruppen av schizofrenipasienter oppnådde liknende resultater som de med schizoaffektiv lidelse. Sistnevnte test fant dermed ingen forskjell i eksekutiv fungering hos bipolare pasienter med en psykosehistorie og bipolare pasienter uten psykosehistorie. Hva slags test man benytter er dermed av betydning for hvilke resultater man får når det gjelder kognitive svekkelser, og var med på å styre valget av aktuelle nevropsykologiske tester i denne hovedoppgaven.

Dikotisk lyttetest (DL)

Man regner at bevisst oppmerksomhet har signaldeteksjon, selektiv oppmerksomhet og delt oppmerksomhet som sine hovedfunksjoner (Sternberg, 2003). Innen eksperimentell kognisjonspsykologi er det studier av fokusert eller selektiv oppmerksomhet og studier av delt oppmerksomhet som er de to hovedmetodene som er brukt. Evnen til å forbli oppmerksom på en stimulus til tross for konkurrerende stimuli er det som er av interesse når det gjelder selektiv oppmerksomhet, og her er også eksekutiv fungering av betydning i forhold til å styre hva man skal rette oppmerksomheten mot.

Prefrontal cortex er sentral for planlegging og igangsetting av målrettet atferd. I dette inngår at denne delen av cortex spiller en rolle for oppmerksomhet, seleksjon av atferd og hemming av uønsket atferd (Brodal, 2003). Posner (1995) har identifisert et fremre oppmerksomhetssystem i frontallappen og et bakre oppmerksomhetssystem i parietallappen. Det er øket aktivitet i det fremre oppmerksomhetssystemet under oppgaver som krever høy

grad av bevissthet, der man må få med seg meningen av ord, mens det bakre oppmerksomhetssystemet involverer cortex i parietallappen, en del av thalamus og noen områder i midthjernen (midbrain) relatert til øyebevegelser. Dette systemet blir høyt aktivert under oppgaver som involverer visuospatial oppmerksomhet (Posner, 1995).

En metode som er mye brukt for å studere selektiv oppmerksomhet, er skygging eller shadowing, der forsøkspersonen blir bedt om å følge oppmerksomt (skygge) en gitt serie av stimuleringer, for etterpå å skulle rapportere disse (Cherry, 1953). Ofte blir to ulike beskjeder eller lyder gitt på samme tid, en til hvert øre, og forsøkspersonene kan enten ha fått beskjed om å rapportere om det han hører i det ene øret (test på selektiv oppmerksomhet) eller rapportere om alt/så mye som mulig av det han hører på begge ørene (test på delt oppmerksomhet). Dette kalles dikotisk lytting.

Dikotisk lyttetest (DL) kan foruten å teste oppmerksomhet, også brukes for å vurdere lateralisering av språkfunksjonen/øredominans og eksekutiv fungering i den sensoriske hørselsmodaliteten (Hugdahl et al., 2009). Med bakgrunn i ulike studier (Hugdahl et al., 2009; Alho et al., 2007; Hugdahl et al., 2003; Hugdahl et al., 2001) har man etablert en database som inkluderer mer enn 1500 friske individer i alderen 5 til 89 år. Typiske funn ved dikotisk lyttetest er at når friske kontrollpersoner fritt kan rapportere det de hører (kalt NF-betingelse, non forced), så har de en tendens til å avgi flere korrekte svar for stimuli som presenteres på det høyre øret (kontrollert for eventuelle hørselsforskjeller mellom de to ørene). Dette kalles REA (right ear advantage).

Ifølge Kimura (1967) kan en anatomisk modell best forklare resultatene man får ved dikotisk lyttetest. Den postulerer at det er språkområdene, lokalisert i venstre temporallapp, som er i stand til å prosessere fonemene. En slik forklaringsmodell for dikotisk lytting ville predikere en negativ korrelasjon mellom antall riktige fonemer oppfattet i høyre og venstre øre i en fri betingelse (NF-betingelse), fordi lydprosesseringen foregår i venstre hemisfære. Man mener dermed at REA reflekterer venstre hemisfæres fonetiske prosesseringsspesialisering, dvs. venstre hemisfæres overlegne spesialisering av lydbehandling (Hugdahl et al., 2009; Andersson et al., 2008). På grunn av kryssningen av hørselsnerver i hjernen, vil lydstimuli som oppfattes av det høyre øret hovedsaklig prosesseres i venstre hjernehalvdel. Begge hemisfærer får imidlertid stimuli fra begge ører, men den kontralaterale signalveien til hørselscortex er mer dominerende enn den ipsilaterale signalveien. Signalene fra det høyre øret vil dermed ha en mer direkte tilgang til språkområdene, lokalisert i venstre hemisfære, enn lydsignalene fra det venstre øret. Dette

resulterer i at man får flere korrekte responser for stimuli som kommer fra det høyre øret (Hugdahl, 2003; Kimura, 1967).

Når forsøkspersonene får en eksplisitt beskjed om å rette oppmerksomheten mot høyre øre (kalt FR-betingelse, forced right), oppnår friske kontrollpersoner en øket høyre øre forskjell (REA) i forhold til under NF-betingelsen. REA reflekterer kapasiteten til fokusert oppmerksomhet uten krav om eksekutiv kontroll, da det ikke er noen responskonflikt i denne situasjonen (både automatisk prosessering av lydstimuli og instruksjonen om å rapportere fra høyre øre fremmer her REA) (Hugdahl et al., 2003). Under FR-betingelsen kan man si at forsøkspersonen spiller ”på lag med naturen”, da både instruksjon og automatisk prosess favoriserer at man skal være oppmerksom på stimuli i høyre øre.

Når forsøkspersonene så får beskjed om å rette oppmerksomheten mot stimuli i det venstre øret (kalt FL-betingelse, forced left), rapporterer friske kontrollpersoner som forventet flere riktige stimuli fra dette øret enn fra det høyre (kalt LEA, left ear advantage). LEA forklares som et resultat av eksekutiv kontroll over en automatisk, stimulusdrevet effekt. Det er i denne betingelsen en kognitiv konflikt mellom en automatisk (bottom-up) og en instruksjonsdrevet (top-down) prosess, og det forutsetter en spesiell inhibitorisk kontroll for at man skal kunne motvirke tendensen til en stimulusdrevet høyre øre-respons (REA) (Hugdahl et al., 2009; Andersson et al., 2008). Her kan man si at forsøkspersonen må handle mot den naturlige tendensen til å reagere på stimuli i høyre øre; man må overstyre den automatiske prosesseringen. Dette er kalt eksekutiv oppmerksomhet, definert som evnen til å forbli fokusert i nærvær av konkurrerende eller interfererende stimuli (Engle, 2002).

Ifølge Hugdahl og medarbeidere (2009) vil en person som har svekket eksekutiv funksjon, imidlertid ha problemer med å endre oppmerksomheten til stimuli i det venstre øret og å oppnå LEA. Hvis de har problemer med oppmerksomheten vil de også vise redusert evne til å fokusere på stimuli i det høyre øret, og ha problemer med å oppnå REA.

En gruppe man kan predikere vil gjøre det dårlig under FL-betingelsen er eldre mennesker. Man har evidens for at individer som er 60 år og eldre viser svekkelser i episodisk og semantisk hukommelse (Rönnlund et al., 2005), eksekutive funksjoner og kognitiv kontroll, målt med Stroop test (Lund-Johansen, Hugdahl og Wester, 1996) eller WCST (Traykov et al., 2007). Den kognitive svekkelsen man ser ved høy alder har også vist seg å korrelere med strukturelle hjerneuregelmessigheter (anomalies), inkludert redusert hippocampusvolum og øket prefrontal aktivering (Persson et al., 2006). Hvis FL-betingelsen tapper kognitiv kontroll og eksekutiv funksjon (i større grad enn FR-betingelsen), skulle man anta at eldre individer ville vise selektive svekkelser under FL-betingelsen. I studien til

Andersson og medarbeidere (2008) viste det seg at eldre forsøkspersoner ikke klarte å rapportere flere riktige stimuli mottatt i venstre øret under FL-betingelsen, dvs. de oppnådde ingen LEA. Dette tyder på en selektiv svekkelse under denne betingelsen.

Blinde personer er også testet med dikotisk lyttetest, og man vet at blinde ikke bare har øket perseptuell sensitivitet overfor lydstimuli i forhold til seende pga. plastisitet og reorganisering i hjernen, men de er også bedre til å fokusere og foreta oppmerksomhetsskifte til lydstimuli (Kujala, Alho og Näätänen, 2000). Den dikotiske lyttetesten viste at blinde personer i større grad enn seende var i stand til å oppnå LEA og REA, dvs. de klarte å identifisere flere riktige stimuli i hhv. venstre og høyre øre (Hugdahl et al., 2009).

Det er også fremsatt hypoteser om at dårlige resultater på DL ikke bare trenger gjenspeile en oppmerksomhetssvikt, men en nevrologisk svikt. For å teste denne hypotesen, lot man personer med multipel sklerose (MS) gjennomføre DL (Reinvang et al., 1994). Disse pasientene vet man fra MRI (magnetic resonance imaging) undersøkelser, at har spesifikke atrofiske forandringer i hjernebjelken (corpus callosum), og at disse endringene kan ha klinisk signifikans (Dietmann et al., 1988). Corpus callosum forbinder store symmetriske områder i de cerebrale hemisfærene, og atrofi i corpus callosum har i flere studier vist seg å være en nyttig markør på generelt nevronalt tap (Swirsky-Sacchetti et al., 1992; Rao et al., 1989).

Reinvang og medarbeidere (1994) gjennomførte en studie med DL på MS-pasienter og målte corpus callosum med MRI. De fant at MS-pasientene ikke var i stand til å oppnå LEA under FL betingelsen, og at 58% av dem hadde abnormal corpus callosum. Ifølge Reinvang og medarbeidere (1994) kan det være at man har to komponenter som gjør seg gjeldende under DL: en lydprosesserende komponent i venstre hemisfære og en oppmerksomhetsressurs som forekommer bilateralt. Studien deres kan indikere at en intakt corpus callosum er viktig for at man skal kunne opprettholde oppmerksomhetskomponenten under utføring av DL. Ifølge Ahveninen og medarbeidere (2006) kan også avvikende hjerneaktivitet under prosessering av lyd reflektere en genetisk predisposisjon for psykose, og man kan ikke se bort fra at dette eventuelt kan gi utslag på ulike resultater på DL.

Dikotisk lyttetest er også utført på mennesker med psykiske lidelser. Når det gjelder bruk av den dikotiske lyttetesten på folk med lidelser innen psykosespekteret, så er denne hovedsakelig benyttet på schizofrenipasienter (Hugdahl et al., 2009; Hugdahl et al., 2003, Løberg et al., 1999). Eksempelvis benyttet Hugdahl og medarbeidere (2003) dikotisk lyttetest på forsøkspersoner som var med i en større studie av kognitiv dysfunksjon ved schizofreni og depresjon (Bergen-Oslo Prosjektet). Resultatene fra denne studien viste at alle forsøkspersonene var i stand til å oppnå REA når de fritt kunne rapportere fra hvilket øre de

ville og når de hadde fått beskjed om å rapportere fra høyre øre. Under den siste forsøksbetingelsen der de hadde fått eksplisitt beskjed om kun å rapportere om de fonemene de hørte i venstre øre, klarte ikke schizofrenigruppen å oppnå et flertall av riktige svar fra dette øret, i motsetning til kontrollgruppen og de deprimerte. Hvis man antar at de to nevnte situasjoner er forskjellige mht. bruk av kognitiv kontroll, så kan schizofrenipasientenes mislykkede forsøk på å rette oppmerksomheten til det venstre ørets stimuli og oppnå LEA, forklares som svekket kognitiv kontroll (Hugdahl et al., 2003). Dette indikerte at schizofrenigruppen hadde større problemer med kognitiv kontroll/eksekutiv fungering enn gruppen med unipolare depresjoner og de friske kontrollpersonene.

Da bipolare pasienter utviser liknende kognitive svekkelser som schizofrenipasienter, om enn i mildere grad, men større kognitive svekkelser enn pasienter med unipolare depresjoner (Quraishi og Frangou, 2002), fremstår det som interessant å se hvordan bipolare pasienter med en psykosehistorie gjør det, både med hensyn på oppmerksomhet og eksekutiv funksjon, i forhold til bipolare pasienter som ikke har noen psykosehistorie. Svikt i eksekutiv kontroll når det gjelder hørselsdomenet kan være en årsak til den forstyrrede persepsjonen man ser ved lidelser innen psykosespekteret (Hugdahl et al., 2003), og svekket oppmerksomhet ser også ut til å være et robust funn/trekk i alle faser ved bipolar lidelse (Clark et al., 2005).

Dikotisk lyttetest er en test som både er enkel å forstå og å administrere, samt at den kan fange opp flere ulike kognitive prosesser kun ved å endre instruksjon om hvilket øre man skal vie oppmerksomhet. Dette er en fordel når man vil undersøke personer som kan avvike i persepsjon og forståelse av tradisjonelle nevropsykologiske tester (Hugdahl et al., 2003).

Dikotisk lytting-paradigmet har vært referert til siden 1950-tallet, og har i større grad vært benyttet på schizofrenipasienter i forhold til på bipolare pasienter. I denne studien fremstår det som interessant å benytte DL på bipolare pasienter for å undersøke om eventuelle kognitive svekkelser her lar seg fange opp og registrere, og om det forekommer større svekkelser hos pasienter som tidligere har vært psykotiske i forhold til de som aldri har vært det.

