

Prestasjon på tradisjonelle nevropsykologiske tester samvarierer med synkron lavfrekvente fluktuasjoner i hjernebarken under hvile

PSY-2901

Christian Eidissen, UiT

Veileder: Per Matti Aslaksen, UiT

Biveileder: Torgil Riise Vangberg, UNN

Hovedoppgave for graden Cand. Psychol.

Institutt for psykologi

Det helsevitenskapelig fakultet

Universitetet i Tromsø

Våren 2014

Forord

Dette prosjektet, ”kognisjon og hjernefunksjon”, undersøker forholdet mellom kognitive evner og hjernens funksjonelle anatomi. Undertegnede ble ansatt av prosjektleder Per M. Aslaksen for å rekruttere deltakere og å utføre nevropsykologisk testing. Min interesse for prosjektet gjorde at jeg ønsket å skrive hovedoppgave om emnet. Aslaksen ble spurt og takket ja til å veilede hovedoppgaveskrivingen. Ved oppstart av arbeidet med hovedoppgaven var prosjektet allerede planlagt av Aslaksen. Undertegnede har derfor ikke tatt del i planleggingen av nevropsykologisk testbatteri eller designet på hjerneavbildningsundersøkelsen. De multivariate statistiske analysene og identifisering av komponenter og hjernenettverk er gjort av veileder og biveileder. Avsnittene under overskriftene *Databehandling og statistiske analyser* i metodedelene, samt *Hvilestadienettverk*, *Multivariate analyser* og *Univariate analyser* i resultatdelen er skrevet på engelsk av veileder og biveileder til en artikkel basert på innværende datagrunnlag hvor jeg er medforfatter. Innholdet i disse avsnittene er oversatt og redigert av meg for å passe inn i hovedoppgaven. Avsnittet *Del 2: fMRI skanninger* er skrevet av meg, men tekniske detaljer for fMRI skanning har biveileder stått for. Skrivning av øvrige avsnitt, deskriptiv statistikk, 90% av rekruttering av deltakere og 90% av kognitiv testing er gjort av undertegnede. Jeg har også vært til stede og gitt instruksjoner til deltakerne på 75% av MR-undersøkelsene. Hovedparten av litteratursøk og redigering av tekst har jeg gjort selv. Hovedveileder har bidratt med noen artikler på emnet samt tips til språk, innhold og redigering av teksten. Hypotesen for oppgaven ble til som følge av samarbeid mellom veileder og undertegnede. Andre bidragsytere til hovedoppgaven har vært Torgil R. Vangberg (biveileder), Henrik W. Iversen, Maria Rasmussen, Andrea Ekeland og radiografene ved UNN, Tromsø. Biveileder har vært delaktig i planlegging og utførelse MR undersøkelse, samt tolking av fMRI data. Radiograf har vært involvert i utførelse av MRI skanning. De øvrige har vært delaktig i resterende del av kognitiv testing, MR undersøkelser, samt skrevet rekrutteringsplakat. Takk til Per M. Aslaksen, Torgil R. Vangberg, Henrik W. Iversen, Maria Rasmussen og Andrea Ekeland. Takk til vidunderlige Mari Myrland.

Sammendrag

Formålet med studien var å undersøke sammenhengen mellom prestasjon på nevropsykologiske tester og styrken på funksjonelle hvilestadienettverk i hjernen. Det er funnet indikasjoner på at styrken på hjernens funksjonelle forbindelser korrelerer med- og predikerer kognitiv funksjon. Man har også funnet at hjernens funksjonelle anatomi observert ved hjerneavbildning er forskjellig hos friske personer og personer med ulike psykiske lidelser. Flere tidligere studier har benyttet tradisjonell fMRI metodikk der forsøkspersonens cerebrale aktivitet måles under kognitive tester, men få studier har analysert sammenhengen mellom prestasjon på standardiserte nevropsykologiske tester og hvilestadienettverk hos friske frivillige. Inneværende studie er, så vidt det er kjent for forfatter, den første studien som undersøker styrken på hvilestadienettverk og prestasjon på standardiserte tester ved hjelp av en fullstendig datadrevet Independent Component Analysis metodikk. I tråd med tidligere forskning var vår hypotese at styrken innad i funksjonelle cerebrale hvilestadienettverk, målt med fMRI hjerneavbildning, korrelerer med prestasjon på tradisjonelle nevropsykologiske tester. Tjueåtte friske frivillige deltakere, 20 kvinner og 8 menn, i alderen 20 – 38 år gjennomførte både nevropsykologisk testing og hvilestadie fMRI-avbildning av hjernen. Ved å anvende independent component analysis (ICA) av fMRI data identifiserte vi 10 ulike funksjonelle hjernenettverk i samsvar med liknende funn i andre undersøkelser. Multivariate analyser avdekket at prestasjonen på flere av de administrerte nevropsykologiske testene var signifikant assosiert med nevralt aktivering og deaktivering innad i nettverkene. Videre fant vi at aktivitet i spesifikke anatomiske områder lokalisert i nettverkene samvarierte med prestasjon på nevropsykologiske tester tradisjonelt forbundet med eksekutive funksjoner, språk, hukommelse, og psykomotorisk hurtighet.

Nøkkelord: Funksjonelle hvilestadienettverk, fMRI, hjerneavbildning, kognitiv funksjon, nevropsykologisk testing, independent component analysis (ICA).

Prestasjon på tradisjonelle nevropsykologiske tester samvarierer med synkrone lavfrekvente fluktuasjoner i hjernebarken under hvile

Tradisjonelle nevropsykologiske tester har historisk sett vært tenkt å kunne relateres til spesifikke og lokale områder i hjernen. Eksempelvis har såkalte eksekutive tester som Stroop og Trail Making Test vært ansett som en måte å anslå relativt lokal prefrontal funksjon (Demakis, 2004). Dette lokale perspektivet på kognitiv funksjon utfordres nå av et funksjonelt globalt perspektiv. Det er nå en rekke nyere hjerneavbildningsstudier antyder at kognitive prosesser avhenger av funksjonelle nettverk i hjernen heller enn små lokale clustre av nevrale forbindelser (Huevel, Stam, Kahn & Hulshoff Pol, 2009; Song et al., 2008; Wang, Song, Jiang, Zhang & Yu, 2011).

Kognitiv funksjon

Ulike kognitive prosesser blir ofte samlet under begreper som intelligens eller eksekutive funksjoner. Intelligens ble tidlig beskrevet som individets evne til læring og til å tilpasse seg forandringer i miljøet (Colvin, 1921; Freeman, 1921; Pinter, 1921; Pressey, 1921; Ruml, 1921; Terman, 1921; Thorndike, 1921), og man kan anta at de fleste mentale prosesser kan samles under dette begrepet. I dag er det vanlig å beskrive intelligens i et to-delt format. En krystallisert generell del (g-faktor) som reflekterer individets innlærte generelle kunnskap og en flytende del som representerer individets evne til å respondere på og løse ukjente problemer (Carrol, 1993; Horn & Cattell, 1966; Keith & Reynolds, 2010; McGrew, 2004). Ved psykometriske testbatterier ment for å teste intelligens er ofte antagelsen at g-faktoren representerer generell mental kapasitet som påvirker alle testene, mens den flytende delen består av spesifikke faktorer som påvirker ulike mentale evner (Deary, Penke & Johnson, 2010). Det nevrobiologiske korrelatet til intelligens er vanskelig å definere nøyaktig. Det er gjort undersøkelser som antyder at intelligens avhenger av både frontale, parietale og andre deler av hjernen (Lee et al., 2006; Song et al., 2008). Det er også funnet at g-faktoren ikke avhenger av spesifikke cerebrale områder, som for eksempel frontallappen (Ardila, Pineda & Rosselli, 2000; Hebb, 1945; Milner, 1982).

Eksekutive funksjoner er et sett av planleggings- og reguleringsfunksjoner tradisjonelt knyttet til frontale områder i hjernen (Alvares & Emory, 2006). Likevel har man også funnet støtte for at slike funksjoner avhenger av parietallappen og basalgangliene (Royall et al., 2002). Eksempler på eksekutive reguleringsfunksjoner er inhibering (overstyring av lærte responser), kognitiv fleksibilitet (veksling mellom prosesser/oppgaver), og monitorering

(vuredering og oppdatering av informasjon). Disse tre funksjonene er også de man har funnet mest empirisk støtte for og er de som er oftest replisert uavhengige undersøkelser (Miyake et al., 2000). Selv om man tradisjonelt sett har forbundet eksekutive funksjoner med frontale områder i hjernen, har man funnet at personer med skade på frontallappen ikke viser reduserte prestasjoner på etablerte eksekutive tester som Stroop, Verbal flyt og sorteringstester (Ahola, Vilkkki, & Servo, 1996; Damasio & Anderson, 1993). Videre har man også funnet at hjerneskadde personer uten skade i frontale områder får like store utslag på eksekutive tester som personer med skade i frontallappene (Anderson, Damasio, Jones & Tranel, 1991; Grafman, Jonas & Salazar, 1990; Robinson, Heaton, Lehman & Stilson, 1980).

Intelligens og eksekutiv funksjon er brede begreper som har uklar avgrensning og man har funnet overlappende nevrobiologiske korrelater for ulike mentale prosesser. Eksempelvis er prefrontal hjernebark betegnet som viktig både for intelligens og eksekutive funksjoner (Barbey et al., 2012). Undersøkelsene over viser at man vanskelig kan knytte spesifikke mentale prosesser til avgrensede områder i hjernen. Dette indikerer at hjernens funksjonelle anatomi involverer nettverk av nevrane og funksjonelle forbindelser (Barbey et al., 2012; Song et al., 2007).

Hjerneavbildning

MR-undersøkelser av hjernens funksjonelle anatomi har tradisjonelt blitt gjort ved at man måler og sammenlikner hjerneaktivitet hos forsøkspersoner når de utfører forskjellige mentale oppgaver (aktivering) og når de hviler (baseline) (Beckmann et al., 2005; Fox & Raichle, 2007; Fox et al., 2005; Raichle 2010; Xiong, Parsons, Gao & Fox, 1999). Ved å sammenlikne nevralt aktivitet ved en aktiveringsbetingelse i forhold til baseline anvender man et såkalt aktiveringsparadigme for hjerneavbildning (Deco, Jirsa & McIntosh, 2011). En måte dette gjøres på er å anvende fMRI avbildning for å registrere forandringer i blod-oksygenivået (blod oxygen level dependent signal, BOLD) i hjernens kapillærer (Deco et al., 2011) ved aktivitet og ved hvile. Teorien bak er at jo høyere aktivitet i et område i hjernen, desto mer oksygen vil dette området trenge. En økning i sirkulasjon av oksygenrikt blod i et område av hjernen kan dermed anvendes som et indirekte mål på økt nevralt aktivitet i dette området. Ved å registrere blod-oksygen nivået i hjernen over tid og kombinere dette med et strukturelt bilde av hjernen, vil man kunne få en bildeserie hvor man kan følge temporale og spatiale endringer i nevralt aktivitet i hjernen i sann-tid. Dermed kan man, ved å overvåke endringer i nevralt aktivitet under oppgaveløsning sammenliknet med hvile, finne områder og nettverk i hjernen knyttet til spesifikke mentale prosesser. På denne måten har

man kunnet kartlegge hvilke områder som aktiveres ved ulike oppgaver, og man har kunnet påvise nevrale nettverk forbundet med flere mentale prosesser. Blant disse er auditiv og visuell prosessering, eksekutiv funksjon, hukommelse og motorisk funksjon (Damoiseaux et al., 2006).

Etter hvert som man har funnet nevrale aktiveringsmønstre i hjernen forbundet med ulike mentale prosesser under aktiveringsbetingelsen, har også nevrale fluktuasjoner i hjernen ved baselinebetingelsen fått økt oppmerksomhet. Ved undersøkelser av såkalte hvilestadienettverk (resting-state network, RSN) (Deco et al., 2011), er det særlig lavfrekvent nevralt aktivitet i hjernebarken som er av interesse (Beckmann, DeLuca, Devlin & Smith, 2005; Lu et al., 2007). Istedenfor å avvise slike tilsynelatende spontane fluktuasjoner i hjernens nevrale aktivitet som støy, har man nå begynt å utforske slike fluktuasjoners funksjonelle relevans (Deco et al., 2011; Raichle, 2011). En av de første undersøkelsene hvor man fant at slike tilsynelatende spontane fluktuasjoner ved hvile kunne representere funksjonelle hjernenettverk ble utført av Biswal, Yetkin, Haughton og Hyde i 1995. Ved å undersøke lavfrekvente fluktuasjoner i sensorisk-motorisk hjernebark ved hvile fant de at disse fluktuasjonene ikke var spontane og tilfeldige, men korrelerte både innen og mellom hemisfærene i hjernen. Videre har det også blitt demonstrert at løsning av kognitive oppgaver kan føre til reduksjon i nevralt aktivering i enkelte hjerneområder (Greicius, Krasnow, Reiss & Menon, 2003), og at et nettverk av hjerneområder har høyere synkron aktivering ved hvile enn ved kognitiv aktivitet i form av oppgaveløsning (Mazoyer et al., 2001).

Raichle (2010; 2011) påpeker at hjernens energiforbruk i liten grad øker ved oppgaverelatert aktivering. Man har også funnet at synkron lavfrekvente fluktuasjoner er tilstede ved tidlige søvnfaser (Fukunaga et al., 2006). Videre ser man forskjellig grad av synkron fluktuasjoner ved ulike nivåer av narkose hos mennesker (Greicius et al., 2008; Peltier et al., 2005), aper (Vincent et al., 2007) og hos rotter (Lu et al., 2007). Det er også vist at slike fluktuasjoner danner konsekvente aktiveringsmønstre selv når man ikke har noen form for ekstern aktivering (Deco et al., 2011; Fukunaga et al., 2006; Vincent et al., 2007). Dette tyder på at slike lavfrekvente fluktuasjoner overlapper bevissthetsnivåer og det dermed er usannsynlig at de oppstår tilfeldig (Raichle, 2011).