Problemstilling/hypoteser

Kognitive mål ved psykiske lidelser kan være nyttige, både av behandlingsmessige grunner og mhp. prognose, og formålet med denne studien er å undersøke om en tidligere psykose er av betydning for eventuelle kognitive svekkelser ved bipolare lidelser.

Det er interessant å undersøke om personer som har fått diagnosen bipolar lidelse (I eller II) og som tidligere har hatt psykotiske symptomer, har større kognitive svekkelser i form av redusert eksekutiv fungering og redusert oppmerksomhet, enn bipolare pasienter som aldri har vært psykotiske, uavhengig av om de har diagnosen bipolar I eller bipolar II.

En eventuell korrelasjon mellom psykoselidelse og kognitive svekkelser kan påvirke hvordan man ser på diagnosen bipolar lidelse. Kanskje er det en tidligere tilstedeværelse av en psykose som er det avgjørende for hvordan en person greier seg kognitivt heller enn om personene er diagnostisert som bipolar I eller bipolar II.

Det fremstår også som interessant å undersøke om dikotisk lyttetest, som på mange måter er en enklere test å forstå for pasienten enn WCST, i samme grad kan fange opp eventuelle eksekutive dysfunksjoner.

Følgende hypoteser er fremsatt i denne studien:

- 1) Bipolare pasienter med en psykosehistorie har større grad av eksekutiv dysfunksjon, målt med WCST, enn bipolare pasienter som aldri har vært psykotiske og friske kontroller.
- 2) Eventuell eksekutiv dysfunksjon hos bipolare pasienter, målt med WCST, kan også fanges opp og registreres ved bruk av en dikotisk lyttetest.
- 3) Bipolare pasienter med psykosehistorie har større svekkelser i oppmerksomhet, målt med dikotisk lyttetest, enn bipolare pasienter uten en psykosehistorie og friske kontroller.
- 4) I hvilken grad måler de to testene WCST og DL samme kognitive funksjon?

METODE

Forsøkspersoner

Forsøkspersonene var pasienter diagnostisert med lidelsene bipolar I og bipolar II, i tillegg til friske kontrollpersoner, dvs. personer som ikke var diagnostisert med noen psykiske lidelser. Pasientgruppen var rekruttert fra psykiatriske enheter (innpasienter og utpasienter) fra fire store sykehus i Oslo. De i kontrollgruppen ble tilfeldig utvalgt fra Statistisk sentralbyrå (SSB) i det samme området som pasientgruppen kom fra, og de fikk tilsendt brev med spørsmål om deltakelse i forskningsprosjektet. Datamaterialet er en del av Tematisk Område: Psykose (TOP) forskningsprosjektet ved universitetet i Oslo, en fortsatt pågående studie på psykoselidelser. Studien og datainnsamlingen er godkjent av Regional Etisk Komité (REK) og Datatilsynet. Alle forsøkspersonene ga skriftelig informert samtykke til å delta i prosjektet.

I perioden 2004-2006 ble en undergruppe av bipolare pasienter og kontroller bedt om å være med i en tilleggsundersøkelse, og det er disse personene som inngår i denne studien. Opprinnelig var det totalt 45 personer med bipolar lidelse (I eller II) og 21 kontroller. Eksklusjonskriterier var hospitalisering for hodeskader, nevrologiske lidelser, mental retardasjon (IQ under 70) og en alder under 18 eller over 60 år. For at man i størst mulig grad skulle få valide resultater på de nevropsykologiske testene, måtte alle forsøkspersonene ha norsk som sitt morsmål, og de måtte skåre minst 15 på tvunget gjenkjenning på California Verbal Learning Test (CVLT-II) (Delis et al., 2004). Premorbid IQ ble undersøkt hos de bipolare pasientene ved hjelp av den norske forskningsversjonen av "the National Adult Reading Test" (NART) (Sundet og Vaskinn, 2008). Pasienter som ble funnet å være alvorlig deprimerte eller maniske ved testtidspunktet, ble ekskludert.

For at man på best mulig grunnlag skulle få en frisk kontrollgruppe, ble kontrollpersonene screenet med "the Primary Care Evaluation of Mental Disorders" (PRIME-MD). De fikk ikke delta i prosjektet hvis de eller noen nære slektninger hadde eller hadde hatt en alvorlig psykisk lidelse (schizofreni, bipolar lidelse eller alvorlig depresjon), hvis de hadde en ustabil medisinsk tilstand som kunne tenkes å påvirke hjernefunksjoner (inkludert hypothyroidea, ukontrollert hypertensjon og diabetes), eller hvis de hadde misbrukt eller vært avhengig av rusmidler de tre siste månedene.

Antall forsøkspersoner som til slutt ble inkludert i studien var 23 bipolare pasienter med psykosehistorie (BDP), 19 bipolare pasienter uten psykosehistorie (BD) og 19 kontroller (K).

Kliniske tester

Kliniske tester ble utført av erfarne, trenede psykiatere og kliniske psykologer. Diagnosene var basert på "the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I disorders" (SCID-I) (First et al., 1995).

Aktuelle positive og negative symptomer ble målt ved bruk av "the Positive and Negative Symptom Scale" (PANSS) (Kay et al., 1987). Pasienter ble definert å være psykotiske hvis de skåret 4 eller høyere på noen av de følgende PANSS itemene: P1, P3, P5, P6, G9. Disse omfatter følgende positive symptomer: P1: Vrangforestillinger, P3: Hallusinatorisk atferd, P5: Storhetsidéer og P6: Mistenksomhet/forfølgelsesidéer. G9 inngår i skalaen for allmenn psykopatologi, og går spesifikt ut på om personen har et uvanlig tankeinnhold.

Nåværende depressive symptomer ble målt ved hjelp av "the Inventory of Depressive Symptoms-Clinician rating" (IDS-C) (Rush et al., 1996). Aktuelle maniske symptomer ble målt med "the Young Mania Rating Scale (YMRS)" (Young et al., 1978). Personenes funksjonsnivå ble målt ved hjelp av "the Global Assessment of Functioning scale, split version –function score (GAF)" (American Psychiatric Association, 1994). Instrumentet brukes til vurdering av psykisk symptombelastning (GAF-S) og sosial og yrkesmessig fungering (GAF-F). Symptomer og fungering vurderes ut fra en hypotetisk kontinuerlig skala fra 1-100, der 1 er dårligst/alvorligste symptombelastning og 100 er best fungering/ingen symptomer (Brathetland et al., 1999).

En forhistorie med psykose ble dokumentert ved hjelp av SCID intervjuet; de bipolare pasientene ble vurdert å ha en psykosehistorie hvis de hadde noen tidligere SCID-verifiserte psykotiske episoder. Antall affektive, hypomane, maniske og psykotiske episoder, innleggelser og suicidforsøk ble funnet ved hjelp av klinisk intervju og gjennomgåelse av medisinsk journal.

I denne studien fikk undertegnede tilgang til det innsamlede datamaterialet ved å skåre de ulike testene som var utført på forsøkspersonene (Wisconsin Card Sorting Test, Dikotisk lyttetest, D-KEFS Trail Making Test, D-KEFS Sorting test, D-KEFS Design Fluency, D-KEFS Tower test, Connors CPT, Continuous Visual Memory Test og Iowa Gambling Task). Deretter ble data fra WCST og DL punchet og analyserte ved hjelp av SPSS.

Nevrokognitive tester

Nevrokognitive tester ble administrert av kliniske psykologer med erfaring i standardisert nevropsykologisk testing. De kognitive funksjonene som i andre studier særlig er funnet å være sensitive for dysfunksjon ved bipolar I lidelse er hukommelse, oppmerksomhet og eksekutiv funksjon, og det var tester som undersøkte de to sistnevnte som var av interesse i denne studien. Nåværende IQ ble målt med "the Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence" (WASI) (Wechsler, 2007), og det ble oppgitt både full IQ (FIQ), verbal IQ (VIQ) og utførings IQ (PIQ). Hånddominans, det vil si om personen var høyrehendt eller venstrehendt, ble registrert.

Wisconsin Card Sorting Test

Testen forekommer i både i manuell versjon og computerversjon, i denne studien var det computerversjonen som ble benyttet. WCST ble utviklet for å bedømme abstrakt beslutningsevne og for å se i hvilken grad man greier å skifte kognitiv strategi som svar på endrede omstendigheter i omgivelsene (Meyer et al., 2004). Det er her brukt en kortversjon av WCST der man bare bruker halvparten av de 128 kortene, dvs. 64 kort.

Testen går ut på at forsøkspersonen skal plassere 64 responskort riktig ved 1 av 4 stimuluskort. Stimuluskortene reflekterer tre parametere – farge, symbol og antall, og består av en rød triangel, to grønne stjerner, tre gule kors og fire blå sirkler. Responskortene viser ulike symboler (kors, sirkel, triangel eller stjerne) i ulike farger (rød, blå, gul eller grønn), avbildet i et varierende antall (en, to, tre eller fire). Etter hvert forsøk får forsøkspersonen tilbakemelding på om plasseringen var riktig eller gal, men han får ingen hint på det gjeldende sorteringsprinsippet (farge, symbol eller antall). Hver gang forsøkspersonen har klart 10 riktige svar på rad, endres sorteringsprinsippet uten forvarsel. Prosedyren fortsetter helt til forsøkspersonene har klart 6 sorteringskategorier eller til forsøkspersonen har brukt opp alle de 64 kortene (dvs. har hatt 64 forsøk).

WCST måler aspekter av eksekutive funksjoner, og den krever evne til å utvikle og holde fast ved en adekvat problemløsningsstrategi under skiftende omstendigheter for å oppnå et fremtidig mål. I likhet med andre mål på eksekutive funksjoner krever WCST også strategisk planlegging, organisert prøving, bruk av tilbakemelding fra omgivelsene for å skifte kognitiv strategi, målinnrettet oppførsel og tilpasning av svarimpulser.

WCST måler begrepsdannelse (sortering etter farge, symbol eller antall) og kognitiv fleksibilitet. Antall korrekt utførte sorteringskategorier og antall perseverative responser er de parametrene som ofte blir analysert (Bora et al., 2007).

Dikotisk lyttetest

Dikotisk lyttetest kan brukes til å vurdere både oppmerksomhet og eksekutiv fungering i den sensoriske hørselsmodaliteten (Hugdahl et al., 2003). Den eksperimentelle situasjonen involverer dikotisk presentasjon av stimuli, der to ulike meningsløse konsonant-vokal stavelser (fonemer) presenteres samtidig, en på hvert øre, og der forsøkspersonen skal rapportere det som høres i de ulike ørene etter gitte instruksjoner. Testen ble utført i et stille rom, med forsøkspersonen og administrator sittende ovenfor hverandre ved et bord. Begge hadde hodetelefoner og hørte de samme lydstimuli fra en standard CD-spiller. Forsøkspersonen skulle si hvilken stavelse som ble hørt, og administrator registrerte det avgitte svaret på et spesielt skåringsark. De dikotiske stimuli bestod av følgende seks konsonant-vokal stavelser: ba, da, ga, pa, ta og ka. Stavelsene ble kombinert med hverandre i alle mulige kombinasjoner på de to ørene, og dette ga totalt 36 fonempar (inkludert de seks homonyme parene, dvs. når *samme* stavelse ble avspilt på de to ørene). På CD-en med lydstimuli var de 36 dikotiske parene gjentatt på en randomisert måte for hver av de tre oppmerksomhetsinstruksjonene (3x36). Hvert fonem varte i omlag 350-400 ms, og intervallet mellom presentasjon av to fonemer var ca. 4 sekunder.

Ved teststart fikk forsøkspersonene beskjed om at de nå ville få høre de stavelsene som stod skrevet på arket som ble lagt foran dem; der de seks ulike fonemene stod skrevet under hverandre med store fonter. Forsøkspersonen ble bedt om å gjengi den stavelsen som til enhver tid ble oppfattet, og man kunne også peke på arket på den aktuelle stavelsen. Dette reduserte sjansen for at administrator oppfattet feil svar fra forsøkspersonen. Administrator ga beskjed om at forsøkspersonen av og til ville synes at to ulike stavelser ble hørt samtidig, men at den stavelsen som ble hørt best eller tydeligst, skulle rapporteres.

Den dikotiske lyttetesten inneholdt tre forsøksbetingelser, som alle involverte ulike instruksjoner om hvor forsøkspersonene skulle rette oppmerksomheten. Under alle betingelsene var oppgaven å rapportere om hvilken stavelse de hørte ved hver lydpresentasjon/stimulering. Ved å endre instruksjonene om hvor oppmerksomheten skal rettes (dvs. hvilket øre man skal rapportere fra), er det ifølge Hugdahl og medarbeidere (2009) mulig å få en kognitiv konfliktsituasjon der en perseptuell input enten er kongruent eller inkongruent med den instruksjonsdrevne (top-down) informasjonsprosesseringen.