Hvilestadienettverk (RSN)

Et av de først etablerte hvilestadienettverkene var det såkalte default mode nettverket (DMN). Dette nettverket består av midtlinje-hjerneområder innen posterior cingulate

hjernebark, precuneus og medial prefrontal hjernebark (Damoiseaux et al., 2006; Greicius et al., 2003; Raichle et al., 2001). DMN kan karakteriseres som et eget nevralt system, på lik linje med andre etablerte nevrale systemer som det visuelle og motoriske (Buckner et al., 2008). Karakteristisk for DMN er at man observerer redusert synkron nevral aktivitet ved løsning av kognitive oppgaver (Buckner, Andrews-Hanna & Schacter, 2008; Damoiseaux et al., 2006; Greicius et al., 2003). Flere teorier om funksjonen til DMN har blitt foreslått. De fleste teoriene har tradisjonelt dreid seg rundt hypotesen om at DMN er viktig for prosessering og gjenkalling av semantisk relatert informasjon og autobiografiske minner (Deco et al, 2011; Greicius et al., 2003). Likevel har det ikke vært unison enighet rundt dette, og forskning tyder nå på at DMN ikke nødvendigvis er involvert i introspektive prosesser (Deco et al, 2011). Nyere undersøkelser av DMN antyder heller at nettverket er involvert i å forberede hjernen på å motta efferent informasjon (Deco et al, 2011). Man ser nå for seg at istedenfor at hjernen statisk venter på å motta ny informasjon, kan synkrone fluktuasjoner i DMN være hjernens måte å forberede seg på og predikere framtidige endringer i miljøet (Deco et al, 2011).

Ut over forskning på DMN, er det siden Biswal med kolleger (1995) påpekte at lavfrekvente fluktuasjoner i hjernebarken kunne representere funksjonelle nettverk gjort en rekke undersøkelser innen dette området (e.g. Beckmann, et al., 2005; Cohen et al., 2008; Damoiseaux et al., 2006; Deco et al., 2011; Meier et al., 2012; Smith et al., 2009; Vincent et al., 2007; Xiong et al, 1999;). Det er produsert en egen database kalt BrainMap (Fox & Lancaster, 2002) som pr i dag inneholder over 1000 artikler på hjerneavbildningsfeltet. Ved å sammenlikne hjernenettverk funnet ved aktiveringsparadigmer i BrainMap med hjernenettverk funnet ved hvilestadiet fMRI er det nå funnet støtte for at RSN reflekterer hele hjernes spekter av aktiveringsbaserte nettverk i tillegg til DMN, og er i kontinuerlig aktivitet, selv når hjernen hviler (Smith et al. 2009).

Man har funnet støtte for at prestasjon på kognitive tester samvarierer med styrken og effektiviteten på RSN (van den Huevel et al., 2009) både innad i distinkte hjerneområder (Wang et al., 2011), og mellom hjerneområder (Song et al., 2008), ved bruk hypotesestyrt RSN analysemetoder. Videre har man funnet at styrken på RSN er forskjellig blant friske forsøkspersoner og personer med diagnostisert Alzheimer (Greicius, Srivasta, Reiss & Menon, 2004), depresjon (Furman, Hamilton & Gotlib, 2011; Sheline, Price, Yan & Mintun, 2010; Veer et al., 2010;), Schizofreni (Bluhm et al., 2007) og Autisme (Anderson et al., 2011). Det er også vist at styrken på RSN korrelerer med grad av lese og skriveferdighet hos

både voksne og barn (Koyama et al., 2011). Videre viser styrken på RSN liten endring mellom kjønn, men samsvarer med etablerte teorier om nevrobiologiske forandringer ved aldring (Allen et al. 2011).

I tråd med funn fra tidligere forskning på studier av cerebrale hvilestadienettverk forventer vi: 1). Å finne distinkte funksjonelle hjernenettverk i områder av hjernebarken tradisjonelt knyttet til ulike mentale prosesser. 2). Vi forventer også at styrken på synkron lavfrekvente nevralt fluktuasjoner som karakteriserer disse nettverkene samvarierer med prestasjon på tradisjonelle nevropsykologiske tester. 3). Videre forventes det at nevropsykologiske tester utviklet for å måle eksekutive funksjoner er signifikant assosiert med nevralt funksjonelle nettverk som tidligere forskning har definert som "eksekutive" eller "kognitive". 4). Og til slutt ønsker vi å undersøke hvorvidt enkelte områder internt i et nettverk viser signifikant sterkere aktivisering sammenliknet med andre områder innad i nettverket, relatert til prestasjon på nevropsykologiske tester.

Metode

Deltakere

Totalt 41 deltakere gjennomførte nevropsykologisk testing i del en av undersøkelsen. Tretten deltakere ble ekskludert fra undersøkelsen etter første del fordi de ved tidspunkt for del to var flyttet fra området og dermed ikke lengre hadde mulighet til å delta. Ingen deltakere ble ekskludert på annet grunnlag. De resterende 28 deltakerne dannet datagrunnlaget i undersøkelsen. Av de 28 deltakerne var det 20 kvinner og 8 menn. De hadde en gjennomsnittsalder på 22,39 år (range: 20-38) og 26 av 28 deltakere oppga at de var studenter. Gjennomsnittlig fullført utdannelse var 14,32 år (range: 12.5-21 år). Ingen av deltakerne oppgav at de ved tidspunktet for undersøkelsen, eller tidligere, var eller hadde vært rammet hjernesker, alvorlige psykiske lidelser, sykdommer i hjernen eller sentralnervesystemet, eller annen alvorlig sykdom. Videre deltok ingen personer med metall-implantater i kroppen, implantert Cardioverter Defibrilator (ICD), pacemaker eller andre implanterte elektroniske apparater.

Deltakerne ble rekruttert gjennom plakater på universitetet i Tromsø. Det ble gitt gavekort på 400kr som kompensasjon for deltakelse. Undersøkelsen ble også regnet som godkjent arbeidskrav i et grunnleggende psykologiemne ved Universitetet i Tromsø. Det ble innhentet informert samtykke fra alle deltakerne (se appendiks A). Undersøkelsen er godkjent av regional etisk komité (REK) med REK-nummer 2012-1588

Prosedyre

Undersøkelsen besto av to hoveddeler: Del en som var nevropsykologisk testing, og del to som var en 20 minutter lang fMRI undersøkelse. Alle deltakerne ble først testet med et identisk nevropsykologisk testbatteri (del en). Tabell 1 illustrerer hvilke tester som er inkludert i testbatteriet, og i hvilken rekkefølge testene ble gjennomført. Etter en periode som varierte fra to til seks måneder ble deltakerne undersøkt i en hvilestadie fMRI-skanning (del to). Alle deltakerne gjennomførte del en før del to ble påbegynt. Dette medfører at noen deltakere ventet lengre enn andre mellom del en og del to. Etter at alle tilgjengelige deltakere hadde gjennomført både del en og del to ble anonymiserte data fra begge delene analysert statistisk.

Del 1: Nevropsykologisk testbatteri. Alle deltakerne ble testet ved universitetet i Tromsø av viderekommende psykologistudenter. Testingen ble gjennomført på ett av universitetets testrom. Til stede under testingen var kun deltaker og testleder. Testingen ble gjennomført i et rolig miljø uten distraksjoner. I hovedsak ble testingen gjort på kveldstid. Ingen testopptak startet før klokken 12 eller senere enn klokken 20. Deltakerne ble vurdert som våkne og opplagte og alle testopptakene ble vurdert som valide.

Tabell 1

Nevropsykologisk testbatteri. Gjennomført i rekkefølge fra øverst til nederst.

D-KEFS Trail Making Test

California Verbal Learning test II, standard format umiddelbar del.

D-KEFS Color Word Test

California Verbal Learning test II, standard format utsatt del

Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence

Hospital Anxiety and Depression Scale

SF-36

D-KEFS Trail Making Test (TMT) og Color Word Test (CW). D-KEFS batteriet (Delis, Kaplan & Kramer, 2001) er et kognitivt testbatteri bygget opp av ulike tester ment til å måle et bredt spekter av eksekutive funksjoner. TMT består av fem betingelser hvor betingelse 1 måler hurtig visuell skanning, betingelse 2 måler sekvensering av tall, betingelse 3 måler sekvensering av bokstaver, betingelse 4 måler veksling mellom tall og bokstaver og betingelse 5 måler motorisk hurtighet (Straus, Shermann & Spreen, 2006). CW består av fire betingelser hvor betingelse 1 måler hurtig fargebenevnelse, betingelse 2 måler hurtig lesning

av ord og betingelse 3 og 4 måler responsheining for overlærte responser og fleksibilitet (Straus et al., 2006). For utfyllende beskrivelse, samt oversikt over undersøkelser, klinisk og normativ data for TMT og CW se Straus, Shermann og Spreen (2006) og Lezak, Howieson, Bigler og Tranel (2012).

California Verbal Learning Test II (CVLT II). CVLT II (Delis, Kramer, Kaplan, og Ober, 2000) er en nevropsykologisk test ment til å måle verbal hukommelse- og innlæringsevne. Dette gjøres ved at testleder leser opp to ordlister som deltakeren skal gjengi. Ordliste 1 leses først opp fem ganger. Deltakeren skal forsøke å gjengi ordlisten mellom hver opplesning. Så leses ordliste 2 opp og deltakeren skal forsøke å gjengi denne, for så å gjengi ordliste 1. Testen kommer i to standartformater og et kortformat. I inneværende undersøkelse ble alle deltakere testet med standardformat A. Skårene på de ulike delprøvene i CVLT II gir opphav til et stort antall mål på ulike hukommelsesfunksjoner. Inneværende undersøkelse anvender sju av disse målene, illustrert i tabell 3 som CVLT 1-7. CVLT 1 er ett mål på innlæringsevne og baserer seg på totalskåren fra de fem første forsøkene på å gjengi ordliste 1. CVLT 2 er en distraksjonsbetingelse hvor deltaker skal gjengi ordliste 2. CVLT 3 er et mål på umiddelbar hukommelse for ordliste 1 etter distraksjon i form av ordliste 2. CVLT 4 er et mål på umiddelbar hukommelse for ordliste 1, ved hjelp av stikkord. CVLT 5 er et mål på utsatt hukommelse for ordliste 1, og CVLT 6 er et mål på utsatt hukommelse for ordliste 1 ved hjelp av stikkord. CVLT 7 er en gjenkjenningsbetingelse hvor deltaker skal svare ja eller nei på om ord som testleder leser opp var med i liste 1.

Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI). WASI (The Psychological Corporation, 1999) er en komprimert utgave av Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) og er ment til å gi et mål på verbal og visuospatial kognitiv funksjon. Opprinnelig ble WAIS utviklet for å gi et mål på fire ulike aspekter av kognitiv funksjon: verbal og visuospatial resonneringsevne, psykomotorisk hurtighet og arbeidsminne. I WASI-batteriet er tester av psykomotorisk hurtighet og arbeidsminne fjernet og testen består kun av fire deltester. Dette gjør WASI godt egnet for å gi et mål på kognitiv funksjon i situasjoner hvor det eksempelvis er mangel på tid eller hvor testpersonen/pasienten ikke er motivert for langvarig testing. De fire deltestene i WASI er Matriser (MA), Terningmønster (TM), Ordforståelse (OM) og Likheter (LI). De to deltestene Terningmønster og Matriser bidrar til det visuospatiale delen, mens deltestene Likheter og Ordforståelse hører til i den verbale delen.

Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD). HAD (Nasjonalt kompetansesenter for aldring og helse, 1999) er kort screeningskjema ment for å kartlegge symptomer på angst og depresjon. Skjemaet består av fjorten spørsmål med alternativer som gir fra null til tre poeng. Halvparten av spørsmålene er ment til å måle symptomer på angst og halvparten på depresjon. Svarene på spørsmålene summeres opp og man får da en depresjonsskala, en angstskala og en totalskala ment til å reflektere en blanding av angst og depresjon. En skåre på 11 eller mer på angst eller depresjonsskalaen regnes for å være et tilfelle av angst eller depresjon, og en skåre på 19 eller mer på totalskalaen regnes for å være et tilfelle av blandet angst og depresjon. Skårer under disse verdiene regnes for å kunne reflektere et visst symptomtrykk, men ikke i den grad at det trengs spesifikk behandling for angst eller depresjon.

Short Form (36) Health Survey (SF-36). SF-36 (QualityMetric, 2014) er et spørreskjema med 36 spørsmål ment til å måle mental og fysisk helse. De 36 spørsmålene gir opphav til 8 skalaer som igjen oppsummeres i de to faktorene mental og psykisk livskvalitet. For en utvidet forklaring av faktorene og spørsmålene som bidrar til mål på mental og fysisk livskvalitet se Ware (2014).

Del 2: fMRI skanning. Deltakerne gjennomførte et ca 34 minutter langt MRI-opptak ved Radiologisk Avdeling, Universitetssykehuset-Nord-Norge (UNN) Tromsø. Opptaket besto av en MRI serie på ca 12 minutter hvor det ble tatt ett strukturelt bilde (3D turbo field echo scan: T1-vektet MPRAGE, TR = 1825 ms, TI = 855 ms, TE = 4.0 ms, flip angle = 8°, voksel oppløsning = 0.94 x 0.94 x 1.25 mm³) og en funksjonell serie (single-shot EPI skann: TR = 2600 ms, TE = 45 ms, flip vinkel = 77°, voksel oppløsning = 3.75 mm isotropisk, og 270 dynamiske skann). Resterende tid i MR maskinen var ikke knyttet mot gjeldene undersøkelser og beskrives derfor ikke videre. Opptaket ble gjort med en Phillips Intera 1,5 tesla skanner med 8-kanals hodespole. Alle deltakerne ble bedt om å ligge helt i ro med øynene åpne og fokusere på ett kryss over seg i skanneren (Allen et al., 2011). Deltakerne fikk ingen annen form for stimulans under fMRI opptaket. Testopptaket ble gjort på universitetssykehuset i Nord-Norge av radiograf ansatt ved UNN Tromsø. Instruksjoner til deltakerne ble gitt av viderekommende psykologistudenter. Skanningsparadigmet ble utviklet av veileder og biveileder. Innstillinger av fMRI-skanner ble gjort av biveileder og radiograf. Alle deltakerne ble vurdert som våkne og innstilte på å gjennomføre skanningen. Alle deltakerne rapporterte å ha forstått instruksjonene samt fulgt dem under hele fMRI opptaket.

Databehandling og statistiske analyser

Preprosessering av MRI data. Preprosessering av hjerneavbildningsdata for statistisk analyse ble gjort ved hjelp av statistical parametric mapping (SPM). Inneværende undersøkelse benyttet SPM 8 (Wellcome trust center for neuroimaging, 2013). Funksjonell MRI data fra hver enkelt deltaker ble korrigert for bevegelse ved å benytte standardoppsettet i SPM. Det strukturelle T1-vektede bildet for hver deltaker ble så samregistrert med det gjennomsnittlige funksjonelle bildet for deltakeren ved hjelp av en felles informasjonskostnadsfunksjon (mutual information cost function). De funksjonelle optakene ble normalisert til Monreal Neurological Institute (MNI) standard ved å benytte et sannsynlighetsrammeverk kalt Unified segmentation (Ashburner & Friston, 2005). Normaliserte funksjonelle data ble til slutt glattet (smoothed) med en 8mm (full width half maximum) Gaussian kernel. De preprosesserte bildene ble til slutt visuelt inspisert for feil i normalisering og samregistrering.

Group independent component analysis (GICA). GICA av preprosesserte fMRI data ble gjennomført ved å anvende verktøyboksen i GIFT (Group ICA of MRI Toolbox) programmet (Calhoun et al., 2001) for SPM. Første skritt var å identifisere antallet komponenter. Dette ble gjort ved hjelp av prinsipiell komponentanalyse (PCA) med det innebygde PCA programmet i GIFT. Dette resulterte i 26 komponenter. ICA algoritmen (Infomax) ble repetert 10 ganger av ICASSO-modulen for å få pålitelige ICA estimater. Komponentene ble så sortert i rekkefølge fra sterkest til svakest ved multippel regresjon, før utvelgelse av valide RSN. Potensielle RSN ble så vurdert visuelt av to observatører ved to uavhengige anledninger. De to observatørene kom deretter til enighet om hvilke RSN som skulle analyseres videre. Utvelgelse av RSN ble så gjort ved å sammenlikne identifiserte komponenter med RSN identifisert i tidligere undersøkelser (Allen et al., 2011; Beckman et al., 2005; Smith et al., 2009).

Design matrix for MANCOVAN. For å undersøke spatiale assosiasjoner mellom RSN og prestasjon på nevropsykologiske tester (NPT) ble alle registrerte NPT data lagt inn som kovariater i en multivariat analyse av kovarians (MANCOVAN) i GIFT. Det er velkjent at kognitive tester kan overlape når det kommer til forklart varians. Den endelige modellen besto derfor av NPT resultater som dannet en valid regresjonsmodell basert på akseptable verdier av variansinflatningsfaktorer (VIF). I tillegg ble kjønn, alder og symptomskårer på angst og depresjon (HADS) inkludert som prediktorer. Data for SF-36 lot seg ikke inkludere grunnet multikollinearitet med HAD. Også deltester fra CVLT-II hadde uakseptable verdier

for multikollinearitet, og kun total innlæringssskåre og gjenkjenningsskåre ble benyttet i analysen. Alle utvalgte lineære prediktorer, utenom TMT 5, var normalfordelte i følge Kolmogorov-Smirnov testen. Resultater på TMT 5 ble derfor log-transformert før de ble inkludert i MANCOVAN. På grunn av et relativt lite utvalg ble ingen interaksjonseffekter undersøkt. Design-matrixet består derfor av hovedeffektene av de inkluderte variablene. Den endelige modellen hadde ingen variabler med VIF > 2.2. Tilfeldige variabler (nuisance variables: translation, rotation) bli ikke inkludert i designet da det ikke var signifikante korrelasjoner mellom noen av prediktorene og translation eller rotation ($r < .15, p > .15$)

MANCOVAN. MANCOVAN anvender en reversert stegvis prosedyre (backward stepwise) for den multivariate analysen. For en detaljert beskrivelse av denne prosedyren se Allen et al., (2011). Kort beskrevet skjer en reversert stegvis utvelgelse ved at man ved hjelp av multivariat kovariansanalyse tester hver prediktor for om den predikerer variabilitet i den multivariate responsen. Hvert steg gjennomfører en F-test ved å anvende Wilks Lambda sannsynlighetsratio-test. Deretter kjøres den reduserte modellen med signifikante prediktorer gjennom univariate tester korrigert for multiple sammenlikninger. Både multivariate og univariate tester ble korrigert for multiple sammenlikninger ved $\alpha = 0.05$ signifikansnivå ved False Discovery Rate correction (Genovese et al., 2002).

Resultater

Nevropsykologiske tester

Tabell 2-6 illustrerer utvalgets resultater på de nevropsykologiske testene. Resultatene formidles som standardskårer for D-Kefs testene CW og TMT (gjennomsnitt = 10, SD = 3). For CVLT-II innlæring (betingelse 1) presenteres de som T-skårer for betingelse 1 (gjennomsnitt = 50, SD = 10), og som Z-skårer for de øvrige CVLT-II deltestene (gjennomsnitt = 0, SD = 1). Skårer for de fire WASI deltestene illustreres som T-skårer, mens de for WASI verbal, visuell og fullskala IQ presenteres som IQ-skårer (gjennomsnitt 100, SD 15). Resultater på HAD er presentert som totalt antall poeng på spørreskjemaet. Resultater på SF-36 er presentert som T-skårer på skalaene Psykisk og Fysisk livskvalitet. Gjennomsnitt, konfidensintervall for gjennomsnitt, standardavvik og range (inkludert minimum og maksimum) er presentert i tabell 2-6. Gjennomsnitt, konfidensintervall for gjennomsnitt, standardavvik og rekevidde (inkludert minimum og maksimum) samt skåre for hver enkelt deltaker er presentert i tabell B1-B5 i appendiks B.

Tabell 2
Utvalgets resultater på TMT

	TMT 1	TMT 2	TMT 3	TMT 4	TMT 5
Gjennomsnitt	10.82	10.36	9.79	9.39	11.43
95% CI					
Min	10.11	9.37	8.53	8.28	10.68
Maks	11.53	11.34	11.04	10.51	12.18
SD	1.82	2.54	3.24	2.87	1.93
Range	7	9	12	12	9
Min	7	5	2	1	4
Maks	14	14	14	13	13

Note. TMT 1-5 = Trail making test betingelse 1-5. Betingelse 1 måler hurtig visuell skanning, betingelse 2 måler sekvensering av tall, betingelse 3 måler sekvensering av bokstaver, betingelse 4 måler veksling mellom tall og bokstaver og betingelse 5 måler motorisk hurtighet

Tabell 3
Utvalgets resultater på CVLT

	CVLT 1	CVLT 2	CVLT 3	CVLT 4	CVLT 5	CVLT 6	CVLT 7
Gjennomsnitt	56.53	.21	.62	.37	.58	.46	-.27
95% CL							
Min	52.21	-.16	.18	-.06	.16	.02	-.61
Maks	60.85	.59	1.06	.81	1.01	.90	.06
SD	11.15	.97	1.13	1.12	1.10	1.10	.85
Range	51	4	5	4.5	4.5	5	4
Min	24	-1.5	-3	-3	-3	-3.5	-3.5
Maks	75	2.5	2	1.5	1.5	1.5	.5

Note. CVLT 1 = innlæring. CVLT 2 = distraksjonsbetingelse, CVLT 3 = umiddelbar hukommelse, CVLT 4 = umiddelbar hukommelse med stikkord. CVLT 5 = utsatt hukommelse, CVLT 6 = utsatt hukommelse med stikkord, CVLT 7 = ja/nei gjenkjenning.

Tabell 4
Utvalgets resultater på Color-Word

	CW1	CW2	CW3	CW4
Snitt	8.64	10.14	10.61	9.89
95% CI				
Min	7.49	9.36	9.70	8.70
Maks	9.80	10.92	11.51	11.80
SD	2.97	2.01	2.33	3.01
Range	12	8	11	13
Min	1	5	4	1
Maks	13	13	15	14

Note. CW 1-4 = Color-Word betingelse 1-4. betingelse 1 måler hurtig fargebenedvneelse, betingelse 2 måler hurtig lesning av ord og betingelse 3 og 4 måler responsshemming for overlærte responser og fleksibilitet.

Tabell 5
Utvalgets resultater på WASI deltester, samt WASI Verbal, Visuell og Fullskala IQ

	OF	TM	LI	MA	Verbal IQ	Visuell IQ	Full IQ
Snitt	56.43	55.43	54.82	56.14	109.04	109.43	110.46
95% CI							
Min	53.04	52.41	51.56	53.49	104.07	105.07	105.43
Maks	59.81	58.45	58.08	58.79	114.00	113.79	115.30
SD	8.73	7.79	8.41	6.83	12.80	11.24	12.47
Range	30	30	31	30	51	50	49
Min	40	39	37	37	83	82	87
Maks	70	69	68	67	134	132	136

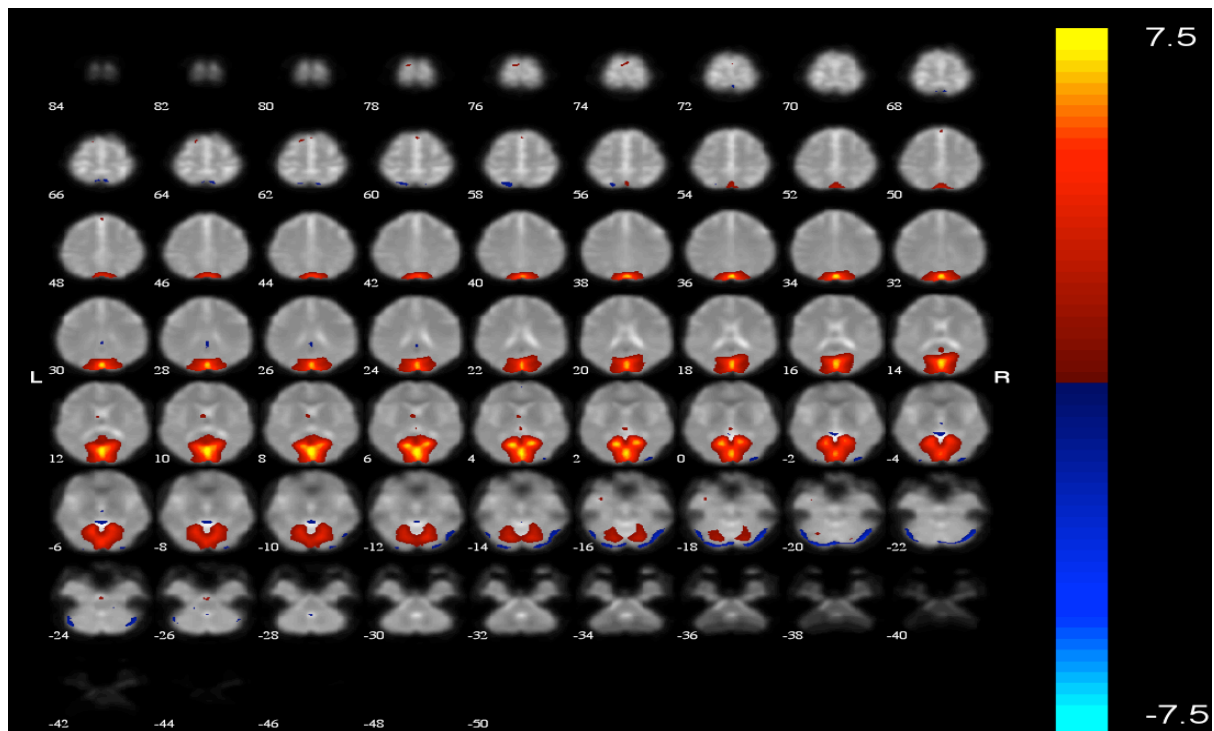
Note. OF = Ordforståelse, TM = Terningmønster, LI = Likheter, MA = Matriser.

Tabell 6
Utvalgets skåre på HAD og SF-36

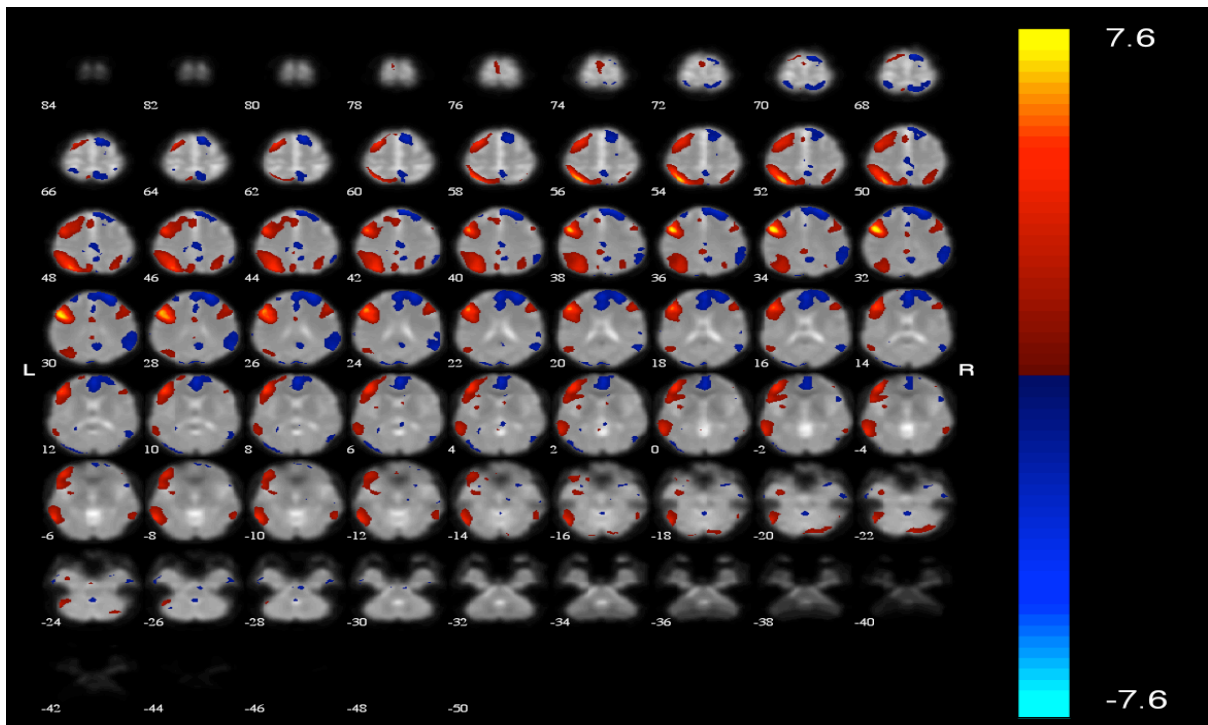
	HAD total	SF36 fysisk livskvalitet	SF36 Psykisk livskvalitet
Snitt	6	51.46	49.81
95% CI			
Min	4.54	48.54	46.42
Maks	7.46	54.39	53.20
SD	3.67	7.39	8.57
Range	13	30	33.3
Min	1	32.3	31.4
Maks	14	62.3	64.7