I den første betingelsen fikk forsøkspersonene ingen spesifikk instruksjon om hvilket øre de skulle rette oppmerksomheten mot, og denne betingelsen kalles fri oppmerksomhetsbetingelse (nonforced (NF) attention condition). Under den neste betingelsen fikk forsøkspersonene beskjed om å rette oppmerksomheten mot stavelsene de hørte i det

høyre øret, og de skulle da bare avgi svar om lydstimuli fra dette øret. Dette kalles tvungen høyre oppmerksomhetsbetingelse (forced-right (FR) attention condition). Under den siste betingelsen (tvungen venstre, forced-left (FL) attention condition) fikk forsøkspersonene beskjed om å rette oppmerksomheten mot og kun rapportere om stavelser de hørte i det venstre øret. Administrator registrerte stavelser som forsøkspersonene oppgav på et spesielt skåringsskjema, og antall riktige stavelser som ble oppfattet av høyre øre og antall riktige stavelser som ble oppfattet av venstre øre, ble registrert og telt opp i hver av de ulike forsøksbetingelsene (NF, FR og FL), i tillegg til at antall homonymer ble registrert. Homonymene ble benyttet som test på forsøkspersonenes evne til å oppfatte alle fonemene, og ble ekskludert fra de statistiske analysene. Det var dermed 30 fonemer for hver av de tre oppmerksomhetsbetingelsene som ble analysert.

Opprinnelig var det tre personer til med bipolar lidelse (en med bipolar I og to med bipolar II) i utvalget av forsøkspersoner, i tillegg til to kontrollpersoner. Disse ble imidlertid ekskludert fra studien før de statistiske analysene ble kjørt. Det var ikke oppgitt om personen med bipolar I tidligere hadde vært psykotisk eller ei, mens de fire andre forsøkspersonene hadde skåret 0 på antall riktige homonymer i minst en av forsøksbetingelsene. Trolig ville ikke deres resterende svar være reliable, da de ikke hadde klart å oppfatte riktig stavelse i tilfeller der samme stimuli ble avspilt i begge ørene.

Statistiske analyser

”The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Inc, Chicago, IL; versjon 14.0) ble benyttet for statistiske analyser. Det ble benyttet t-tester på øreforskjeller (høyre-venstre øre) innad i de ulike gruppene (BDP, BD og K). Gruppeforskjeller ble undersøkt med kji-kvadratanalyser for kategorielle data, og variansanalyse (ANOVA) for kontinuerlige data.

Antall korrekte fonemer ble analysert ved variansanalyse (ANOVA) for repeterte målinger på bakgrunn av basic design: 3 grupper (bipolar m/psyk., bipolar u/psyk. og kontroller) x 2 ørepresentasjoner (høyre, venstre) x 3 oppmerksomhetsinstruksjoner (NL, FR, FL). Korrelasjonsanalyse (Pearson product-moment correlation) ble benyttet for å måle grad av samsvar mellom WCST og DL. Her ble en enhalet signifikanstest benyttet, ettersom det er grunnlag for å forvente positiv korrelasjon med høyre øre og negativ korrelasjon med venstre øre.

Sammenlikning av grupper

Demografiske og kliniske gjennomsnitt og sammenlikninger av de tre gruppene; bipolare med psykosehistorie (BDP, n = 23), bipolare uten psykosehistorie (BD, n = 19) og friske kontrollpersoner (K, n = 19), vises i tabell 1. Prosentvis var det noen flere menn i kontrollgruppen (53%) enn i de andre gruppene (48% og 37%), men denne forskjellen var ikke statistisk signifikant. Det var ingen signifikante forskjeller på de tre gruppene med hensyn på alder, lengde på utdanning, verbal IQ eller premorbid IQ.

Tabell 1. Demografiske data og kliniske karakteristika

Antall og %, gjennomsnitt, standardavvik, p-verdi og F-verdi eller χ^2 -verdi oppgis.

	BDP n = 23	BD n = 19	K n = 19	ANOVA/ Chi-Square analyse	
Demografi				F (1, 59) <i>l</i> χ^2 (2, N=61)	P
Ant. menn (%)	11 (48)	7 (37)	10 (53)	$\chi^2 = 1.0$.604
Alder/år	34.0 (11.1)	35.6 (11.6)	32.2 (8.7)	F = 0.5	.610
Utdanning/år	13.6 (2.7)	13.8 (2.0)	14.3 (2.0)	F = 0.6	.571
NART IQ	111.3 (5.8)	112.1 (5.3)	113.4 (3.7)	F = 0.9	.410
WASI FIQ	108.7 (11.7)	109.4 (10.1)	116.1 (8.0)	F = 3.2	.047
WASI VIQ	105.0 (12.5)	108.5 (10.8)	111.0 (10.3)	F = 1.5	.239
WASI PIQ	110.4 (13.2)	108.9 (12.2)	117.7 (8.0)	F = 3.3	.045
Dominant hånd					
Høyre/Venstre	20/3	16/3	18/1	$\chi^2 = 1.13$.570
Symptomskalaer					
PANSS total.	43.0 (8.3)	43.8 (8.9)	-	F = 0.1	.781
IDS-C	10.7 (7.7)	15.7 (10.1)	-	F = 3.1	.084
YMRS	3.0 (4.2)	2.8 (2.9)	-	F = 0.1	.884
Funksjonsnivå					
GAF Functioning	57.7 (15.9)	56.4 (9.2)	-	F = 0.1	.758
Sykdoms- beskrivelse					
Antall episoder					
<i>Depressive</i>	5.6 (7.2)	7.3 (12.7)	-	F = 0.3	.587
<i>Hypomane</i>	0.9 (2.3)	14 (32.2)	-	F = 3.8	.058
<i>Maniske</i>	1.9 (1.8)	1.1 (3.5)	-	F = 0.9	.349
<i>Psykotiske</i>	2.3 (2.3)	-	-	-	-
Hospitalisering	2.1 (2.7)	1.2 (1.7)	-	F = 1.6	.215
Suicidforsøk	0.2 (0.4)	1.4 (2.2)	-	F = 6.6	.014
Bipolar diagnose					
I/II	21/2	8/11	-	$\chi^2 = 11.8$	<.001

Det var en signifikant forskjell på utførings IQ (PIQ) hos de tre gruppene, der de bipolare gruppene gjorde det dårligere enn kontrollgruppen. Når det gjaldt full IQ (FIQ) ved testtidspunktet, var det en signifikant forskjell ved at kontrollgruppen skåret rundt 7 IQ-poeng over de to bipolare gruppene. Alle gruppene skåret høyere på full IQ enn gjennomsnittet av befolkningen.

Hånddominans er definert lik skrivehånd, og i den bipolare gruppen med psykosehistorie var det 20 som var høyrehendte og 3 som var venstrehendte. For gruppen av bipolare pasienter uten psykosehistorie var 16 personer høyrehendte, mens 3 var venstrehendte. For kontrollpersonene var disse tallene hhv. 18 og 1. Det var ikke signifikante forskjeller mellom de ulike gruppene når det gjaldt sammensetning av gruppene på dette området.

Gruppen av bipolare pasienter som ikke hadde noen tidligere psykosehistorie, hadde signifikant flere suicidforsøk bak seg enn gruppen av bipolare som hadde en psykosehistorie. Det var flest personer diagnostisert med bipolar I som hadde vært psykotiske (21 stk) i forhold til personer diagnostisert med bipolar II (2 stk). I gruppen av bipolare pasienter uten tidligere eller nåværende psykoser, var det omtrent like mange diagnostisert med bipolar I (8 stk) som bipolar II (11 stk). Pasienter med en psykosehistorie hadde i gjennomsnitt vært psykotiske mellom to og tre ganger.

Pasientenes tilstand ved testtidspunktet viste at det var en tendens til at de uten psykosehistorie skåret høyere på depresjonsskalaen, men denne forskjellen var ikke signifikant. Det var heller ingen statistisk signifikante forskjeller i gjennomsnittlige PANSS-skårer og på maniaskalaen for de to gruppene av bipolare pasienter. Funksjonsnivået til pasientene, målt med GAF-F, viste at det heller ikke her var noen signifikante forskjeller på pasientene i de ulike bipolare gruppene.

RESULTATER

WCST

Det viste seg at ikke alle forsøkspersonene som hadde gjennomført dikotisk lyttetest også hadde gjennomført WCST. Det var 20 stykker i den tidlige psykotiske bipolare gruppen som hadde gjennomført WCST, mot 17 i den nonpsykotiske gruppen og 12 friske kontroller. Av tabell 2 ser man at det ikke var noen signifikante forskjeller på hvor mange kategorier de ulike gruppene av forsøkspersoner klarte å gjennomføre på WCST. Det var heller ingen signifikante forskjeller på hvor mange perseverative responser, dvs. hvor mange ganger forsøkspersonen fortsatte å prøve løse oppgaven med samme gale strategi, hos de ulike gruppene.

Tabell 2. Resultater fra WCST

Tallene som vises er gjennomsnitt (M), standardavvik (SD), F-verdier og p-verdier, hos bipolare pasienter med en psykosehistorie (BDP), bipolare pasienter uten psykosehistorie (BD) og friske kontrollpersoner (K).

	BDP	BD	K	ANOVA	
	M(SD) n = 20	M(SD) n = 17	M(SD) n = 12	F (2, 46)	P
Kategorier	4.1 (1.1)	3.8 (1.5)	4.3 (1.1)	.554	.578
Persev. Resp.	6.7 (2.4)	7.5 (3.9)	6.8 (3.7)	.346	.710

Dikotisk lyttetest

Resultatene fra den dikotiske lyttetesten for bipolare pasienter med en psykosehistorie (BDP), bipolare pasienter uten psykosehistorie (BD) og friske kontrollpersoner (K) er vist i tabell 3, med gjennomsnittlig antall riktige fonemer rapportert fra de to ulike ørene. Man ser at det ikke var noen signifikante forskjeller mellom de ulike gruppene i antall riktige svar avgitt fra de ulike ørene under de ulike betingelsene.

Variansanalyse (tabell 4) viste en signifikant hovedeffekt av øre, $F(1,58) = 37.7$, $p < .001$, og Øre x Betingelse, $F(2,57) = 36.7$, $p < .001$. Effekten av øre kom av en totalt sett bedre rapportering av fonemer fra høyre øre sammenliknet med venstre øre. Videre var det som nevnt også en signifikant toveis Øre x Betingelse interaksjon, som viste en REA under betingelsene NF og FR, og en tendens til LEA under FL betingelsen. Variansanalysen viste

ingen effekt av gruppetilhørighet, dvs. hvilken gruppe av forsøkspersoner (BDP, BD eller K) de befant seg i, hadde ingen betydning for resultatene på den dikotiske lyttetesten.

Det ble tatt t-tester på øreforskjeller innen gruppene (BDP, BD, K), og de viste at alle gruppene var i stand til å oppnå REA (dvs. oppfatte signifikant flere fonemer på høyre øre i forhold til på venstre) under den frie betingelsen (NF) og under tvunget høyre betingelse (FR) (tabell 5). Under den siste betingelsen, tvunget venstre (FL), var det hos alle tre gruppene av forsøkspersoner en tallmessig forskjell som gikk i forventet retning, men ingen av forsøksgruppene klarte å oppnå en LEA, dvs. å få en statistisk signifikant forskjell i antall fonemer rapportert fra de to ørene.

Tabell 3. Resultater fra dikotisk lyttetest

Tallen viser gjennomsnittlig antall riktige fonemer (standardavvik), gjennomsnittlig differanse, F-verdier og p-verdier, hos bipolare pasienter med en psykosehistorie (BDP), bipolare pasienter uten psykosehistorie (BD) og friske kontrollpersoner (K).

	BDP	BD	K	ANOVA	
	M(SD) n = 23	M(SD) n = 19	M(SD) n = 19	F (2, 58)	P
DL Ikke tvungen (NF)					
Høyre øre	15.4 (4.1)	14.2 (4.1)	15.1 (4.1)	.470	.627
Venstre øre	10.5 (3.0)	10.5 (4.5)	10.7 (4.1)	.025	.975
Differanse	4.9 (6.7)	3.7 (7.7)	4.4 (7.9)	.146	.864
DL Tvungen høyre (FR)					
Høyre øre	17.9 (4.6)	19.2 (4.4)	18.5 (4.1)	.462	.632
Venstre øre	7.4 (3.3)	6.2 (2.7)	7.7 (3.2)	1.398	.255
Differanse	10.5 (7.8)	13.0 (6.9)	10.8 (6.9)	.749	.477
DL Tvungen venstre (FL)					
Høyre øre	12.3 (4.7)	12.2 (5.8)	12.1 (6.2)	.008	.992
Venstre øre	13.0 (4.4)	13.8 (6.5)	14.2 (6.6)	.244	.784
Differanse	- .7 (8.8)	-1.6 (12.1)	-2.1 (12.6)	.088	.916

Tabell 4. Multivariat variansanalyse for betingelse, øre og gruppe interaksjoner.