Hvilestadienettverk

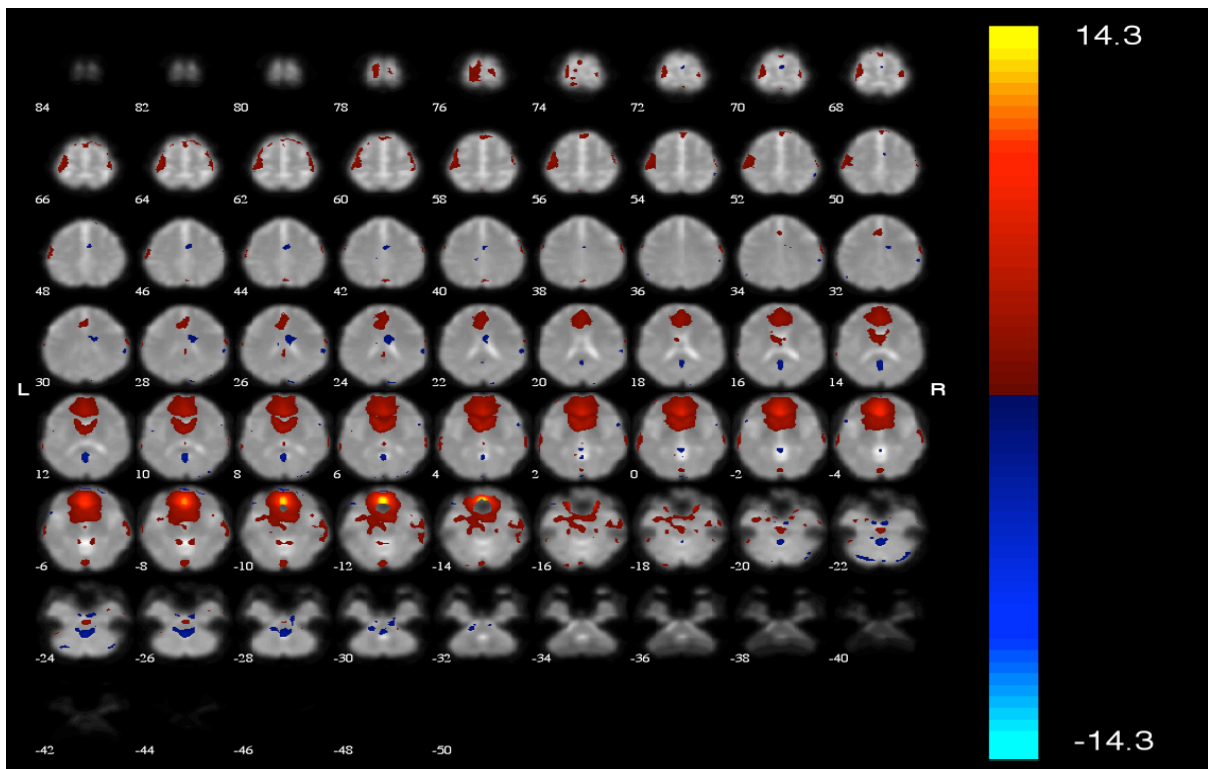
Av de 26 komponentene identifisert ved GICA var det 10 komponenter som ble utvalgt som RSN og tatt med til videre analyse. Disse 10 er i samsvar med tidligere identifiserte RSN (Allen et al., 2011; Beckman et al., 2005; Smith et al., 2009). De 16 nettverkene som ikke ble analysert videre var ved visuell inspeksjon hovedsakelig støy fra bevegelse, blodgjennomstrømning i store arterier og andre artefakter som ikke hadde direkte relevans for aktivitet i korteks. Figur 1 – 10 illustrerer de utvalgte RSN.



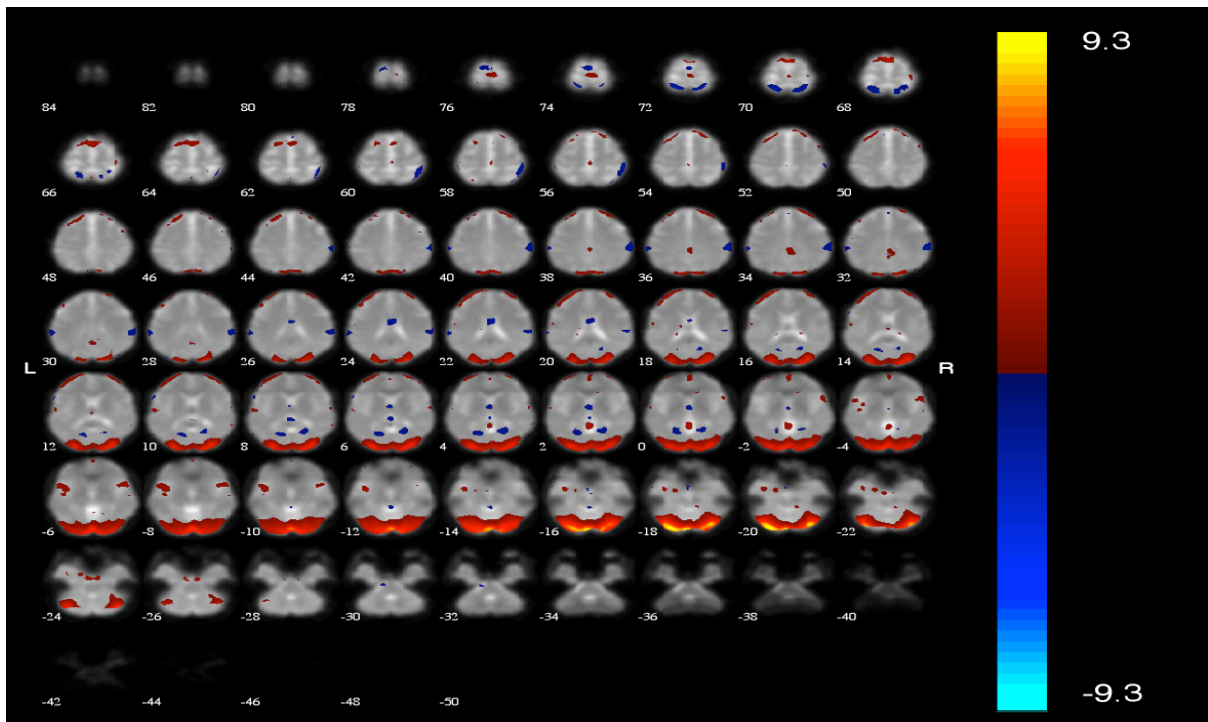
Figur 1. Medialt visuelt nettverk (komponent 2). Hovedsakelig lokalisert mediant i bakhodelappen. Tilsvare Smith et al. (2009) nettverk nummer 1.



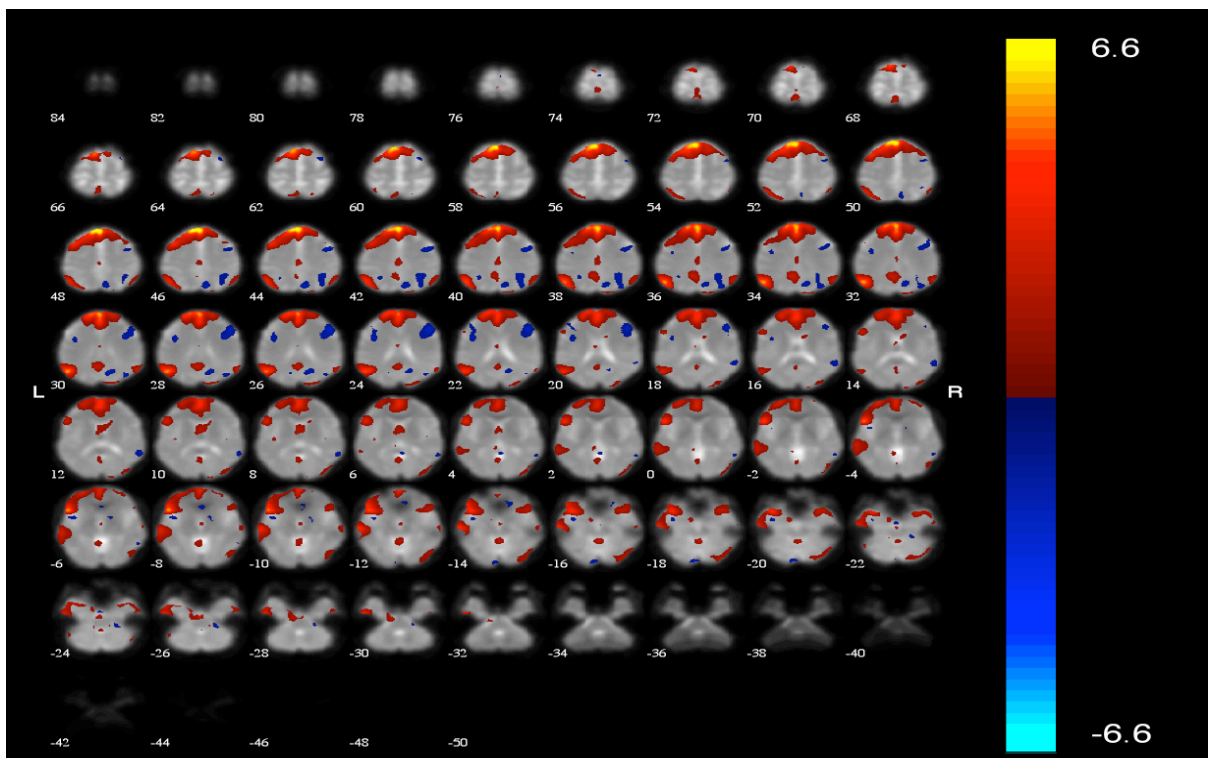
Figur 2. Venstre frontoparietalt nettverk (Komponent 3). Hovedsakelig aktivering i pannelappen og i isselappen. Man ser både positiv og negativ synkron aktivering. Tilsvare Smith et al. (2009) nettverk nummer 10.



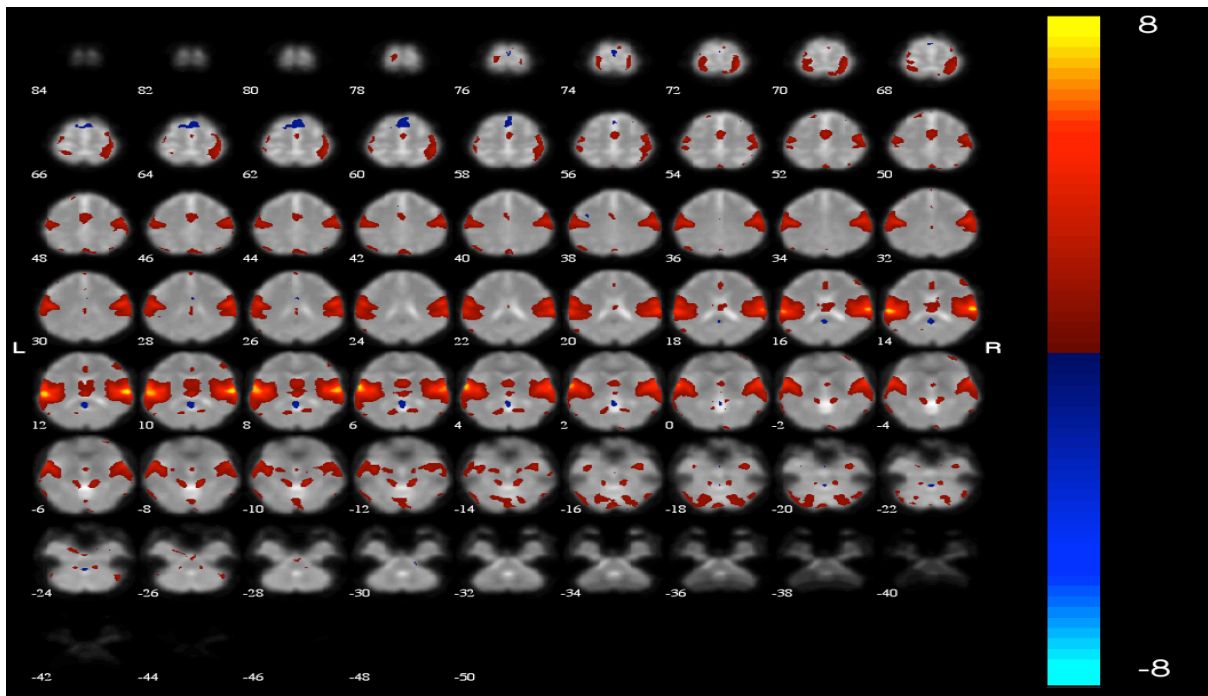
Figur 3. Eksekutivt nettverk (komponent 4). Primært lokalisert i mediant i pannelappen. Tilsvare Smith et al. (2009) nettverk nummer 8.