	F	Df	P
Betingelse (NF/FR/FL)	0.4	2,57	.676
Øre (H/V)	37.7	1,58	<.001
Gruppe (BDP/BD/K)	0.8	2,58	.435
Øre x Betingelse	36.7	2,57	<.001
Betingelse x Gruppe	1.0	4,114	.418
Øre x Gruppe	0.1	2,58	.936
Betingelse x Øre x Gruppe	0.9	4,114	.470

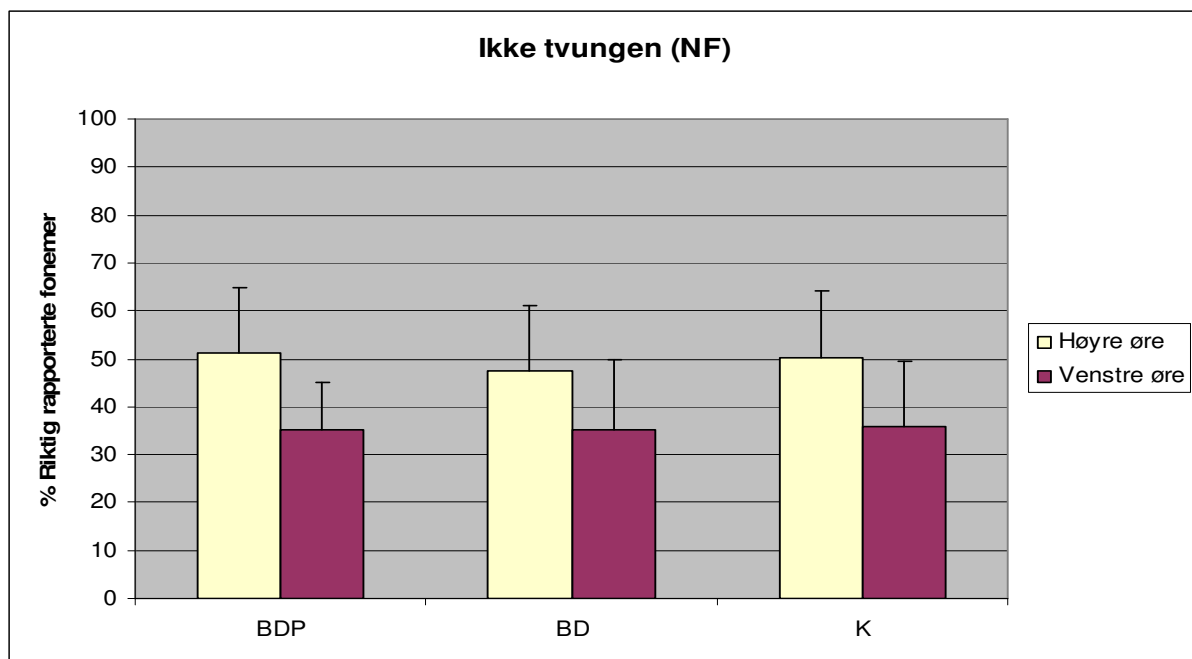
Tabell 4 viser at det ikke var noen signifikant gruppeforskjell eller interaksjoner der grupper inngår.

Tabell 5. Resultat fra t-test (differansen mellom høyre og venstre øre på dikotisk lyttetest). Tallen viser gjennomsnittlig differanse (M), standardavvik (SD), t-verdier, frihetsgrader (Df) og p-verdier, hos bipolare pasienter med en psykosehistorie (BDP), bipolare pasienter uten psykosehistorie (BD) og friske kontrollpersoner (K)

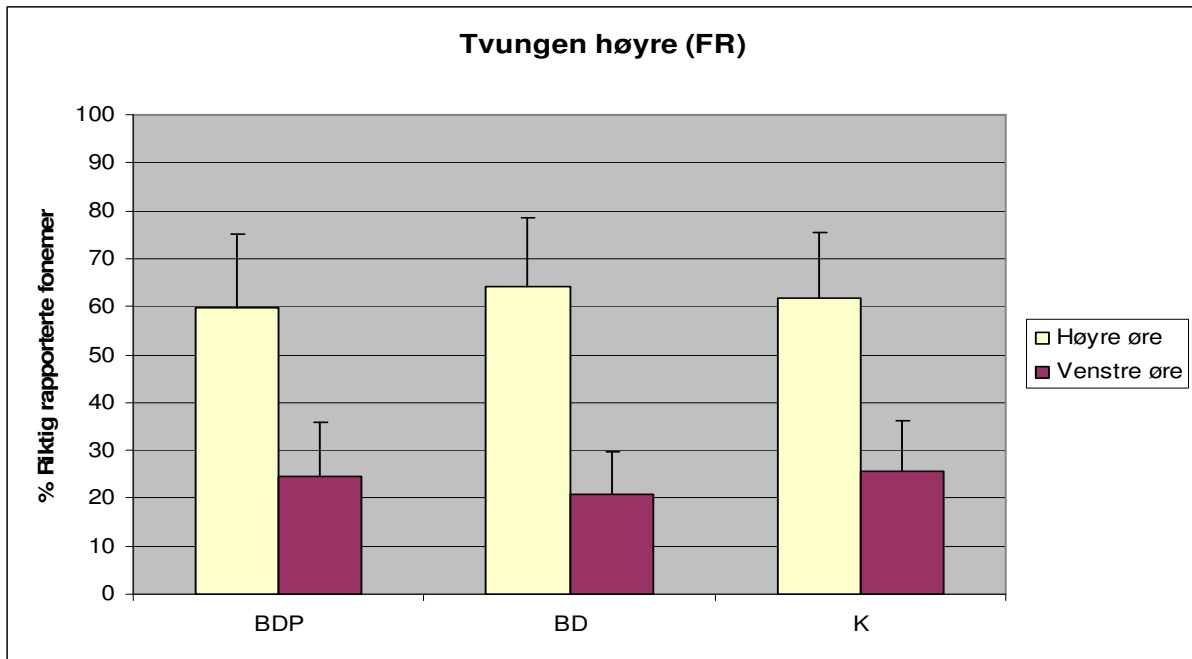
	Differanse (høyre-venstre) M (SD)	T	df	P
BDP (n = 23)				
NF	4.9 (6.7)	3.5	22	.002
FR	10.5 (7.8)	6.5	22	.001
FL	-.70 (8.8)	-.38	22	.707
BD (n = 19)				
NF	3.7 (7.7)	2.1	18	.05
FR	13.0 (6.9)	8.2	18	.001
FL	-1.6 (12.1)	-.59	18	.565
K (n = 19)				
NF	4.4 (7.9)	2.4	18	.027
FR	10.8 (6.9)	6.9	18	.001
FL	-2.1 (12.6)	-.73	18	.475

Prosentandelen av gjennomsnittlig antall riktige rapporterte fonemer er vist i figurene 1, 2 og 3. Av figurene ser man at alle gruppene av forsøkspersoner rapporterte om flest fonemer fra høyre øre i den frie (NF) betingelsen og når de hadde fått eksplisitt beskjed om å rapportere om stimuli i høyre øre (FR). Forsøkspersoner i alle tre gruppene hadde dermed en evne til å rette oppmerksomheten mot det høyre øret, og klarte å oppnå REA både når de fritt kunne velge hvilket øre de ville rapportere fra (fig. 1), og når de hadde fått eksplisitt beskjed om å rapportere om fonemer i høyre øre (fig. 2).

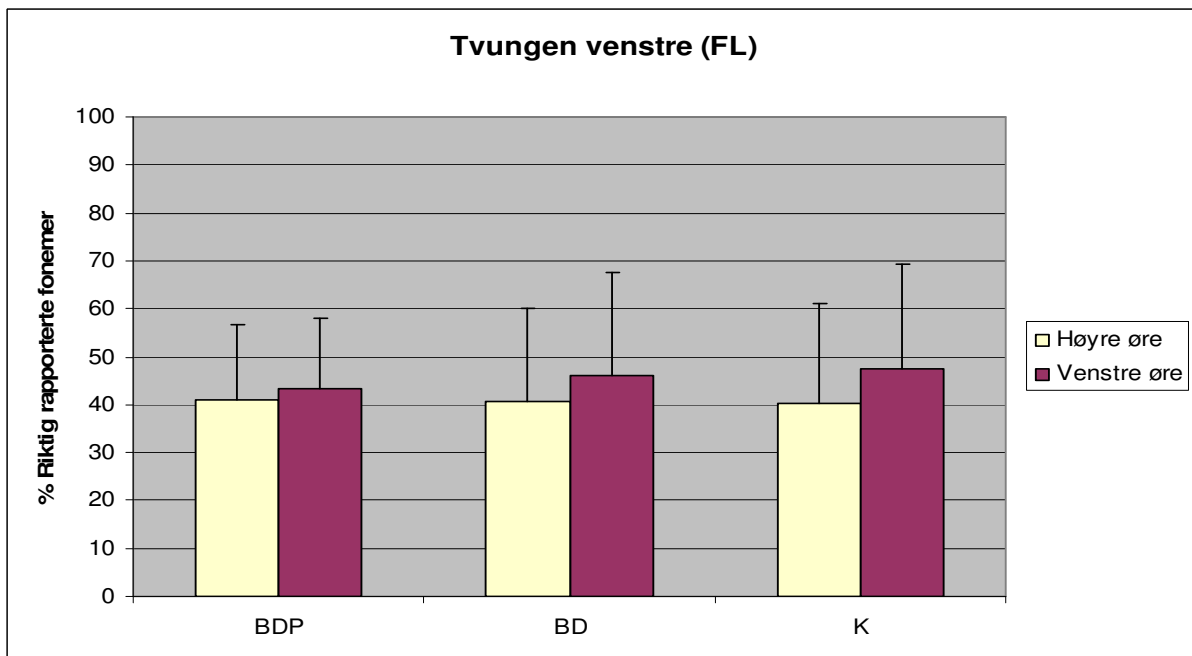
Under den siste forsøksbetingelsen (FL), der forsøkspersonene skulle rapportere om fonemer de hørte i venstre øret, hadde derimot alle gruppene av forsøkspersoner en tendens til å rapportere flere fonemer fra venstre øre enn fra høyre, men denne tendensen var ikke statistisk signifikant (tabell 5, fig. 3). Ingen av gruppene hadde dermed oppnådd en tydelig LEA-effekt.



Figur 1. Prosentandel og standardavvik av riktig respons på dikotisk lyttetest under fri betingelse (NF) hos grupper av personer med bipolar lidelse med psykosehistorie (BDP, n = 23), uten psykosehistorie (BD, n = 19) og friske kontroll (K, n = 19).



Figur 2. Prosentandel og standardavvik av riktig respons på dikotisk lyttetest under tvungen høyre (FR) forsøksbetingelse hos grupper av personer med bipolar lidelse med psykosehistorie (BDP, n = 23), uten psykosehistorie (BD, n = 19) og friske kontroller (K, n = 19).



Figur 3. Prosentandel og standardavvik av riktig respons på dikotisk lyttetest under tvungen venstre (FL) forsøksbetingelse hos grupper av personer med bipolar lidelse med psykosehistorie (BDP, n = 23), uten psykosehistorie (BD, n = 19) og friske kontroller (K, n = 19).

Korrelasjonsanalyse

Resultatene fra korrelasjonsanalysen som ble foretatt på WCST og DL er vist i tabell 6. Da det som nevnt var færre personer som hadde gjennomført WCST, ble antall personer her redusert til totalt 49 personer i forhold til de tidligere resultatene for DL. Disse fordelte seg i de ulike gruppene på følgende måte: 20 bipolare pasienter med tidligere psykosehistorie, 17 bipolare pasienter uten psykosehistorie og 12 kontrollpersoner.

Av tabell 6 ser man at de høyeste korrelasjonskoeffisientene er på $r = 0.27$ og $r = -0.24$, noe som indikerer en liten til middels korrelasjon mellom perseverative responser og forsøksbetingelsen FL (tvungen venstre) på DL. Det betyr at perseverative responser på WCST korrelerer 0.27 og -0.24 med svar fra hhv. høyre og venstre øre på FL-betingelsen på dikotisk lyttetest. Det ser dermed ut til at WCST måler noe av det samme som DL under den mest krevende dikotiske betingelsen (FL), men ikke fullstendig.

Tabell 6. Korrelasjonsanalyse for å måle samsvar mellom DL og WCST.

Tallene er korrelasjoner mellom WCST (kategorier og perseverative responser) og dikotisk lyttetest (gjennomsnittlig antall riktige skårer under FL-betingelsen) hos alle forsøkspersonene som hadde gjennomført både dikotisk lyttetest OG WCST, dvs. totalt 49 personer (BDP, $n = 20$; BD, $n = 17$; K, $n = 12$).

Betingelse (DL)		Kategorier (WCST)		Perseverative responser (WCST)	
		r	p	r	p
FL	Høyre øre	-0.04	0.77	0.27	0.031
	Venstre øre	0.00	0.98	-0.24	0.050

FL = tvungen venstre betingelse.

Tilleggsanalyser

På bakgrunn av de ikke signifikante funnene i denne studien, ble det gjort en oppfølgingsanalyse. Stadig flere ser på en del av de psykiske lidelsene som på et kontinuum; dvs. at man har kontinuitet og en gradering av sykdomsalvorlighet. Når det gjelder bipolar lidelse, graderes bipolar lidelse uten psykose i den ene enden av skalaen, mens bipolar lidelse med psykose graderes i den andre enden. Da bipolar I lidelse også regnes som en alvorligere psykisk lidelse enn bipolar II lidelse, er det interessant å sammenlikne ekstremgruppene, det

vil si de tidligere psykotiske bipolar I pasientene med de nonpsykotiske bipolar II pasientene, for å se om de utviser ulike kognitive svekkelser i forhold til hverandre.

Gruppene av forsøkspersoner bestod da av de 18 pasientene som tidligere hadde vært psykotiske og som hadde en bipolar I lidelse (BDP I), de 11 pasientene som var diagnostisert med bipolar II og som aldri hadde vært psykotiske (BD II), samt 12 friske kontrollpersonene (K). Av tabell 7 ser man at det heller ikke her var signifikante forskjeller på antall kategorier eller perseverative responser på WCST hos de ulike gruppene av forsøkspersoner.

Tabell 7. Resultater fra WCST

Tallene viser gjennomsnitt (M), standardavvik (SD), F-verdier og p-verdier for bipolar I med tidligere psykosehistorie (BDP I), bipolar II uten psykosehistorie (BD II) og kontroller (K).

	BDP I	BD II	K	ANOVA	
	M(SD) n = 18	M(SD) n = 11	M(SD) n = 12	F (2, 38)	P
Kategorier	4.0 (1.2)	3.7 (1.7)	4.3 (1.1)	.462	.633
Persev. resp.	6.8 (2.4)	7.2 (3.9)	6.8 (3.7)	.046	.955

Når det gjaldt dikotisk lyttetest, var den gjennomført av 21 bipolar I pasienter med en psykosehistorie, 11 bipolar II pasienter uten noen psykosehistorie og 19 kontroller. Av tabell 8 ser man at det ikke var signifikante forskjeller på gjennomsnittlig antall fonemer de ulike gruppene av forsøkspersoner klarte under de ulike forsøksbetingelsene på DL. Antall forsøkspersoner i tabell 8 er større enn antall forsøkspersoner i tabell 7. Dette er som nevnt fordi ikke alle forsøkspersonene som gjennomførte DL også gjennomførte WCST. Ved å sammenlikne tabell 8 med tabell 3, ser man at det å kun inkludere bipolar I pasienter i den kliniske gruppen med en psykosehistorie, og bipolar II pasienter i gruppen som aldri har vært psykotiske, ikke gir noe særlig utslag på differansene i de ulike gruppene. Hvis dette hadde hatt forventet effekt, ville differansene ha økt under tilleggsanalysen, dvs. i tabell 8. Alle gruppene klarte også denne gangen å oppnå REA under NF og FR, og alle hadde en tendens til LEA under FL.

Tabell 8. Resultater fra dikotisk lyttetest

Tallen viser gjennomsnittlig antall riktige fonemer (M), standardavvik (SD), gjennomsnittlig differanse, F-verdier og p-verdier for bipolar I med tidligere psykosehistorie (BDP I), bipolar II uten psykosehistorie (BD II) og kontroller (K).

	BDP I M(SD) n = 21	BD II M(SD) n = 11	K M(SD) n = 19	ANOVA F (2, 48) P	
DL Ikke tvungen (NF)					
Høyre øre	15.1 (4.1)	13.7 (3.7)	15.1 (4.1)	.504	.607
Venstre øre	10.5 (3.0)	11.3 (4.5)	10.7 (4.1)	.125	.883
Differanse	4.6 (6.6)	2.4 (7.6)	4.4 (7.9)	.323	.726
DL Tvungen høyre (FR)					
Høyre øre	17.7 (4.6)	19.0 (4.6)	18.5 (4.1)	.375	.689
Venstre øre	7.6 (3.3)	6.0 (2.6)	7.7 (3.2)	1.226	.303
Differanse	10.1 (7.9)	13.0 (7.1)	10.8 (6.9)	.592	.557
DL Tvungen venstre (FL)					
Høyre øre	12.5 (4.8)	11.4 (6.6)	12.1 (6.2)	.135	.874
Venstre øre	12.7 (4.5)	14.6 (7.9)	14.2 (6.6)	.475	.625
Differanse	-.2 (8.8)	-3.2 (14.4)	-2.1 (12.6)	.287	.752

DISKUSJON

Eksekutive funksjoner og oppmerksomhet

Formålet med denne studien var å se om personer som hadde fått diagnosen bipolar lidelse (I eller II) og som i tillegg hadde en psykosehistorie, hadde større kognitive svekkelser i form av redusert oppmerksomhet og eksekutiv fungering enn bipolare pasienter som aldri hadde vært psykotiske.

Eksekutiv funksjon ble undersøkt med WCST, og det ble registrert hvor mange kategorier forsøkspersonene klarte å fullføre, og i hvilken grad de utførte perseverative responser. Det var også av interesse å se om en eventuell kognitiv svikt fanget opp av den anerkjente testen WCST også ble registrert av en dikotisk lyttetest. En av forsøksbetingelsene under dikotisk lyttetest (FL) ble brukt som mål på eksekutiv fungering. Hvis bipolare pasienter med en psykosehistorie hadde svekket eksekutiv funksjon, skulle man forvente at de hadde større problemer med å oppnå LEA (oppfatte flest riktige fonemer med venstre øre)

under FL-betingelsen, dvs. når de hadde fått eksplisitt beskjed om å kun rapportere om stavelser fra venstre øre.

Det var ingen signifikante forskjeller på antall kategorier og perseverative responser på WCST hos gruppen av bipolare pasienter med psykosehistorie i forhold til de bipolare pasientene uten psykosehistorie og de friske kontrollene (tabell 2).

Når det gjaldt den dikotiske lyttetesten og måling av eksekutiv fungering, ser man av figur 3 og tabell 5 at de bipolare pasientene med psykosehistorie hadde en antydning til å slite litt mer i forsøket på å oppnå LEA enn de friske kontrollpersonene og de bipolare pasientene uten psykosehistorie, men dette funnet var ikke signifikant. I tillegg var det hos alle gruppene av forsøkspersoner under FL-betingelsen en tallmessig forskjell på antall riktige stavelser som gikk i forventet retning, dvs. alle gruppene klarte noen flere riktige stavelser som ble presentert i venstre øret i forhold til i høyre, men denne forskjellen var ikke statistisk signifikant. Det var dermed negative funn når det gjaldt svekket eksekutiv funksjon hos bipolare pasienter med psykosehistorie i forhold til de som tidligere aldri hadde vært psykotiske, både ved bruk av WCST og dikotisk lyttetest.

Oppmerksomhet ble målt med en dikotisk lyttetest, og det ble undersøkt hvorvidt og i hvilken grad forsøkspersonene var i stand til å rette oppmerksomheten mot lydstimuli i det øret de fikk beskjed om; dvs. om de klarte å oppfatte riktig stavelse eller fonem. Ifølge Hugdahl og medarbeidere (2009) vil både den stimulusdrevne og den instruksjonsdrevne informasjonsprosesseringen favorisere en høyre øre respons eller REA (flesteplert riktige svar på stimuli fra høyre øre) under en betingelse der forsøkspersonen har fått eksplisitt beskjed om å rette oppmerksomheten til høyre øre (FR). Hvis bipolare pasienter med en tidligere psykosehistorie hadde problemer med oppmerksomhet, skulle man forventet at de hadde problemer med å oppnå øket REA under FR-betingelsen. Ut fra figur 1, figur 2 og tabell 4 ser man at det ikke var noen signifikante forskjeller på evnen til å oppnå REA hos den bipolare gruppen med psykosehistorie i forhold til den bipolare gruppen som aldri hadde vært psykotisk, verken under NF- eller FR-betingelsen. Det ble heller ikke funnet signifikante svekkelser i oppmerksomhet hos noen av de bipolare gruppene i forhold til kontrollene eller ulik språklateralisering; av tabell 5 kan man se at alle gruppene av forsøkspersoner var i stand til å oppnå REA under de to betingelsene FR og NF.

Det at man i denne hovedoppgaven ikke fikk signifikante forskjeller i oppmerksomhet og eksekutiv fungering hos de tre gruppene av forsøkspersoner, står i motsetning til en del tidligere forskning. I mange andre studier (Simonsen et al., 2009; Szoke et al., 2008; Daban et al., 2006; Quraishi og Frangou, 2002) har man funnet kognitiv svikt i form av

hukommelsesproblemer, oppmerksomhetsvikt og eksekutiv funksjon hos personer diagnostisert med bipolar lidelse, og det kan være flere årsaker til at man her ikke fant kognitive svekkelser hos de tidligere psykotiske bipolare pasientene.

Utvalgsstørrelse

Antall forsøkspersoner som er med i studien kan være av betydning for de manglende positive funn mht. kognitive svekkelser i denne hovedoppgaven. De tre ulike gruppene av forsøkspersoner; bipolare pasienter med psykosehistorie, bipolare pasienter uten psykosehistorie og friske kontroller, bestod av henholdsvis 23, 19 og 19 personer når det gjaldt antall som gjennomførte DL. Antall forsøkspersoner som gjennomførte WCST var enda mindre; hhv. 20, 17 og 12. Dette er et lite antall personer, og det skal da relativt store kognitive forskjeller til for at man oppdager en eventuell effekt. Ved å inkludere et større antall forsøkspersoner i studien, øker sannsynligheten for at relativt små kognitive forskjeller vil kunne oppdages.

Representativitet

Ut fra full IQ skårene (WASI FIQ) til de tre ulike gruppene av forsøkspersoner, kan man undre seg over om de er representative for hhv. bipolare pasienter og friske kontroller. På gruppenivå skårer alle over 100, noe som viser at de intelligensmessig ligger noe over gjennomsnittet av befolkningen.

I tillegg kan det se ut til at kontrollgruppen er spesiell, da de gjør det dårligere enn forventet på DL. I denne studien oppnådde de friske kontrollene bare en differanse på 2 fonemer (venstre øre-høyre øre) under FL-betingelsen, en minimal forskjell i forhold til de bipolare uten psykosehistorie (differanse 1.6) og de bipolare med psykosehistorie (differanse 0.7). I andre studier har man funnet større differanser under FL-betingelsen hos kontrollpersonene; Reinvang og medarbeidere (1994) fant eksempelvis at friske kontrollpersoner klarte å rapportere 8 flere riktige fonemer fra venstre øre i forhold til fra høyre øre under FL-betingelsen. Man kan dermed ikke se bort fra at kontrollgruppen i denne studien er en skjevselektert gruppe som gjør det dårligere på DL enn et annet (sant) utvalg av referansegruppen friske forsøkspersoner.

Psykhosehistorie

Ulike psykosedimensjoner kan også ligge til grunn for mangel på positive funn: en psykhosehistorie er ikke nødvendigvis lik en annen psykhosehistorie.

For å defineres som tidligere psykotiske, måtte forsøkspersonene ha oppfylt noen av de psykotiske symptomene i SCID-I. Disse inkluderer ulike typer vrangforestillinger, hallusinasjoner (eks. auditive/visuelle), kataton atferd, grovt disorganisert atferd, grovt upassende affekt, usammenhengende tale, og negative symptomer som viljesvakhet, affektavflatning og språkfattigdom.

Det at noen av forsøkspersonene defineres å ha hatt en eller flere tidligere psykoser, betyr ikke at de har hatt samme grad av svekkelse som andre tidligere psykotiske pasienter. Noen kan som nevnt ha hatt hallusinasjoner, andre vrangforestillinger eller storhetsidéer. Det kan dermed være store forskjell på psykosene, bl.a. om de utviste positive eller negative symptomer, og man kan ikke utelukke at dette kan gjenspeile eller medføre ulike kognitive svekkelser hos de ulike individene. Personene i psykhosegruppen har sannsynligvis møtt ulike utfordringer, og ikke nødvendigvis erfart samme grad av kognitive svekkelser. Ifølge Hugdahl og medarbeidere (2003) kan eksempelvis en svikt i eksekutiv kontroll av hørselsdomenet være en årsak til den forstyrrede persepsjonen man ser ved lidelser inne psykhosespekteret, men kan hende gjelder dette i størst grad ved hørselshallusinasjoner, og følgelig vil disse pasientene kunne utvise andre kognitive svekkelser enn pasienter som har hatt andre psykotiske symptomer.

De bipolare pasientene har også hatt ulik frekvens og varighet av psykotiske episoder, og dermed ulik alvorlighetsgrad av psykoselidelsen. Man kan ikke utelukke at dette kan medvirke til at pasientene utvikler ulike kognitive svekkelser. Simonsen og medarbeidere (2009) fant i sin studie en sammenheng mellom nevrokognisjon hos den bipolare gruppen og antall psykotiske episoder og innleggelser, som begge er relatert til nettopp alvorlighetsgrad av psykhosehistorien.

Ved bipolar I lidelse kan i tillegg psykosene forekomme enten i maniske eller depressive faser, mens det ved bipolar II lidelse kun forekommer ved depresjon (Simonsen et al., 2009). Disse psykosene kan dermed være kvalitativt forskjellige hos pasienter med bipolar I og bipolar II lidelse, og man kan ikke utelukke at de ulike psykosene fører til ulike kognitive svekkelser.

Gruppesammensetning

Det var flere personer diagnostisert med bipolar I lidelse (21 stk) enn bipolar II lidelse (2 stk) i gruppen med psykosehistorie. På samme tid var også noen flere personer diagnostisert med bipolar II (11 stk) enn bipolar I (8 stk) i den bipolare, nonpsykotiske gruppen. Hvis det er diagnosen, dvs. bipolar I lidelse, som gir det vesentligste bidraget til de kognitive svekkelsene, og ikke psykosen, kan det være av betydning at så mange som 8 av 19 personer i den nonpsykotiske gruppen er diagnostisert med bipolar I lidelse. Det vil i såfall medvirke til at den nonpsykotiske gruppen gjør det dårligere enn hvis gruppen kun besto av pasienter diagnostisert med bipolar II lidelse. Dette vil da kunne tale for at man, når det gjelder kartlegging av kognitive vansker, ikke bør dele de bipolare pasientene inn etter om de har vært psykotiske eller ei, men etter hvilken diagnose de har.