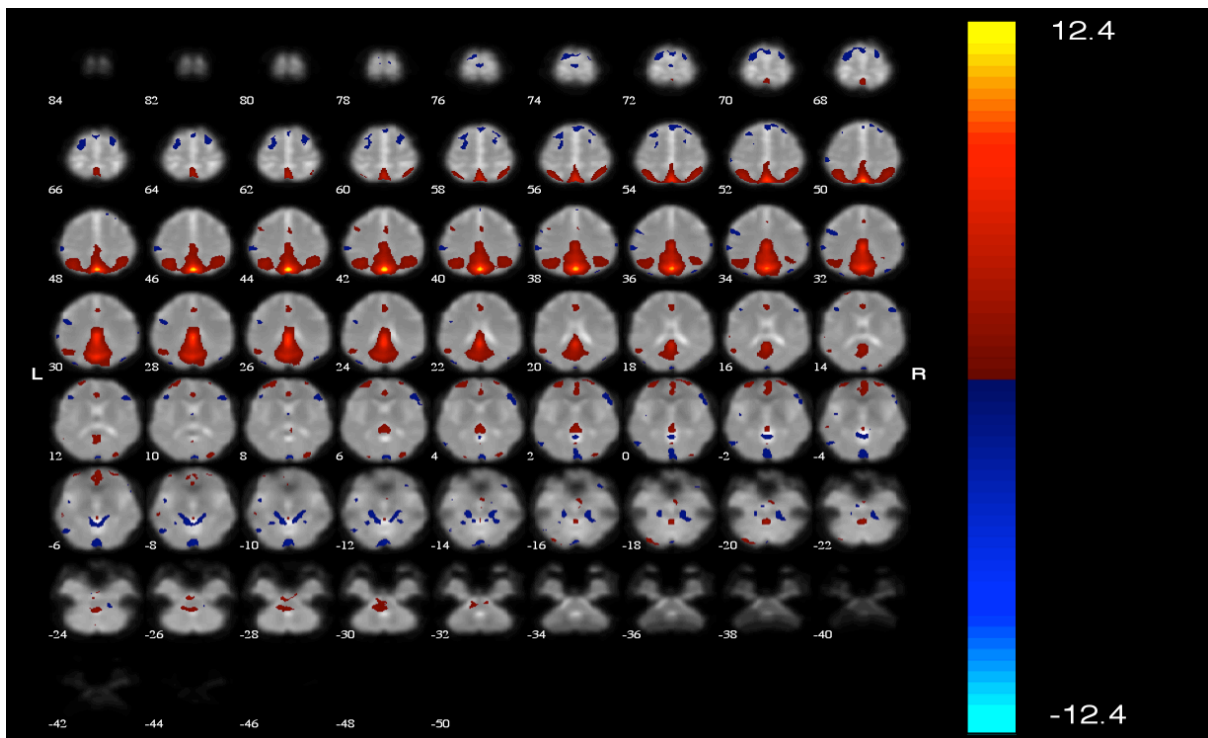
Figur 4. Occipittalt visuelt nettverk (komponent 5). Lokalisert bilateralt og mediant i bakodelappen. Tilsvarer Smith et al. (2009) nettverk nummer 2.



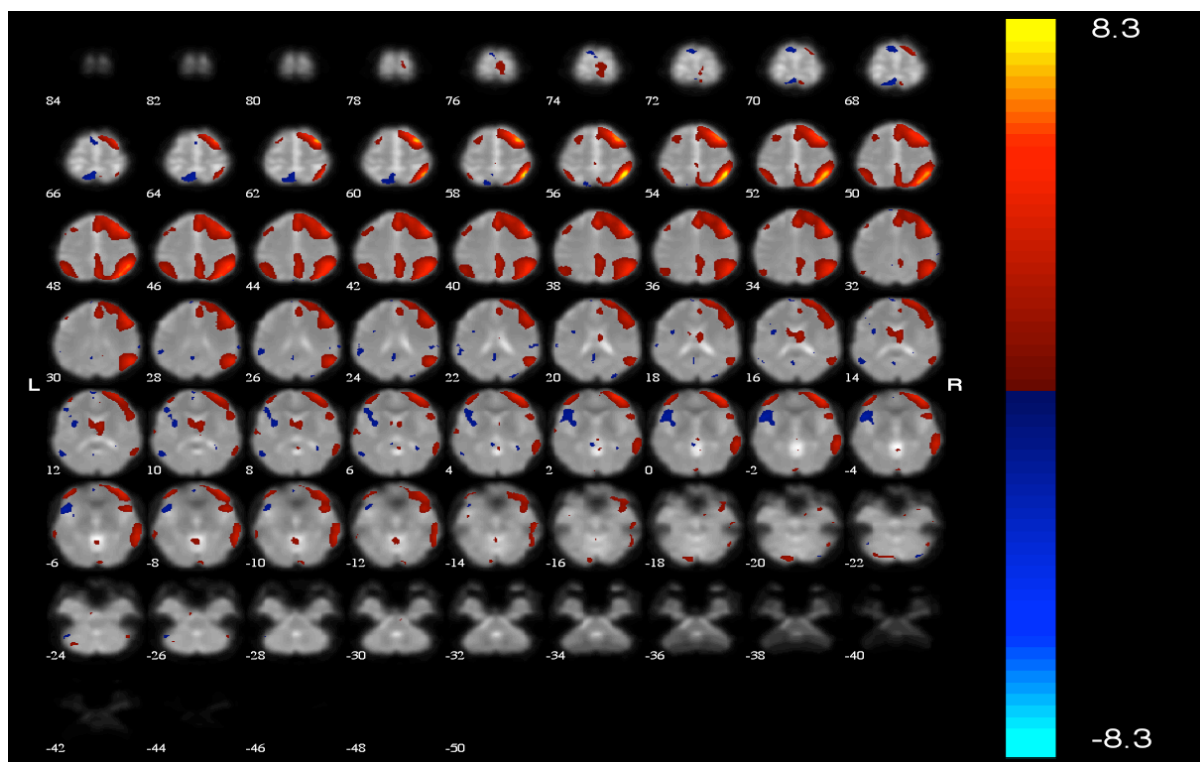
Figur 5. Frontoparietalt kognitivt nettverk (Komponent 6). Hovedsakelig aktivering i pannelappen og i isselappen. Tilsvarer Smith et al. (2009) nettverk nummer 9.



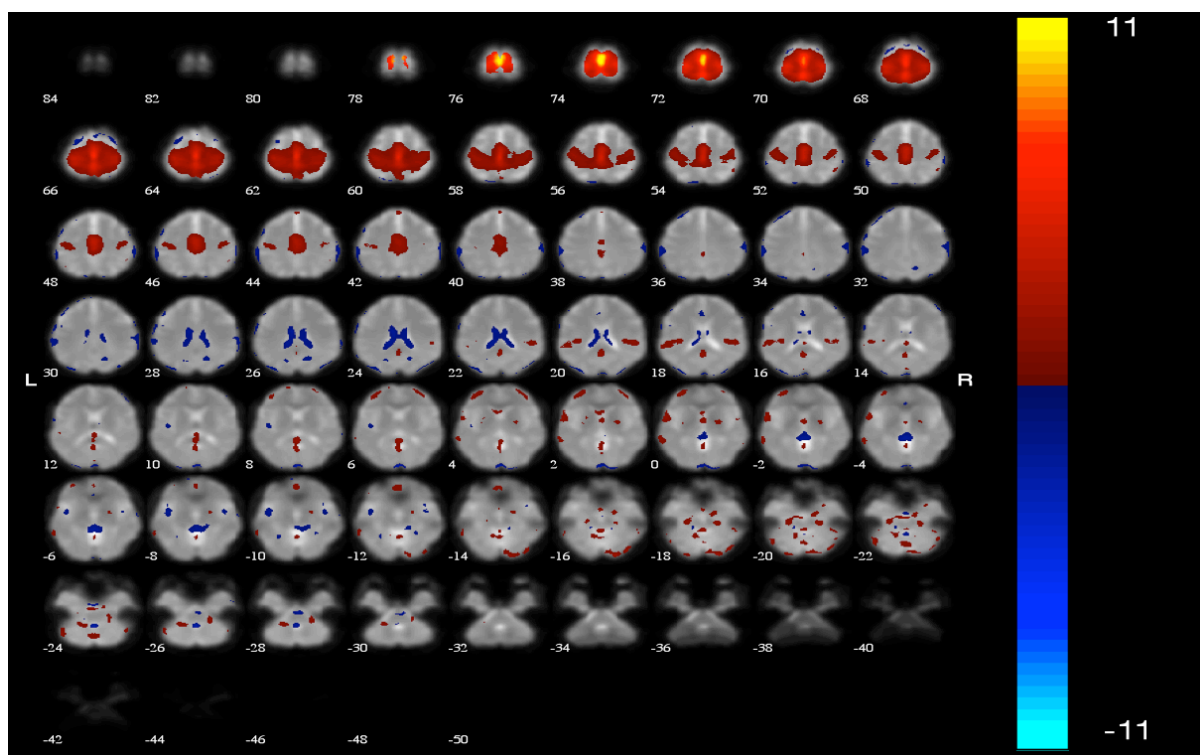
Figur 6. Auditivt nettverk (komponent 8). Nettverket viser bilateral aktivering i isse og pannelapp. Tilsvare Smith et al. (2009) nettverk nummer 7.



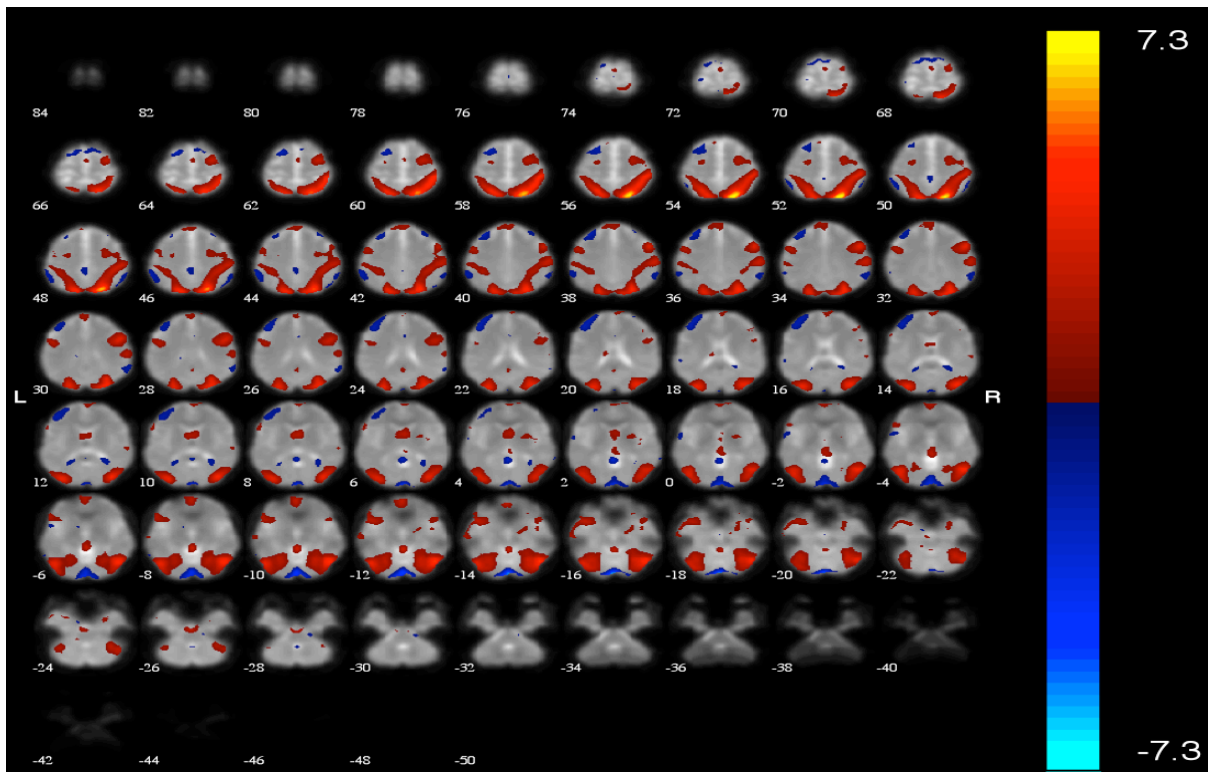
Figur 7. Default mode nettverk (komponent 10). Nettverket viser medial aktivering i posterior cingulate hjernebark, precuneus og medial prefrontal hjernebark. Tilsvare Smith et al. (2009) nettverk nummer 4.



Figur 8. Høyre frontoparietalt nettverk (komponent 11). Primært Høyresidig aktivering i panne og isselapp. Tilsvare Smith et al. (2009) nettverk nummer 11.



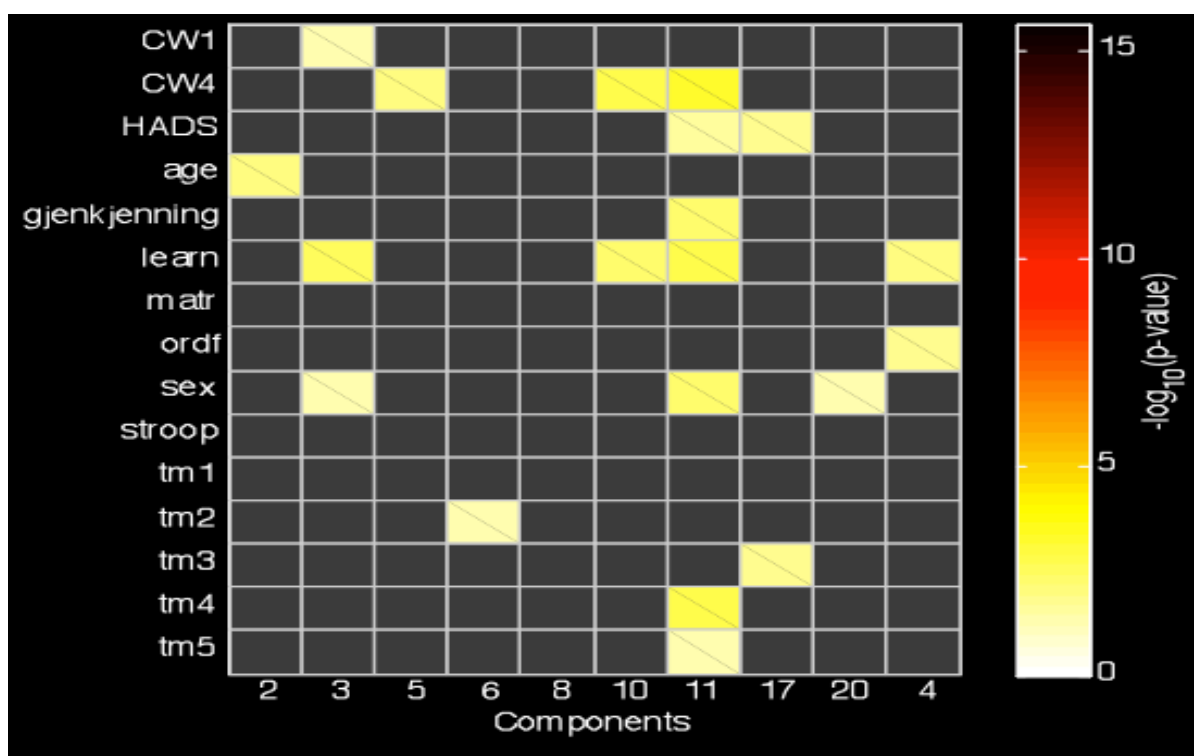
Figur 9. Sensorisk-motorisk nettverk (komponent 17). Nettverket viser bilateral aktivering i sensorisk og motorisk hjernebark, medialt i isse og pannelapp. Tilsvare Smith et al. (2009) nettverk nummer 6.