For å undersøke dette i det aktuelle utvalget, ble det foretatt en oppfølgingsanalyse der den bipolare gruppen med psykosehistorie kun inkluderte pasienter diagnostisert med bipolar I lidelse (BDP I), mens den bipolare gruppen som aldri hadde hatt noen psykotiske episoder bare bestod av bipolar II pasienter (BD II). Av tabell 7 og 8 kan man se at det ikke ble funnet signifikante kognitive svekkelser hos noen av de bipolare gruppene i forhold til kontrollpersonene, hverken med WCST eller DL.

Simonsen og medarbeidere (2009) utførte imidlertid en studie der de var interessert i hva en forhistorie med psykose hadde å si for nevrokognitiv fungering hos personer med diagnosene bipolar lidelse (n = 136), schizoaftektiv lidelse (n = 27) og schizofreni (n = 102). De bipolare pasientene ble ikke kategorisert etter om de hadde bipolar I eller II, men om de hadde en forhistorie med psykose(r) (n = 75) eller ikke (n = 61). Det ble foretatt nevrokognitive målinger som gikk på verbal læring og hukommelse, prosesseringshastighet, arbeidshukommelse, verbal flyt (fluency) og interferenskontroll. De fant at de tre gruppene med psykosehistorie (schizofreni, schizoaftektiv lidelse, bipolar lidelse) gjorde det signifikant dårligere enn de friske kontrollpersonene (n = 280) på de fleste testene, mens den bipolare gruppen som aldri hadde vært psykotisk ikke gjorde det noe dårligere enn kontrollgruppen, bortsett fra på prosesseringshastighet. De tre gruppene med psykosehistorie skilte seg ikke fra hverandre på noen subskårer bortsett fra på en test av verbal læring/hukommelse og prosesseringshastighet, der den schizofrene gruppen gjorde det dårligere enn den bipolare gruppen. Når det gjaldt de bipolare gruppene gjorde den psykotiske gruppen det dårligere enn den nonpsykotiske gruppen på deltester av verbal læring og hukommelse, i tillegg til på verbal flyt. Simonsen og medarbeidere (2009) fant i sin studie signifikante, kognitive svekkelser hos i gjennomsnitt 1/4 av de bipolare pasientene med psykosehistorie, mens det bare ble funnet

hos 1/10 av de bipolare pasientene som aldri hadde vært psykotiske. Det viste seg at en tidligere psykosehistorie forklarte mer av den nevrokognitive variansen i de bipolare gruppene enn diagnose.

I den nevnte studien (Simonsen et al., 2009) ble det imidlertid benyttet et mer sammensatt batteri, som fanget opp svekkelser i kognitive domener som vår studie ikke undersøkte. Man kan dermed ikke utelukke at man med et mer sammensatt testbatteri, hadde kunnet finne noen kognitive svekkelser i denne hovedoppgaven.

Funksjonsnivå

Det var ingen signifikante forskjeller i GAF-skåren hos de to bipolare gruppene, dvs. de som tidligere hadde vært psykotiske og de som aldri hadde vært det. Dette tyder på at de to gruppene er nokså likt fungerende, og størrelsen på GAF-skåren tyder også på at alle de bipolare pasientene er nokså velfungerende. Begge de bipolare gruppene har en gjennomsnittlig GAF-skåre på rett under 60, og i skåringsveiledningen til GAF beskrives personer med en GAF-skåre fra 51-60 å ha moderate vansker i sosial, yrkesmessig eller skolemessig fungering (Brathetland et al., 1999).

Det var heller ingen signifikante forskjeller på de tre gruppene med hensyn på premorbid IQ eller verbal IQ ved testtidspunktet. Kontrollgruppen gjorde det imidlertid signifikant bedre enn de bipolare pasientene når det gjaldt utførings IQ (PIQ) og full skala IQ (FIQ). Hvis man bruker disse IQ-skårene som et globalt mål på kognitiv kapasitet, så ser man at de bipolare pasientene, både med og uten psykoser, er lett kognitivt svekket i forhold til kontrollene, og man kan undre seg hvordan denne forskjellen ville sett ut hos en svakere bipolar gruppe. Det var ingen signifikante forskjeller i antall depressive episoder de ulike bipolare gruppene hadde hatt, og på gruppenivå var det ingen signifikante forskjeller i antall innleggelser.

De bipolare pasientene uten psykosehistorie hadde signifikant flere suicidforsøk bak seg på gruppenivå. Ved en nærmere gjennomgang av de som hadde suicidforsøk bak seg, viste det seg at fire av pasientene med en tidligere psykosehistorie hadde prøvd å ta livet sitt en gang. Av de bipolare pasientene som aldri hadde vært psykotiske var det åtte som hadde forsøkt å ta livet sitt minst en gang. Tre av dem hadde forsøkt en gang, en hadde forsøkt to ganger, tre hadde prøvd fire ganger og en hadde forsøkt åtte ganger. Av de totalt 12 personene som hadde prøvd å ta sitt eget liv, var halvparten diagnostisert med bipolar I og halvparten med bipolar II lidelse.

Man måtte skåre minst 15 på tvunget gjenkjenning på CVLT for å være forsøksperson i denne studien. Dette ble gjort for at man i størst mulig grad skulle få valide resultater, men samtidig utelukker dette de dårligst fungerende bipolare pasientene, som kan ha vært tidligere psykotiske pasienter.

Det kan dermed være at det faktisk ikke *er* så store forskjeller på funksjonsnivå og de kognitive evnene oppmerksomhet og eksekutive funksjoner hos gruppene i denne studien.

Ulike diagnoser/ kvalitativt forskjellige lidelser?

Det er en pågående debatt om bipolar I og bipolar II er to lidelser på det samme kontinuum eller om det er to kategorielt, kvalitativt forskjellige lidelser. Studier har vist at de med bipolar II lidelse oftere har depressive episoder og kortere perioder med hevet stemningsleie, og disse skiftene i stemningsleiet er også hyppigere. Dette kan tyde på at bipolar II er en lidelse med en mer depressiv klinisk profil, og at det ikke bare er en mild variant av bipolar I lidelse (Simonsen et al., 2008).

Man diskuterer også om psykotiske affektive lidelser og schizofreni er separate og kvalitativt forskjellige lidelser, eller om de opptrer på et psykosekontinuum og er mer kvantitativt forskjellige (Allardyce et al., 2007), der schizofreni har mer psykotiske symptomer og et mer alvorlig sykdomsbilde enn bipolar lidelse med psykotisk symptomer. Kognitive svekkelser er rapportert og beskrevet ved både schizofreni og psykotiske stemningslidelser, og det er foreslått at dette reflektere en underliggende nevrobiologisk dysfunksjon ved disse lidelsene. Det har nå blitt mer vanlig å plassere schizofreni og affektive lidelser langs et kontinuum, der man har prototypiske schizofrene tilstander i det ene ytterpunktet, prototypiske affektive lidelser i det andre ytterpunktet, og overlappende tilstander med fremtredende psykotiske og affektive komponenter i midten (Craddock & Owen, 2005). De sistnevnte tilstander beskrives som nevnt ofte som schizoaffektive, men de kan være vanskelige å skille fra affektive lidelser med psykotiske symptomer.

Eksempelvis fant Smith og medarbeidere (2009) at mennesker med schizofreni og mennesker med psykotiske stemningslidelser hadde liknende grad av svekkelser mht. nevrokognitive funksjoner og psykopatologi. De konkluderte med at dette kunne tyde på at schizofreni (SZ) og psykotiske affektive lidelser som schizoaffektive (SA) lidelser og bipolare lidelser med psykotiske symptomer (BDP), ligger på et nevrobiologisk kontinuum, der BDP er i den ene enden og SZ er i den andre, og med SA i midten (Smith et al., 2008); man har dermed et spekter av psykoselidelser.

Glahn og medarbeidere (2006) sammenliknet arbeidshukommelse hos grupper av personer med schizofreni (SZ), schizoaffektiv lidelse (SA), bipolar lidelse med psykotiske episoder (BDP), bipolar lidelse uten psykotiske episoder (BD) og friske kontrollpersoner. De fant ingen signifikante forskjeller i utførelsen av oppgavene hos SA og BDP, og heller ikke hos SA og SZ. Denne mangelen på signifikante forskjeller mellom schizoaffektive lidelser, schizofreni og bipolare lidelser med psykotiske episoder kan være forårsaket av en psykoseeffekt.

Kanskje kan man ikke uten videre dele de bipolare pasientene inn etter om de har hatt psykoser eller ei når det gjelder kartlegging av kognitive svekkelser som oppmerksomhet og eksekutive funksjoner. Ifølge Simonsen og medarbeidere (2008) er det mulig at man har ulike kognitive profiler ved de ulike bipolare lidelsene, der den kognitive profilen til pasienter med bipolar I lidelse er mer lik profilen til personer med schizofreni, mens den kognitive profilen til pasienter med bipolar II lidelse er mer lik den til personer med unipolare depressive lidelser. Dette kan gi støtte til et kategorielt syn på bipolar I og bipolar II, dvs. at de er to kvalitativt forskjellige lidelser med underliggende nevrobiologiske forskjeller, og ikke to undergrupper av samme bipolare lidelse.

Hørsel

Forsøkspersonenes hørsel ble ikke testet før de gjennomførte den dikotiske lyttetesten. Hvis man ikke hører like godt på begge ørene, kan dette få implikasjoner for testresultatene. Hører man dårligere på eksempelvis det venstre øret, er det opplagt at man lettere og i større grad vil rapportere om stavelser som avspilles til høyre øret, og man vil vanskeligere kunne oppnå LEA.

Lateralisering

Ved gjennomføringen av den dikotiske lyttetesten, antar man at de tre instruksjonsprosedyrene igangsetter tre ulike kognitive prosesser eller ulike grader av prosesser; en lateralisert perseptuell prosess (NF), en oppmerksomhetsprosess (FR) og en eksekutiv, kognitiv kontroll prosess (FL). Man tenker seg også at de tre instruksjonsbetingelsene øker kognisjonsbehovet og -belastningen, fra NF, FR til FL, ved at de ulike hjerneområder på hhv. venstre og høyre side involveres. Lateralisering av språkfunksjonen angis å korrelere godt med hvilket øre man lettest oppfatter lyder med under en DL (Hugdahl et al., 2009). Studien til Alho og medarbeidere (2007) tyder på at man nettopp har en slik lateralisering under de ulike forsøksbetingelsene/instruksjonene. De

undersøkte 15 friske forsøkspersoner med magnetoencefalografi samtidig som de skulle gjennomføre en dikotisk lyttetest. De fant øket aktivitet i hørselscortex i venstre hemisfære under den frie betingelsen (NF) og under FR- betingelsen, mens det under FL-betingelsen ble funnet høyest aktivitet i høyre hørselscortex (Alho et al., 2007).

Ifølge Brodal (2003) ble det tidligere antatt at dominansen eller lateraliseringsfor språk og hånd alltid fulgtes; dvs. at det hos høyrehendte var venstre hemisfære som var ansvarlig for språkfunksjonen, mens det hos venstrehendte var høyre hemisfære som hadde denne oppgaven. Eldre undersøkelser viste imidlertid at venstre hemisfære var dominant for språk hos rundt 95 % av befolkningen, og 70-80 % av venstrehendte ble funnet å ha venstresidig språkdominans. Nyere undersøkelser med blodstrømsmålinger bekrefter de eldre funnene. Eksempelvis fant en fMR-undersøkelse at 96 % av de høyrehendte forsøkspersonene hadde dominerende venstresidig aktivering ved en språkttest, 4 % hadde bilateral aktivering og ingen hadde størst aktivering av høyre hemisfære. Av de venstrehendte forsøkspersonene var det derimot 76 % som hadde venstresidig aktivering under språktesten, 14 % hadde bilateral aktivering og 10 % hadde høyresidig aktivering. Dette tyder på at bare rundt 10 % av venstrehendte har høyresidig språkdominans (Brodal, 2003).

Selv om det ser ut som de fleste venstrehendte har språkfunksjonen lokalisert i venstre hemisfære, kan man ikke se bort fra at de venstrehendte forsøkspersonene som inngikk i denne studien/hovedoppgaven, faktisk har språkfunksjonen lateralisert i høyre hemisfære. Hvis så er tilfelle, vil dette få implikasjoner for testresultatene. Under den frie forsøksbetingelsen (NF) på DL, som måler språklateralisering (Hugdahl et al., 2009), vil disse forsøkspersonene ikke oppnå en REA men en LEA, og følgelig vil disse personene ha mer problemer med å oppnå en REA under FR enn de vil ha med å oppnå LEA under FL. For dem vil det altså være en annen forsøksbetingelse (FR) som måler eksekutiv kontroll og oppmerksomhet (FL) i forholdt til hos forsøkspersoner som har språkområdet lokalisert i venstre hemisfære. Hvis så er tilfelle for de venstrehendte forsøkspersonene i denne studien, kan det forklare mangelen på forskjeller mellom gruppene.