Figur 10. Lateralt visuelt nettverk (komponent 20). Nettverket viser aktivering bakhodelappen, primært bilateralt i sekundær synshjernebark. Man ser også lateral aktivering i hjernebark innad i pannelappen og inhibitorisk aktivering medialt i primær synshjernebark. Tilsvare Smith et al. (2009) nettverk nummer 3.

Multivariate analyser

Som vist i figur 11, fant vi signifikante assosiasjoner mellom identifiserte RSN og prestasjon på de fleste nevropsykologiske testene i testbatteriet. De eneste testene hvor vi ikke fant en slik signifikant assosiasjon var Matriser og CW 3 og TMT 1. Alder var negativt relatert til styrken på RSN i medialt visuelt nettverk. Økende alder antydes dermed å være assosiert med svakere styrke på funksjonelle forbindelser internt i dette nettverket. Skåre på HAD var positivt korrelert med styrken på sensorisk-motorisk og høyre frontoparietalt nettverk. Kvinner ble funnet å ha sterkere forbindelser i både høyre og venstre frontoparietalt nettverk, samt medialt visuelt nettverk, sammenliknet med menn.



Figur 11. Signifikante multivariate korrelasjoner mellom RSN og prestasjon på nevropsykologiske tester.

Univariate resultater

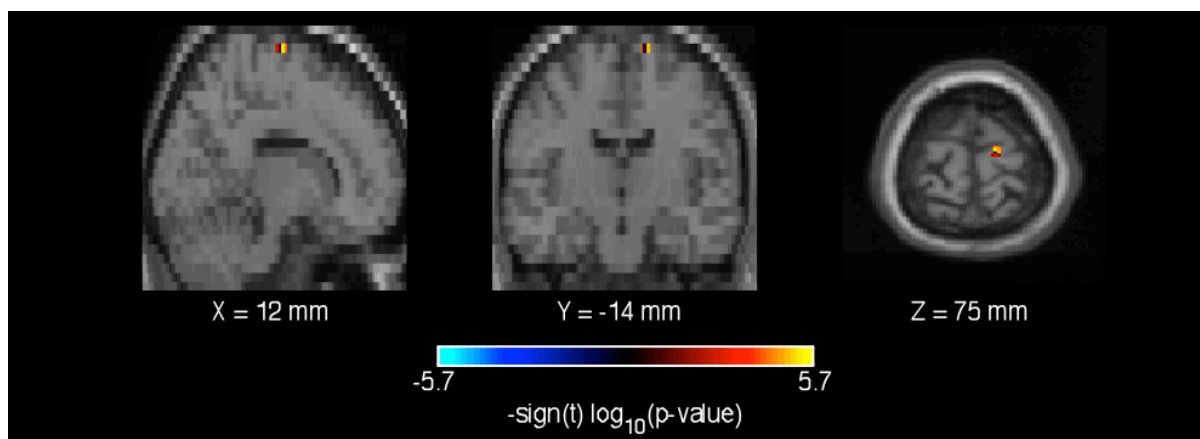
Univariate assosiasjoner ble identifisert på grunnlag av den multivariate analysen. De univariate assosiasjonene er dermed kontrollert for alle andre kovariater, med en grenseverdi på $p < 0.05$ FDR-korrigert. Tabell 7 illustrerer hvilke RSN / komponenter og nevropsykologiske tester som viste signifikant samvariasjon. Tabellen angir også i MNI koordinater for toppaktivering (peak activation) og hvilket anatomisk område i hjernen disse koordinatene tilsvarer.

Tabell 7

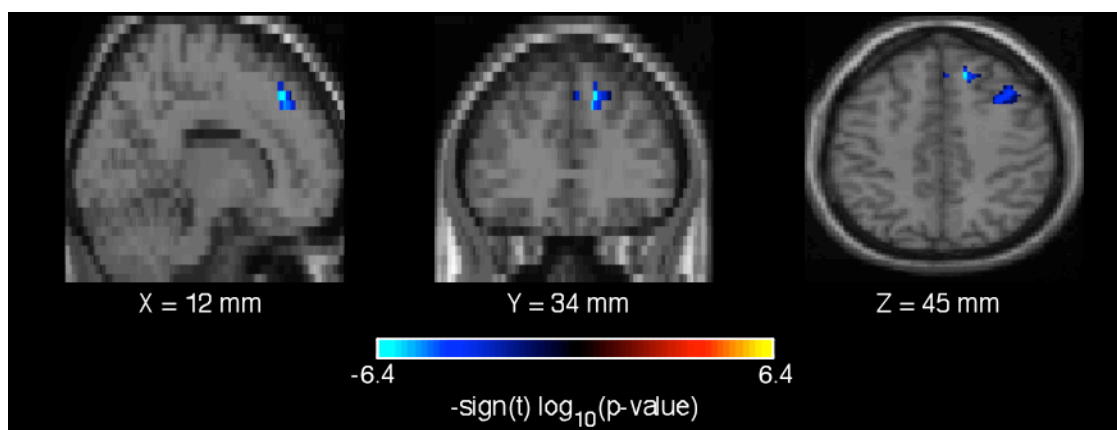
Signifikante univariate resultater

Nevropsykologisk test	RSN (komponent)	MNI koordinat for toppaktivering	Anatomisk område
TMT 3	Sensorisk-motorisk (komponent 17)	12, -14, 75	Høyre medial frontal gyrus
TMT 4	Høyre frontoparietalt nettverk (komponent 11)	12, 34, 45	Høyre medial frontal gyrus
TMT 5	Høyre frontoparietalt nettverk (komponent 11)	34, 20, 40	Høyre midtre frontal gyrus
CW 1	Frontoparietalt kognitivt nettverk (komponent 6)	-40, 20, 0	Venstre inferior frontal gyrus
CW 4	Occipitalt visuelt nettverk (komponent 5) og Frontoparietalt Kognitivt nettverk (Komponent 6),	24, -84, 10	Venstre Cuneus
WASI Ordforståelse	Eksekutivt nettverk (komponent 4) og Eksekutivt nettverk (komponent 4)	2, 62, 0	Høyre Medial frontal gyrus
CVLT II 1	Høyre frontoparietalt nettverk (komponent 11) og Frontoparietalt kognitivt nettverk (komponent 6)	-16, 24, 0	Venstre caudate nucleus
		56, -62, 40	Høyre Angular gyrus
		-42, -76, 40	Venstre midtre occipital gyrus

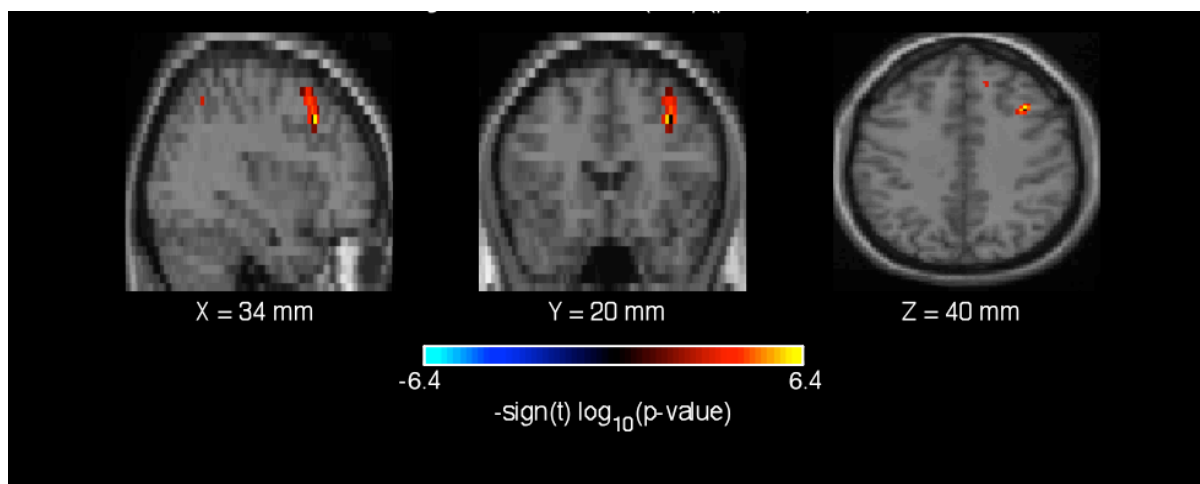
Trail Making Test. Prestasjon på TMT 3 korrelerte positivt med aktivering av medial frontal gyrus i det sensorisk-motoriske nettverket. Prestasjon på TMT 4 samvarierte med inhibitorisk aktivitet i høyre frontoparietalt nettverk, med aktiveringstopp i høyre mediale frontalgyrus. Prestasjon på TMT 5 korrelerte positivt med aktivering i kognitivt høyre frontoparietalt nettverk, med toppaktivering i høyre midtre frontal gyrus. Figur 12 A-C illustrerer MNI koordinater for toppaktivering i RSN korrelert med TMT 3 - 5.



Figur 12 A. Signifikant korrelasjon mellom Prestasjon på TMT 3 og aktivering i sensorisk-motorisk nettverk. MNI koordinater for toppaktivering: X=12, Y=14, Z=75. Effektstørrelse (gjennomsnittlig beta) = 0.6. $P < 0.05$.

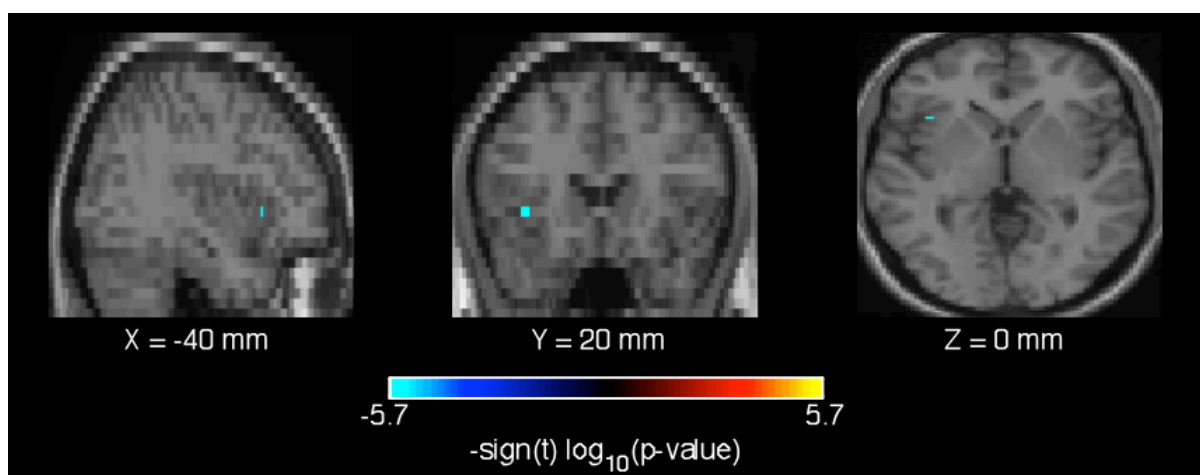


Figur 12 B. Signifikant korrelasjon mellom prestasjon på TMT 4 og toppaktivering av høyre mediale frontalgyrus i høyre frontoparietalt nettverk. MNI koordinater for toppaktivering: X=12, Y=34, Z=45. Effektstørrelse (gjennomsnittlig beta) = -0.5. $P < 0.05$.

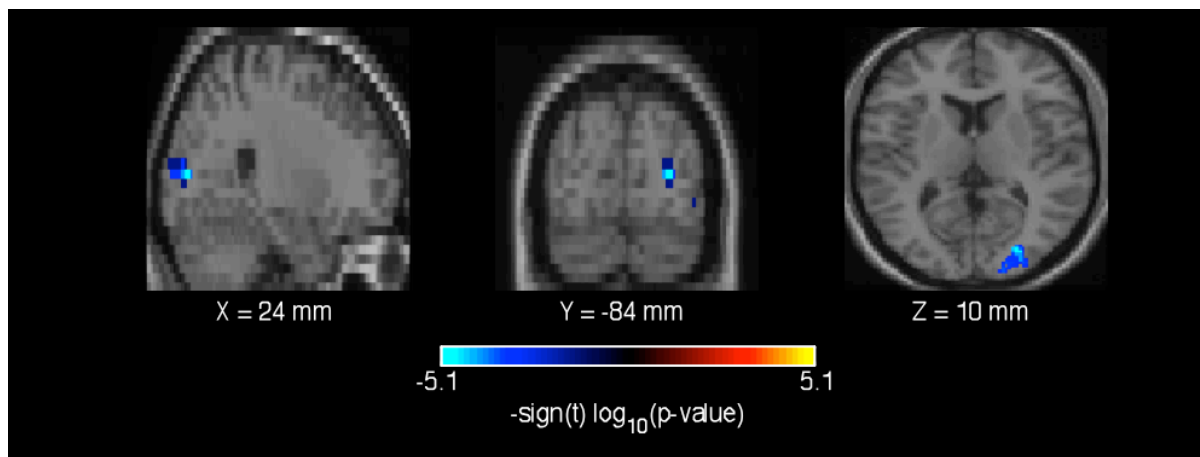


Figur 12 C. Signifikant korrelasjon mellom prestasjon på TMT 5 og aktivering i høyre frontoparietalt nettverk. Toppaktivering var i høyre midtre frontal gyrus. MNI koordinater for toppaktivering: X=34, Y=20, Z=40. Effektstørrelse (gjennomsnittlig beta) = 4.5. $P < 0.05$.

Color Word. Skårer på CW 1 viste en signifikant korrelasjon med deaktivering av et område i venstre inferior frontale gyrus i frontoparietalt kognitivt nettverk. Prestasjon på CW 4 viste signifikant assosiasjon med anatomiske samlinger (clusters) i to overlappende nettverk, frontoparietalt kognitivt nettverk og occipitalt visuelt nettverk med aktiveringstopp i cuneus. Bedre prestasjon på CW 4 ble assosiert med inhibitorisk aktivitet i et cluster i precuneus i høyre bakhodelapp. Figur 13 A og B illustrerer MNI koordinater for toppaktivering i RSN korrelert med CW 1 og 4.

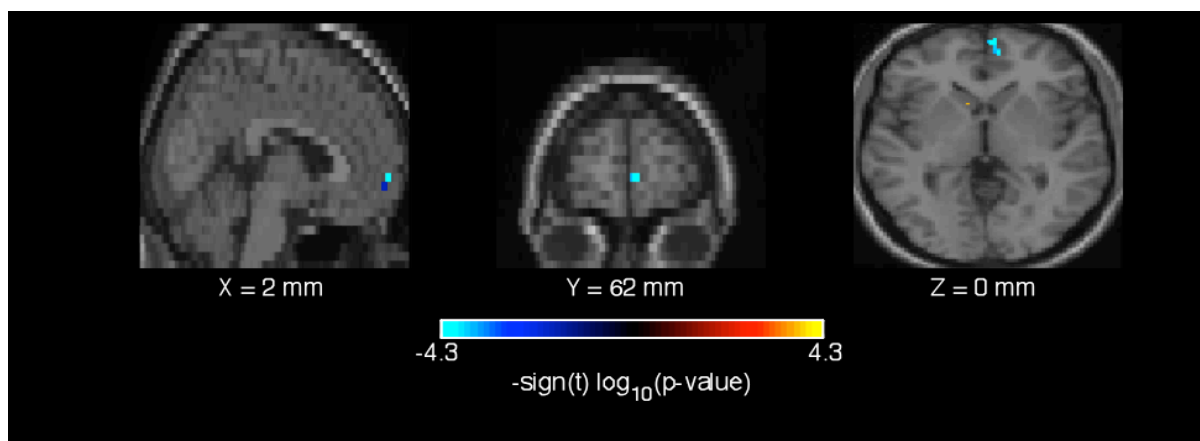


Figur 14A. Signifikant korrelasjon mellom prestasjon på CW 1 og inhibitorisk aktivering i det frontoparietalt kognitivt nettverk. Toppaktivering ses i venstre inferior frontal gyrus. MNI koordinater for toppaktivering: X=-40, Y=20, Z=0. Effektstørrelse (gjennomsnittlig beta) = 4.5. $P < 0.05$.



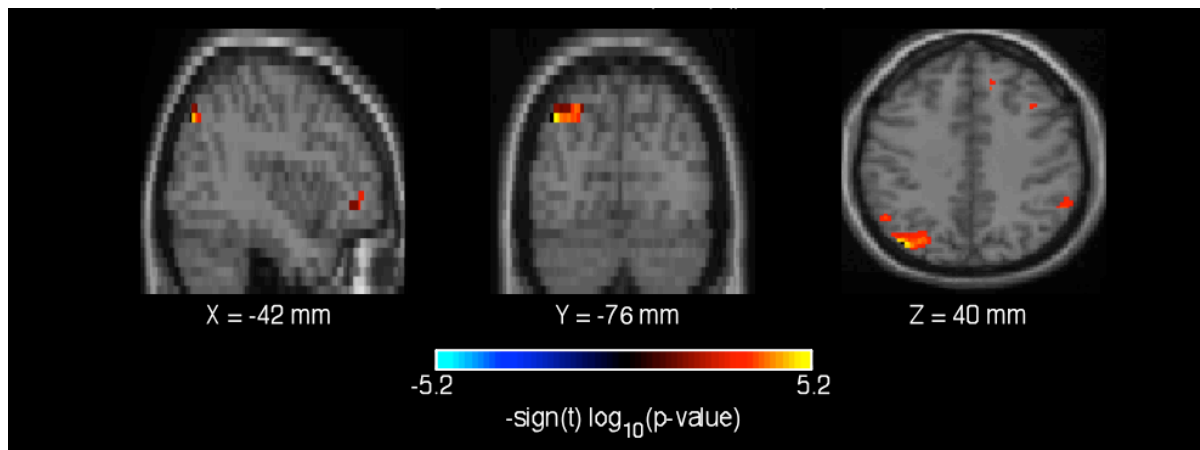
Figur 14 B. Signifikant korrelasjon mellom prestasjon på CW 4 og inhibitorisk aktivering i occipitalt visuelt nettverk. Toppaktivering observeres i cuneus. MNI koordinater for toppaktivering: X=24, Y=-84, Z=10. Effektstørrelse (gjennomsnittlig beta) = -0.4. $P < 0.05$.

Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence. Deltesten Ordforståelse fra WASI var assosiert med både aktivering og deaktivering i det eksekutive nettverket. Bedre prestasjon på Ordforståelse var korrelert med aktivering av venstre caudate nukleus og deaktivering av en samling nevroner i høyre mediale frontale gyrus. Figur 14 illustrerer MNI koordinater for toppaktivering i inhibitorisk aktivitet i det eksekutive nettverket, korrelert med WASI deltesten Ordforståelse. MNI for toppaktivering i venstre caudate nucleus er ikke illustrert, men oppgitt i tabell 7.



Figur 14. Signifikant korrelasjon mellom prestasjon på WASI deltesten Ordforståelse og inhibitorisk aktivitet i det eksekutive nettverket, med toppaktivering i høyre medial frontal gyrus. MNI koordinater for toppaktivering: X=2, Y=62, Z=0. Effektstørrelse (gjennomsnittlig beta) = -0.15. $P < 0.05$.

California Verbal Learning Test II. CVLT II innlæring viste kompleks signifikant assosiasjon med aktivering og inhibering av nevralt nettverk både i Høyre frontoparietalt nettverk og frontoparietalt kognitivt nettverk. Aktiveringstopper var i venstre inferior parietal lobule og høyre precuneus. Figur 15 illustrerer MNI koordinater for toppaktivering i frontoparietalt kognitivt nettverk. MNI koordinater for toppaktivering i høyre frontoparietalt nettverk er ikke illustrert, men oppgitt i tabell 7.



Figur 15. Signifikant korrelasjon mellom prestasjon på innlæringsbetingelsen i CVLT II og aktivering i venstre inferior parietal lobule. MNI koordinater for toppaktivering: X=-42, Y=-76, Z=40. Effektstørrelse (gjennomsnittlig beta) = 3, $P < 0.05$.

Diskusjon

Denne studien undersøkte hvorvidt styrken på funksjonelle hvilestadienettverk (RSN) samvarierte med prestasjon på tradisjonelle nevropsykologiske tester. Tjueåtte friske frivillige ble testet med et nevropsykologisk testbatteri bestående av standardiserte tester, og undersøkt med funksjonell MRI under hvile. Vi forventet å finne distinkte funksjonelle hjernenettverk i områder av hjernebarken tradisjonelt knyttet til ulike mentale prosesser. Ved å anvende Independent Component Analysis ble det identifisert 26 komponenter hvor 10 ble vurdert som valide hvilestadienettverk (Figur 1-10). I samsvar med Smith et al. (2009) ble det identifisert et default mode nettverk, et sensorisk motorisk nettverk, et eksekutivt nettverk, et auditivt nettverk, tre visuelle nettverk og tre kognitive nettverk.

Videre forventet vi å finne at styrken på identifiserte nettverk skulle samvariere med prestasjon på nevropsykologiske tester. Vi forventet også at nevropsykologiske tester utviklet for å måle eksekutive funksjoner var signifikant assosiert med nevralt funksjonelle nettverk definert som «eksekutive/kognitive nettverk» i tidligere forskning. Den multivariate

analysen viste signifikante korrelasjoner mellom styrken på funksjonelle hvilestadienettverk og prestasjon på alle nevropsykologiske tester i testbatteriet, utenom WASI Matriser, CW 3 og TMT 1 (Figur 11). Alder var negativt relatert til styrken funksjonell konnektivitet innad i det mediale visuelle nettverket. Økende alder ble dermed assosiert med redusert styrke på funksjonelle forbindelser i dette nettverket. HAD ble positivt relatert til sensorisk-motorisk nettverk og høyre frontoparietalt nettverk. Kvinner hadde sterkere forbindelser både i venstre og høyre frontoparietalt nettverk, samt i lateralt visuelt nettverk, sammenliknet med menn. Tradisjonelle eksekutive tester som Color Word og TMT ble funnet å være assosiert med aktivitet i flere kognitive og visuelle nettverk, samt i det sensorisk-motorisk nettverket.

Et annet formål med studien var å undersøke hvilke områder internt i de nevralt nettverkene var som var signifikant relatert til prestasjon på nevropsykologiske tester. Multivariate analyser av kovarians er dårlig egnet til å undersøke hvorvidt enkelte vokslers internt i et nettverk viser signifikant høyere aktivering enn andre vokslers i det samme nettverket, relatert til kovariater (Allen et al., 2011). I inneværende undersøkelse antyder den multivariate analysen hvorvidt gjennomsnittet av alle vokslene internt i et RSN samvarierer med prestasjon på testene. Sammenhengen mellom RSN og kovariatene (de nevropsykologiske testene) ble derfor også analysert med en univariat analyse som indikerer hvorvidt enkelte vokslers er signifikant høyere aktivert enn andre vokslers internt i samme nettverk. Univariater resultater viste signifikante aktiveringstopper internt i flere nettverk, relatert til prestasjon på nevropsykologiske tester. Aktivering i frontoparietalt kognitivt nettverk var signifikant korrelert med prestasjon både på CW 1 og CVLT II innlæring. Her fant vi signifikant aktivering av venstre inferior frontal gyrus og venstre midtre occipital gyrus. Høyre frontoparietalt nettverk viste signifikant sammenheng med prestasjon på CVLT II innlæring og TMT 4 og 5, med signifikant toppaktivering i høyre midtre frontalgyrus og høyre angular gyrus. Styrken på aktivering i sensorisk-motorisk nettverk samvarierte med prestasjon på TMT 3, med toppaktivering i høyre medial frontal gyrus. Styrken på det eksekutive nettverket ble forbundet med prestasjon på WASI ordforståelse. Toppaktivering ble funnet å være både i høyre medial frontal gyrus og i venstre caudate nucleus.

Pr dags dato er det få publiserte studier som samtidig analyserer hvilestadienettverk og prestasjon på nevropsykologiske tester. Eksempelvis har man i mange tidligere undersøkelser funnet distinkte hvilestadienettverk, men ikke relatert disse til prestasjon på nevropsykologiske tester (Allen et al., 2011; Beckman et al., 2005; Biswal et al., 1995; Cohen et al., 2008; Damoiseaux et al., 2006). Man har også i mange tidligere studier benyttet

tradisjonell fMRI metodikk der forsøkspersonens cerebrale aktivitet måles under utførelse av kognitive oppgaver (Greicius et al., 2003; Hedden & Gabrieli, 2010; Koechlin, Basso, Pietrini, Panzer & Grafman, 1999; Koechlin, Ody & Kouneiher, 2003; Loose, Kaufmann, Tucha, Auer, & Lange, 2006; Smith et al., 2009). Det er også gjort flere funn hvor man sammenlikner funksjonelle hvilestadienettverk hos friske og hos personer med forskjellige sykdommer eller vansker (Anderson et al., 2011; Bluhm et al., 2007; Greicius et al., 2004; Furman et al., 2011; Koyama et al., 2011; Sheline et al., 2010; Veer et al., 2010). Det er imidlertid få studier som har analysert sammenhengen mellom prestasjon på standardiserte nevropsykologiske tester og hvilestadienettverk hos friske frivillige. Inneværende studie er dermed blant de første hvor man undersøker om funksjonelle forbindelser i hjernen under hvile samvarierer med prestasjon på nevropsykologiske tester.

Tre tidligere studier, Song med kollegaer (2008), Wang med kollegaer (2010) og van den Heuvel med kollegaer (2009) har sammenliknet styrken på funksjonelle hvilestadienettverk (RSN) og prestasjon på standardiserte nevropsykologiske tester. De to førstnevnte studiene undersøkte forholdet mellom intelligens målt med Chinese Revised Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-RC) og styrken på funksjonelle forbindelser i hjernen hos 59 friske frivillige. Disse to undersøkelsene skiller seg likevel ut fra inneværende undersøkelse ved at det ble benyttet en seed voksel metode for å analysere korrelasjoner mellom individuell intelligens og styrken på RSN. Denne metoden innebærer apriori antakelser om hvilke hjerneområder man knytter til intelligens og ulike RSN. Foreliggende studie anvender en ICA metodikk hvor alle data behandles samtidig. Det blir dermed ingen apriori antakelser som påvirker lokalisering av RSN eller antakelser om anatomiske korrelater for kognitive prosesser (Meier et al., 2012). I studien gjennomført av van den Heuvel ble styrken på globale forbindelser innad og mellom hvilestadienettverk undersøkt ved å anvende grafteori (for en oversiktsartikkel se Wang, Zou & He, 2010). Kort sagt beregnet de sammenhengen mellom det totale antallet forbindelser i hjernens nettverk og prestasjon på den nederlandske versjonen av Wechsler adult intelligence scale III (WAIS III). Foreliggende studie er dermed, så vidt det er kjent for forfatter, den første studien som undersøker styrken på RSN og prestasjon på standardiserte tester ved hjelp av en fullstendig datadrevet ICA metode.

Selv om metoden for identifisering av hvilestadienettverk i de tre ovennevnte studiene er ulik inneværende undersøkelse er resultatene samsvarende. Alle tre undersøkelsene finner at styrken på synkrone lavfrekvente fluktuasjoner i hjernebarken korrelerer positivt med

prestasjon på nevropsykologiske tester. Song med kollegaer (2008) fant at styrken på funksjonelle nettverk distribuert i pannelappen, isselappen, bakhodelappen og i limbiske områder var positivt korrelert med prestasjon på WAIS. Videre fant de at styrken på funksjonelle forbindelser internt i pannelappen, og i mellom fremre og bakre hjerneområder predikerte prestasjon på WAIS. Wang med kollegaer (2010) slo fast at styrken på lokale funksjonelle forbindelser i samsvarende områder korrelerte positivt med intelligensskårer. I van den Heuvels studie (2009) fant de at styrken på funksjonelle forbindelser globalt i hjernen korrelerte positivt med intelligens.

Inneværende studie presenterer funksjonelle data som underbygger resultatene fra undersøkelsene over. Som i studien til Song med kollegaer (2008) ble styrken funksjonelle forbindelser i nettverk med aktivering i pannelapp, isselapp, bakhodelapp og tinninglapp assosiert med prestasjon på nevropsykologiske tester. Videre identifiserte vi i likhet med Wang med kolleger (2010) lokale områder innad i disse nettverkene som var signifikant assosiert med prestasjon på testene. Ser man dette i sammen med observasjonene gjort av van der Heuvel med kolleger (2009) underbygges den såkalte ”parieto-frontal integration theory of intelligence” (P-FIT) (Jung & Haier, 2007). I følge P-FIT predikerer styrken på nettverk i hjernes pannelapp, isselapp, tinninglapp og bakhodelapp, samt anterior cingulate prestasjon på intelligenstester.