Medikamenter

Ingen av de bipolare pasientene var nylig blitt syke; de er en blanding av personer diagnostisert med bipolar lidelse, der noen har hatt lidelsen lenger enn andre. De fleste hadde hatt lidelsen i flere år, og fikk medikamentell behandling. Dette kan også ha påvirket den kognitive fungeringen. Noen studier viser at typiske og atypiske antipsykotiske medikamenter bedrer den kognitive fungering (Keefe et al., 2007; Mishara og Goldberg, 2004).

Læringseffekt?

Man kan tenke seg at det under dikotisk lyttetest er en læringseffekt tilstede, og at man dermed kan forbedre resultatene sine ved FL-betingelsen i forhold til de to første betingelsene (NF og FR). Dette kunne man tenke seg hadde en effekt både hos friske kontroller og i den kliniske populasjonen. Hugdahl og medarbeidere (2009) fant imidlertid at dikotisk lyttetest har liten eller ingen læringseffekt, da det ikke er noe å lære, siden oppgavene består av repeterte serier av meningsløse stavelser.

Hjernestrukturelle forandringer

De negative funnene i denne hovedoppgaven er ikke i overensstemmelse med stadig mer evidens for at man har kognitive svekkelser ved bipolare lidelser i forhold til hos friske mennesker. Imidlertid vet man at kognitiv kontroll og eksekutive funksjoner krever intakte frontallapper, spesielt dorsolaterale og ventrale deler av prefrontal cortex, i tillegg til den dorsale delen av anterior cingulate (Braver, Cohen og Barch, 2002; Bush, Luu og Posner, 2000). Prefrontal cortex er sentral for planlegging og igangsetting av målrettet atferd, og spiller blant annet en rolle for oppmerksomhet, hemming av uønsket atferd og seleksjon av atferd blant flere muligheter (Brodal, 2001).

Hjerneavbildningsstudier har vist at svekkelser i oppmerksomhet og eksekutive funksjoner kan relateres til redusert nevronal aktivitet i prefrontale hjerneområder. fMRI studier har vist redusert glukosemetabolisme i dorsolateral prefrontal cortex hos maniske pasienter (Al-Mousawi et al., 1996), og postmortem studier har funnet redusert tetthet av gliaceller og nevroner i dorsolateral prefrontal cortex hos pasienter med bipolar lidelse (Rajkowska et al., 2001). Man kan selvfølgelig undres om bipolare pasienter har symptomer fordi de har lavere aktivitet i prefrontal cortex, eller om de har lavere aktivitet fordi andre deler av hjernen forstyrrer utførelsen av kognitive oppgaver som normalt tar prefrontal cortex i bruk. Som tidligere nevnt har man også funnet større tredje ventrikel hos bipolare pasienter med psykosehistorie, samt en tendens til mindre venstre hippocampus enn hos de friske kontrollene (Strasser et al., 2005).

Det er dermed mye som tyder på at personer med bipolar lidelse faktisk er utsatt for kognitiv svikt, selv om det naturlig nok kan være individuelle variasjoner avhengig av bl.a. hvor lenge de har hatt lidelsen, medikamentbruk, og om de har utviklet psykoser eller ikke. Noen studier (Meyer et al., 2004) har v.h.a. WCST funnet kognitive svekkelser allerede i ungdomsalderen hos folk som senere (i ung voksenalder) oppfylte kriteriene for bipolar

lidelse. Andre studier finner relativt intakte nevrokognitive funksjoner hos personer med bipolar lidelse og som ikke har noen tidligere psykosehistorie (Simonsen et al., 2009; Torrent et al., 2007).

Samvariasjon mellom WCST og DL

Korrelasjonene mellom resultatene på DL og WCST var ikke høye, noe som indikerer at de i liten grad måler samme kognitive funksjon hos forsøkspersonene. Den høyeste korrelasjonen var mellom perseverative responser (WCST) og antall riktige svar avgitt fra høyre øre under FL-betingelsen (DL). Her var korrelasjonskoeffisienten $r = 0.27$. Dette er en liten til middels korrelasjon, men den viser at de riktige svarene avgitt fra høyre øre (FL), i noen grad samvarierer med hvor mange perseverative responser forsøkspersonen utfører.

Hvis man har høy grad av perseverasjon fortsetter man igjen og igjen med samme løsningsstrategi til tross for at man får høre at denne er feil, noe som tyder på problemer med eksekutive funksjoner. Hvis man avgir mange riktige svar fra høyre øre under FL-betingelsen og har problemer med å oppnå en LEA, antar man også at forsøkspersonen har problemer med de eksekutive funksjonene. Det ser dermed ut til at de to testene til en viss grad måler det samme, om enn ufullstendig.

Selv om både WCST og DL er tester man kan benytte for å få et mål på eksekutiv fungering, er det likevel to nokså ulike tester, som foretar målingene i ulike sansemodaliteter. WCST baserer seg på visuelle stimuli mens DL er avhengig av auditive stimuli. Dette kan ha betydning for resultatene, da det ikke er nøyaktig det samme som måles. Selv om eksekutive funksjoner i begge tilfellene er involvert i eksempelvis å styre hvor man skal rette oppmerksomheten, er det likevel ulike områder i hemisfærene som aktiveres under DL og WCST. Hørselsbarken (auditiv cortex) er i temporallappen og mottar impulser fra sneglehuset i det indre øret, og språkområdene er hovedsakelig lokalisert i venstre hemisfæres frontallapp og temporallapp. Sensorisk input fra øynene havner derimot primært i synsbarken (visuell cortex), som er lokalisert i oksipitallappen. I tillegg er andre nærliggende hjerneområder involvert, og utbredte deler av hemisfærene deltar i all prosessering, men det er som nevnt ikke de samme områdene som er involvert i utførelsen av WCST og DL.

I tillegg viser forskning at det forekommer flere oppmerksomhetssystemer (Posner, 1995), og at det er øket aktivitet i det fremre systemet i frontallappen under oppgaver som krever høy grad av bevissthet og der man må få med seg meningen av ord. Det bakre

oppmerksomhetssystemet er derimot involvert i noen visuelt relaterte oppgaver, som f.eks. oppgaver som krever visuospatial oppmerksomhet.

DL viste seg å være en god test for lateraliseringsforskjeller hos alle gruppene av forsøkspersoner, men den var ikke sensitiv for eventuelle forskjeller i den eksekutive delen på dette utvalget. DL fremstår dermed ikke som en førstevalgstest for å finne særpreg hos bipolare pasienter.

Avslutning

Det ble ikke funnet større kognitive svekkelser med WCST og DL hos de tidligere psykotiske bipolare pasientene i forhold til hos de bipolare pasientene uten psykosehistorie. Det ble heller ikke funnet kognitive svekkelser hos de bipolare gruppene i forhold til kontrollgruppen.

Et problem i en studie som denne der man studerer en gruppe mennesker som har fått diagnosen på en psykisk lidelse, er at begge de kliniske gruppene inneholder personer som til tross for samme diagnose, innehar et spekter av symptomer og ulike svekkelser. Det er vanskelig å skille mellom alvorlighetsgraden av den psyksike lidelsen. Man vet eksempelvis ingenting om graden av depresjon hos de ulike forsøkspersonene i dette utvalget, dvs. om den er spesifisert som mild, moderat eller alvorlig. Dette er av betydning for hvor godt en person kan fungere, både i dagliglivet og i en testsituasjon. Det er holdepunkter for at man ved alvorlig depresjon kan ha volumreduksjoner i hippocampus, hypothalamus, amygdala, striatum og prefrontal cortex (Brodal, 2003). Ved bipolar lidelse er det som tidligere nevnt blant annet funnet ulike hjernestrukturelle forandringer og redusert nevronal aktivitet i prefrontale områder. Sannsynligvis er det de dårligste bipolare pasientene, dvs. de med alvorlige depresjoner og gjentakende maniske episoder, som er de personene som får de største hjernestrukturelle forandringene, kognitive svekkelsene og er de dårligst fungerende i slike grupper. I fremtidige studier kan man eksempelvis sørge for at de bipolare utvalgene består av personer der de depressive episodene er spesifisert som alvorlige, og se om man får større kognitive svekkelser i slike grupper i forhold til bipolare grupper med lettere grad av depresjoner.

Også antall og kvalitet på psykotiske episoder bør i fremtidige studier sees nærmere på, i forhold til det skillet som ble tatt i denne hovedoppgaven. Det kan være det utgjøre en forskjell på kognitive svekkelser om folk har hatt *en* psykotisk episode i forhold til *flere*. I

fremtidige studier kan det dermed være interessant å se om en annen inndeling av psykosegruppen gir signifikante forskjeller i kognitiv svikt.

Selv om de bipolare gruppene i denne studien kan fremstå som like velfungerende som de friske kontrollene, har de likevel sine symptomer som skiller dem fra kontrollgruppen. Dette inkluderer eksempelvis et redusert funksjonsnivå på GAF, en sykdomshistorie med depresjon, mani/hypomani og en eventuell psykosehistorie. De kliniske gruppene inneholder personer som tross alt har oppfylt vilkårene til en bipolar lidelse, og følgelig vil de på et eller annet nivå skille seg fra kontrollgruppen. Begge de bipolare gruppene hadde lavere IQ (FIQ og PIQ) enn kontrollene, men man må likevel kunne karakterisere de bipolare gruppene i denne studien til å være fungerende i det øvre sjiktet. Som nevnt tilkjennera verken WCST eller DL tegn til kognitiv svikt i dette utvalget, men det er uavklart om dette skyldes at de aktuelle gruppene ikke innehar slik kognitiv svikt, eller om metodene ikke er sensitive nok.

I denne hovedoppgaven ble det ikke funnet noen korrelasjon mellom psykoselidelse og kognitive svekkelser, og følgelig kan man ikke konkludere med at en tidligere tilstedeværelse av psykose ser ut til å være avgjørende for hvordan en person greier seg kognitivt. Kanskje er fortsatt en diagnostisering av bipolar lidelse i bipolar I og bipolar II det som best predikerer forventet fremtidig kognisjons- og funksjonsnivå, mens en tidligere psykose er av underordnet betydning. Imidlertid er det for tiden mye forskning der man i stadig større grad nettopp ser en psykoseeffekt på kognitive svekkelser. Det bør dermed mer forskning til innen dette feltet før man kan si noe mer sikkert om tidlige psykosers bidrag til kognitive svekkelser hos personer med bipolar lidelse.

Konklusjon

Hypotesene i denne studien kan besvares på følgende måte:

1) De bipolare pasientene med psykosehistorie hadde ikke større grad av eksekutiv dysfunksjon, målt med WCST, enn bipolare pasienter som aldri hadde vært psykotiske og friske kontroller.

2) Det ble ikke funnet eksekutiv dysfunksjon hos bipolare pasienter ved bruk av en dikotisk lyttetest.

3) Bipolare pasienter med tidligere psykosehistorie hadde ikke større svekkelser i oppmerksomhet, målt med dikotisk lyttetest, enn bipolare pasienter uten en psykosehistorie og friske kontroller.

4) WCST og DL måler i liten til middels grad samme kognitive funksjon.

REFERANSER

- Alho, K., Salonen, J., Rinne, T., Medvedev, S. V., Hugdahl, K., & Hämäläinen, H. (2007). Dichotic listening and attention: Magnetoencephalographic measurements of auditory-cortex activity. *Psychophysiology*, *44*, S19.
- Allardyce, J., Gaebel, W., Zielaske, J., & van Os, J. (2007). Deconstructing psychosis conference February 2006: the validity of schizophrenia and alternative approaches to the classification of psychosis. *Schizophr Bull*, *33*, 863-867.
- Al-Mousawi, A. H., Evans, N., Ebmeier, K.P., Roeda, D., Chaloner, F., & Ashcroft, G. W. (1996). Limbic dysfunction in schizophrenia and mania: A study using 18F-labeled fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *British Journal of Psychiatry*, *169*, 509-516.
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV*. (1994). Washington, DC: APA.
- Andersson, M., Reinvang, I., Wehling, E., Hugdahl, K., & Lundervold, A. I. (2008). A dichotic listening study of attention control in older adults. *Scandinavian Journal of Psychology*, *49*, 299-304.
- Avheninen, J., Jaaskelainen, I. P., Osipova, D., Huttunen, M. O., Ilmoniemi, R. J., Kaprio, J., Lonnqvist, J., Manninen, M., Pakarinen, S., Therman, S., Naatanen, R., & Cannon, T. D. (2006). Inherited auditory-cortical dysfunction in twin pairs discordant for schizophrenia. *Biol Psychiatry*, *60* (6), 612-620.
- Bentall, R. P. (2004). *Madness explained: Psychosis and human nature*. Clays Ltd, England: Penguin Books.
- Bora, E., Vahip, S., Akdeniz, F., Gonul, A. S., Eryavuz, A., Ogut, M., & Alkan, M. (2007). The effect of previous psychotic mood episodes on cognitive impairment in euthymic bipolar patients. *Bipolar Disorders*, *9*, 468-477.
- Brathetland, O., Dahle, A. S., Henriksen, A., Hammervold, U. E., Nijkamp, S., Smedvig, K., Torgrimsen, C., Tytlandsvik, M., Vevatne, K., & Østebø, G. (1999). *Miljøterapi – en modell for tenkning, holdning og handling i en psykiatrisk institusjon*. Stiftelsen Psykiatrisk Opplysning, Stavanger.
- Braver, T. S., Cohen, J. D., & Barch, D. M. (2002). The role of prefrontal cortex in normal and disordered cognitive control: a cognitive neuroscience perspective. I D. T. Stuss & R. T. Knight (Red.), *Principles of frontal lobe function* (ss.428-448). New York: Oxford University Press.

- Brodal, P. (2003). *Sentralnervesystemet*. (3. utg., 2. oppl.). Borgå: Universitetsforlaget AS
- Bush, G., Luu, P., & Posner, M. I. (2000). Cognitive and emotional influences in the anterior cingulate cortex. *Trend in Cognitive Sciences*, 4, 215-222.
- Cherry, E. C. (1953). Some experiments on the recognition of speech with one and two ears. *Journal of the Acoustical Society of America*, 25, 975-979.
- Clark, L., Kempton, M. J., Scarnà, A., Grasby, P. M., & Goodwin, G. M. (2005). Sustained attention-deficit confirmed in euthymic bipolar disorder but not in first-degree relatives of bipolar patients or euthymic unipolar depression. *Biol Psychiatry*, 57, 183-187.
- Craddock, N. & Owen, M.J. (2005). The beginning of the end for the Kraepelinian dichotomy. *British Journal of Psychiatry*, 186, 364-366.
- Cullberg, J. (2005). *Psykosser. Et integrert perspektiv*. 2. ed. Oslo, Universitetsforlaget.
- Daban, C., Martinez-Aran, A., Torrent, C., Tabarés-Seisdedos, R., Balanzá-Martinez, V., Salazar-Fraile, J., Selva-Vera, G., & Vieta, E. (2006). Specificity og cognitive deficits in bipolar disorder versus schizophrenia. *Psychother Psychosom*, 75, 72-84.
- Delis, D. C., Kramer, J. H., Kaplan, E., & Ober, B. A. (2004). *California Verbal Learning Test – Second edition (CVLT-III. Norsk manual supplement*. Stockholm: Pearson Assessment.
- Dickinson, D., Ramsey, M. E., & Gold, J. M. (2007). Overlooking the obvious. A meta analytic comparison of Digit Symbol Coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 64, 532-542.
- Dietemann, J. L., Beigelman, C., Rumbach, L., Vouge, M., Jajamahdy, T., Faubert, C., Jeung, M. Y., & Wackerman, A. (1988). Multiple sclerosis and corpus callosum atrophy: Relationship of MRI findings to clinical data. *Neuroradiology*, 30, 478-480.
- Engle, R. W. (2002). Working memory capacity as executive attention. *Current Directions in Psychological Science*, 11, 19-23.
- First, M., Spitzer, R., Gibbon, M., & Williams, J.B.W. (1995). *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders: Patient Edition (SCID-P), Version 2*. New York, NY: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute; 1995.
- Force, R. B., Venables, N. C., & Sponheim, S. R. (2008). An auditory processing abnormality specific to liability for schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 103, 298-310.
- Gazzaniga, M. S., Ivry, R. B., & Mangun, G. R. (2002). *Cognitive neuroscience. The biology of the mind*. New York: W. W. Norton & Company, Inc.
- Glahn, D. C., Bearden, C. E., Barguil, M., Barrett, J., Reichenberg, A., Bowden, C. L., Soares,

- J. C., & Velligan, D. I. (2007). The neurocognitive signature of psychotic bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, *62*, 910-916.
- Glahn, D. C., Bearden, C. E., Cakir, S., Barrett, J. A., Najt, P., Monkul, E. S., Maples, N., Velligan D. I., & Soares, J. C. (2006). Differential working memory impairment in bipolar disorder and schizophrenia: effects of lifetime history of psychosis. *Bipolar Disorders*, *8*: 117-123.
- Hugdahl, K., Carlsson, G., & Eichele, T. (2001). Age effects in dichotic listening to consonant-vowel syllables: Interactions with attention. *Developmental Neuropsychology*, *20*, 449-457.
- Hugdahl, K., Rund, B. R., Lund, A., Asbjørnsen, A., Egeland, J., Landrø, N. I., Roness, A., Stordal, K. I., & Sundet, K. (2003). Attentional and executive dysfunctions in schizophrenia and depression: Evidence from dichotic listening performance. *Biol Psychiatry*, *53*, 609-616.
- Hugdahl, K., Westerhausen, R., Alho, K., Medvedev, S., Laine, M., & Hämäläinen, H. (2009). Attention and cognitive control: Unfolding the dichotic listening story. *Scandinavian Journal of Psychology*, *50*, 11-22.
- Kay, S.R., Fiszbein, A., & Opler, L.A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*, *13* (2), 261-276.
- Keefe, R. S., Bilder, R. M., Davis, S. M., Harvey, P. D., Palmer, B. W., Gold, J. M., Meltzer, H. Y., Green, M. F., Capuano, G., Stroup, T. S., McEvoy, J. P., Swartz, M. S., Rosenheck, R. A., Perkins, D. O., Davis, C. E., Hsiao, J. K., & Lieberman, J. A. (2007). Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. *Arch Gen Psychiatry*, *64*, 633-647.
- Kimura, D. (1967). Functional asymmetry of the brain in dichotic listening. *Cortex*, *3*, 163-168.
- Kolur, U. S., Reddy, Y. C. R., John, J. P., Kandavel, T., & Jain, S. (2006). Sustained attention and executive functions in euthymic young people with bipolar disorder. *British Journal of Psychiatry*, *189*, 453-458.
- Kringlen, E. (2008). Synet på psykosene gjennom tidene. *Impuls – tidsskrift for psykologi*, *2*, 6-10.
- Kujala, T., Alho, K., & Näätänen, R. (2000). Cross-modal reorganization of human cortical functions. *Trends in Neurosciences*, *23*, 115-120.
- Lund-Johansen, M., Hugdahl, K., & Wester, K. (1996). Cognitive function in patients with Parkinson's disease undergoing stereotaxic thalamotomy. *Journal of Neurology*,

- Neurosurgery, and Psychiatry*, 60, 564-571.
- Løberg, E. M., Hugdahl, K. & Green, M. F. (1999). Hemispheric asymmetry in schizophrenia: A “dual deficits” model. *Biol Psychiatry*, 45, 76-81.
- Martínez-Arán, A., Torrent, C., Tabares-Seisdedos, R., Salamero, M., Deban, C., Balanza-Martinez, V., Sanchez-Moreno, J., Goikolea, J. M., Benabarre, A., Colom, F., & Vieta, E. (2008). Neurocognitive impairment in bipolar patients with and without history of psychosis. *J Clin Psychiatry*, 69, 233-239.
- Martínez-Arán, A., Vieta, E., Reinares, Colom, F., Torrent, C., Sanchez-Moreno, J., Benabarre, A., Goikolea, J. M., Comes, M., & Salamero, M. (2004). Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 161, 262-270.
- Meyer, S. E., Carlson, G. A., Wiggs, E. A., Martinez, P. E., Ronsaville, D. S., Klimes Dougan, B., Gold, P. W., & Radke-Yarrow, M. (2004). A prospective study of the association among impaired executive functioning, childhood attentional problems, and the development of bipolar disorder. *Development and Psychopathology*, 16, 461-476.
- Mishara, A. L., & Goldberg, T. E. (2004). A meta-analysis and critical review of the effects of conventional neuroleptic treatment on cognition in schizophrenia: opening a closed book. *Biol Psychiatry*, 55, 1013-1022.
- Persson, J., Nyberg, L., Lind, J., Larsson, A., Nilsson, L. G., Ingvar, M., & Buckner, R. L. (2006). Structure-function correlates of cognitive decline in aging. *Cerebral Cortex*, 16, 907-915.
- Posner, M.I. (1995). Attention in cognitive neuroscience: An overview. I M. Gazzaniga (Red.) *The cognitive neurosciences* (ss. 615-624). Cambridge, MA: MIT Press.
- Psychological Cooperation (1999). *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI) Manual*. San Antonio, Texas: Harcourt Brace & Company.
- Quraishi, S., & Frangou, S. (2002). Neuropsychology of bipolar disorder: a review. *J Affect Disord*, 72, 209-226.
- Rajkowska, G., Halaris, A., & Selemon, L. D. (2001). Reductions in neuronal and glial density characterize the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 49, 741-752.
- Rao, S. M., Leo, G. J., Haughton, V. M., St. Aubin-Faubert, P., & Bernardin, L. (1989). Correlation of magnetic resonance imaging to neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Neurology*, 39, 161-166.

- Reinvang, I., Bakke, S. J., Hugdahl, K., Karlsen, N. R., & Sundet, K. (1994). Dichotic listening performance in relation to callosal area on the MRI scan. *Neuropsychology*, 8 (3), 445-450.
- Rush, A.J., Gullion, C.M., Basco, M.R., Jarrett, R.B., & Trivedi, M.H. (1996). The inventory of depressive symptomatology (IDS): psychometric properties. *Psychol Med*, 26 (3), 477-486.
- Rönnlund, M., Nyberg, L., Bäckman, L., & Nilsson, L. G. (2005). Stability, growth, and decline in adult life span development of declarative memory: cross-sectional and longitudinal data from a population-based study. *Psychology and Aging*, 20, 3-18.
- Simonsen, C., Sundet, K., Vaskinn, A., Birkenaes, A. B., Engh, J. A., Færden, A., Jónsdóttir, H., Ringen, P. A., Opjordsmoen, S., Melle, I., Friis, S. & Andreassen, O. A. (2009). Neurocognitive dysfunction in bipolar and schizophrenia spectrum disorders depends on history of psychosis rather than diagnostic group. *Schizophrenia Bulletin*, 4, 1-11
- Simonsen, C., Sundet, K., Vaskinn, A., Birkenaes, A. B., Engh, J. A., Hansen, C. F., Jónsdóttir, H., Ringen, P. A., Opjordsmoen, S., Friis, S., & Andreassen, O. A. (2008). Neurocognitive profiles in bipolar I and bipolar II disorder: differences in pattern and magnitude of dysfunction. *Bipolar Disorders*, 10, 245-255.
- Smith, M. J., Barch, D. M. & Csernansky, J. G. (2009). Bridging the gap between schizophrenia and psychotic mood disorders: relating neurocognitive deficits to psychopathology. *Schizophrenia Research* , 107, 69-75.
- Sternberg, (2003). *Cognitive psychology*. Belmont: Wadsworth, Thomson Learning.
- Strasser, H. C., Lilyestrom, J., Ashby, E. R., Honeycutt, N. A., Schretlen, D. J., Pulver, A. E., Hopkins, R. O., Depaulo, J. R., Potash, J. B., Schweizer, B., Yates, K. O., Kurian, E., Barta, P. E., & Pearlson, G. D. (2005). Hippocampal and ventricular volumes in psychotic and nonpsychotic bipolar patients compared with schizophrenia patients and community control subjects: a pilot study. *Biol Psychiatry*, 57, 633-639.
- Sundet, K., & Vaskinn, A. (2008). Beregning av IQ ved hjelp av lesetesten NART: Redusert funksjon fra premorbid nivå ved schizofreni og bipolar lidelse. *Tidsskrift for Norsk Psykologforening*, 45, 1108-1115.
- Swirsky-Sacchetti, T., Mitchell, D. R., Seward, J., Gonzales, C., Lublin, F., Knobler, R., & Field, H. L. (1992). Neuropsychological and structural brain lesions in multiple sclerosis: A regional analysis. *Neurology*, 42, 1291-1295.
- Szoke, A., Meary, A., Trandafir, A., Bellivier, F., Roy, I., Schurhoff, F., & Leboyer, M.

- (2008). Executive deficits in psychotic and bipolar disorders- implications for our understanding of schizoaffective disorder. *European Psychiatry*, 23, 20-25.
- Torrent, C., Martinez-Aran, A., Amann, B., Daban, C., Tabarés-Seisdedos, R., González-Pinto, A., Reinares, M., Benabarre, A., Salamero, M., McKenna, P., & Vieta, E. (2007). Cognitive impairment in schizoaffective disorder: a comparison with non-psychotic bipolar and healthy subjects. *Acta Psychiatr Scand*, 116, 453-460.
- Traykov, L., Raoux, N., Latour, F., Gallo, L., Hanon, O., Baudic, S., Bayle, C., Wenische, E., Remy, P., & Rigaud, A.-S. (2007). Executive functions deficit in mild cognitive impairment. *Cognitive & Behavioral Neurology*, 20, 219-224.
- Trivedi, J. K., Dhyani, M., Sharma, S., Sinha, P. K., Singh, A. P. & Tandon, R. (2008). Cognitive functions in euthymic state of bipolar disorder: An Indian study. *Cogn Neuropsychiatry*, 13, 135-147.
- Wechsler, D. (2007). *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI). Norsk manual supplement*. Stockholm: Pearson Assessment.
- World Health Organization (2007). *ICD-10. Psykiske lidelser og atferdsforstyrrelser. Kliniske beskrivelser og diagnostiske retningslinjer*. Polen: Gyldendal Norsk Forlag AS.
- Young, R.C., Biggs, J.T., Ziegler, V.E., & Meyer, D.A. (1978). A rating scale for mania. Reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*, 133, 429-435.
- Zakzanis, K. K., Leach, L., & Kaplan, E. (1999). *Neuropsychological differential diagnosis*. Lisse: Swets & Zeitlinger Publishers.