Det eneste identifiserte nettverket som verken hadde multi- eller univariate assosiasjoner med noen av de nevropsykologiske testene var det auditive nettverket. Dette samsvarer med tidligere funn og underbygger validiteten av den multivariate analysen ved å fungere som negativ kontroll (Meier et al, 2012). Ingen av de inkluderte kognitive testene var direkte auditive av art og det ble derfor heller ikke forventet korrelasjoner i det auditive nettverket. Et potensiell framtidig studie vil derfor kunne være å undersøke funksjonelle forbindelser i det auditive nettverket relatert til kognitive oppgaver av auditiv art, for eksempel dikotisk lytting. En vil da kunne undersøke hvorvidt man finner samvariasjon i auditive nettverk og kognitive nettverk forventet aktivert i en slik oppgave. I foreliggende undersøkelse så man slik overlappende aktivering av nettverk eksempelvis i Color-word oppgaven som samvarierte med både visuelle og kognitive nettverk.

Alder er i tråd med etablerte nevrobiologiske teorier om aldring, sterkt negativt knyttet til styrken på funksjonelle nettverk (Allen et al., 2011). I Inneværende undersøkelse fant vi ikke samme sterke assosiasjon, men likevel en negativ assosiasjon mellom styrken på medialt visuelt nettverk og alder. Allen med kolleger (2011) undersøkte et utvalg på 603

deltakere, med ett aldersspenn på 59 år. Den yngste deltakeren var 12 og den eldste 71, med ett gjennomsnitt på 23,4 år. Inneværende undersøkelse hadde 28 deltakere med et aldersspenn på 18 år. Eldste deltaker var 38 og yngste 20, med et gjennomsnitt på 22.39 år. Det er derfor trolig at en manglende affekt av aldring i inneværende studie kom av lavt aldersspenn i et relativt lite utvalg.

Effekten av kjønn er funnet til å være svakere og korrelert med færre nettverk i enn hva som er tilfelle med alder (Allen et al., 2011). De få nettverkene hvor de så en svak effekt av kjønn var knyttet til sensorisk-motorisk- og oppmerksomhetsrelaterte områder. Menn ble observert til å ha noe sterkere forbindelser i disse nettverkene enn kvinner. Foreliggende undersøkelse fant resultater både lik med, og i kontrast til, Allen med kolleger. Områdene hvor det ble funnet en effekt av kjønn er omtrentlig like. Høyre og venstre frontoparietalt nettverk, samt medialt visuelt nettverk, involverer frontale og parietale områder funnet å være relaterte til oppmerksomhet og intelligens (Lee et al., 2006). I motsetning til Allen med kollegaer fant vi dog sterkere aktivering i disse nettverkene hos kvinner enn hos menn. Grunnen til dette er av noe uklar art, men igjen kommer utvalgsstørrelsen under lupen. Siden utvalget bare besto av 8 menn er sammenlikningsgrunnet snevert og forskjellen i styrken på RSN mellom kjønnene kan ha oppstått tilfeldig. Likevel så har andre undersøkelser funnet at kvinner har sterkere funksjonelle forbindelser i precuneus og parahippocampus, og at disse områdene er knyttet til hvilestadienettverk relatert til å visuelle og kognitive prosesser (Zhang & Le, 2012). Forskjeller i styrken på RSN mellom kvinner og menn virker derfor å være noe uklart kartlagt og er et område hvor det trengs videre utforskning.

I foreliggende studie var skåre på HAD positivt assosiert med styrken på sensorisk-motorisk nettverk og høyre frontoparietalt nettverk. Sensorisk motorisk nettverk involverer områder i hjernebarken rundt sentralfuren. Høyre frontoparietalt nettverk involverer hovedsaklig høyresidig aktivering i panne og isselapp. Stigende skåre på HAD kan forbindes med økt symptomtrykk for depresjon. En positiv korrelasjon mellom HAD og styrken på funksjonelle nettverk kan indikere en sammenheng mellom økt depressivt symptomtrykk og endring i styrken på funksjonelle hjernenettverk. Tilsvarende resultater er demonstrert i flere tidligere undersøkelser. Blant annet er det både funnet støtte for en positiv (Furman, Hamilton og Gotlib, 2011; Sheline et al., 2010) og negativ (Veer et al., 2010) korrelasjon mellom styrken på kognitive og affektive nettverk og depresjon. Inneværende studie føyer seg dermed inn i rekken av undersøkelser som indikerer at styrken på funksjonelle nettverk

ikke bare kan relateres til prestasjon på kognitive tester, men også til mål på psykiske symptomer.

Mangel på relasjoner mellom funksjonelle hjernenettverk og prestasjon på nevropsykologiske tester kan også gi viktige indikasjoner på hjernens funksjonelle anatomi. Vi fant for eksempel ingen toppaktivering i clustre tradisjonelt relatert til de verbale deltestene i WAIS. I de fleste psykologilære bøker får man vite at Brocas område er relatert til ordproduksjon, og Wernices område er viktig for ordforståelse. Dette illustreres også godt ved de to tradisjonelle afasidiagnosene Wernices og Brocas afasi. Imidlertid har nyere tids hjerneavbildningsstudier vist at denne måten å lokalisere kompliserte kognitive funksjoner til små lokale clustre er en grov overforenkling (Ross, 2010). Vi fant toppaktivering i høyre medial frontal gyrus og venstre caudate nucleus relatert til prestasjon på WASI-deltesten Ordforståelse. Høyresidig toppaktivering står i kontrast til tidligere funn som viste sterk venstresidig lateralisering av språkfunksjon hos både kvinner og menn (Frost et al., 1999). Videre er Caudate nucleus en del av basalgangliene og tradisjonelt sett på som primært viktig for motoriske prosesser (Middleton & Strick, 2000). Likevel er det en økende mengde evidens som impliserer basalgangliene også i språkfunksjoner (Booth, Wood, Lu, Houk & Bitan, 2007). Våre resultater underbygger teorier som antyder at også språkfunksjonen avhenger av funksjonelle nettverk i hjernen og vanskelig kan lokaliseres lokalt uten å også bli tatt i betraktning globalt (Simon et al., 2004).

I likhet med språk er det et økende antall undersøkelser som knytter eksekutive funksjoner til funksjonelle nettverk både i frontale og andre deler av hjernen, heller enn til spesifikke clustre (Koechlin et al., 2003; Hedden & Gabrieli, 2010; Loose et al., 2006). Disse undersøkelsene er med på å modernisere det tradisjonelle synet på at man kan måle lokal frontal funksjon ved såkalte eksekutive evnetester. Stroop og Trail Making Test er blant de hyppigst brukte eksekutive testene og blir ofte anvendt for å måle frontallappfunksjon (Demakis, 2004). Vi fant imidlertid ingen signifikant relasjon mellom det prefrontale eksekutive nettverket og verken Color Word (Stroop) eller Trail Making Test. Det vi derimot fant var en relasjon mellom disse to testene og venstre frontoparietalt nettverk, occipitalt visuelt nettverk, frontoparietalt kognitivt nettverk, default mode nettverket, høyre frontoparietalt nettverk og sensorisk-motorisk nettverk. Våre resultater, sammen med en økende mengde funksjonelle undersøkelser, indikerer at eksekutive funksjoner avhenger av flere funksjonelle nettverk, ikke bare frontalt, men også parietalt og temporalt. Eksempelvis er eksekutive funksjoner som kognitiv fleksibilitet og inhibering vist til å være avhengige

store områder av hjernebarken i isselappene, samt i anterior cingulate og basalgangliene, i tillegg til prefrontal hjernebark (Hedden & Gabrieli, 2010). Slike funn kan bidra til en fornyet diskusjon rundt begrepsvaliditeten til tradisjonelle eksekutive tester. Eksekutive tester måler prosesser definert som eksekutive, men trenden innen nyere funksjonell forskning tyder på at slike eksekutive prosesser ikke nødvendigvis kan defineres som frontale.

Inneværende studie har undersøkt sammenhengen mellom prestasjon på nevropsykologiske tester og styrken på cerebrale funksjonelle hvilestadienettverk. Vi identifiserte 10 ulike funksjonelle nettverk, og fant at styrken på disse samvarierte med flere nevropsykologiske tester. Videre analyse identifiserte også nevralt clustre internt i nettverkene med signifikant effekt på prestasjon på nevropsykologiske tester. Vi har også bidratt med resultater som i samsvar med tidligere forskning indikerer en sammenheng mellom psykisk symptomtrykk og styrken på funksjonelle nettverk i hjernen. Vel så viktig har manglende funn også gitt indikasjoner på kompleksiteten til kognitive funksjoner. Vi fant for eksempel ingen signifikant aktivering mellom det eksekutive nettverket og prestasjon på tester som Color Word og TMT. Disse testene er tradisjonelt sett på, og ofte referert til som frontale eksekutive tester. Navnet på batteriet som disse to testene er hentet fra illustrerer dette godt: Delis-Kaplan Executive function System. Videre fant vi heller ingen toppaktivering i typiske verbale områder som for eksempel Wernices eller Brocas område, relatert til språklige tester. Våre resultater underbygger tidligere forskning hvor man har funnet at styrken på funksjonelle forbindelser i hjernen kan predikere prestasjon på etablerte nevropsykologiske tester. Resultatene bidrar også til å belyse kompleksiteten til kognitive funksjoner. Vi har vist at de områder hvor man, sett i et historisk perspektiv, typisk vil forvente toppaktivering ikke nødvendigvis er de eneste viktige områdene for gitte kognitive funksjoner. Inneværende studie føyer seg dermed inn i den stadig økende rekken av studier som understreker kompleksiteten av hjernens funksjonelle anatomi. Ved hjelp av nyvinnende ICA metodikk har vi presentert resultater som peker mot at komplekse kognitive funksjoner avhenger av funksjonelle forbindelser både innad i- og mellom cerebrale områder i store deler av hjernebarken.

Referanser

- Ahola, K., Vilkki, J., & Servo, A. (1996). Frontal tests do not detect frontal infarctions after ruptured intracranial aneurysm. *Brain and Cognition*, 31, 1–16. doi:10.1006/brcg.1996.0021
- Allen, E. A., Erhardt, E. B., Damaraju, E., Gruner, W., Segall, J. M., Silva, R. F., . . . & Calhoun, V. D. (2011). A baseline for multivariate comparison of resting-state networks. *Frontiers in systems neuroscience*, 5, 1-23.
- Alvares, J. A., & Emory, E., (2006). Executive Function and the Frontal Lobes: A Meta-Analytic Review. *Neuropsychology Review*, 16(1), 17-42. doi:10.1007/s11065-006-9002-x
- Anderson, S. W., Damasio, H., Jones, R. D., and Tranel, D. (1991). Wisconsin Card Sorting Test performance as a measure of frontal lobe damage. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 13(6), 909– 922.
- Anderson, J. S., Druzgal, J. T., Froehlich, A., DuBray, M. B., Lange, N., Alexander, A. L., . . . & Lainhart, J. E. (2011). Decreased interhemispheric functional connectivity in autism. *Cerebral Cortex*, 21(5), 1134-1146.
- Ardila, A., Pineda, D., & Rosseli, M. (2000). Correlation Between Intelligence Test Scores and Executive Function Measures. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 15(1), 31-36. doi:10.1016/S0887-6177(98)00159-0
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2005). Unified Segmentation. *Neuroimage* 26, 839-851.
- Barbey, A. K., Colom, R., Solomon, J., Krueger, F., Forbes, C., & Grafman, J. (2012). An integrative architecture for general intelligence and executive function revealed by lesion mapping. *Brain* 2012, 1-11. doi:10.1093/brain/aws021
- Beckmann, C. F., DeLuca, M., Devlin J. T., og Smith, S. M. (2005). Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 360, 1001-1013.
- Biswal, B., Yetkin, F. Z., Haughton, V. M., & Hyde, J. S. (1995). Functional connectivity in the motor cortex og resting human brain using echo-planar MRI. *Magn. Reson Med*, 34, 537-541.
- Bluhm, R. L., Miller, J., Lanius, R. A., Osuch, E. A., Boksman, K., Neufeldt. R. V. J., . . . & Williamson, P. (2007). Spontaneous low-frequency fluctuations in the BOLD signal in schizophrenic patients: Anomalies in the default network. *Schizophrenia Bulletin*, 33(4), 1004-1012.

- Booth, J. R., Wood, L., Lu, D., Houk, J. C., & Bitan, T. (2008). The role of the basal ganglia and cerebellum in language processing. *Brain res.* *1133(1)*, 136-144.
- Buckner, R., Andrews-Hanna, J. R., Schacter, D. L. (2008). The brain's default network anatomy, function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1124*, 1-28.
- Carroll, J. B. (1993). Human cognitive abilities: A survey of factoranalytic studies. *Canadian Journal of Experimental Psychology-Revue Canadienne de Psychologie Experimentale*, *47*, 763-766.
- Calhoun VD, Adali T, McGinty VB, Pekar JJ, Watson TD, Pearlson GD (2001). fMRI activation in a visual-perception task: network of areas detected using the general linear model and independent components analysis. *NeuroImage* *14(5)*: 1080-1088.
- Cohen, L. A., Fair, D. A., Dosenbach, N. U. F., Miezin, F. M., Dierker, D. D., Van Essen, D. C. ... & Petersen, S. E. (2008). Defining functional areas in individual human brains using resting functional connectivity MRI. *NeuroImage* *41*, 45-57.
- Colvin, S. S. (1921). Intelligence and its measurement: A symposium--IV, *Journal of Educational Psychology*, *12(3)*, 136-139.
- Damasio, A. R., & Anderson, S. W. (1993). *The frontal lobes*. In K. M. Heilman & E. Valenstein (Eds.), *Clinical neuropsychology* (3rd ed., pp. 409-460). New York: Oxford University Press.
- Damoiseaux, J. S., Rombouts, S. A. R. B., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., Smith, S. M., & Beckmann, C. F. (2006). Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Neuroscience*, *103(37)*, 13848-13853.
- Deary, I. J., Penke, L., & Johnson, W. (2010). The neuroscience of human intelligence differences. *Nature Reviews Neuroscience*, *11*, 201-211.
- Deco, G., Jirsa, V. K., & McIntosh, A. R. (2011). Emerging concepts for the dynamical organization of the resting-state activity in the brain. *Neuroscience*, *12*, 43-56.
- Delis, D. C., Kaplan, E., & Kramer, J. (2001). *Delis-Kaplan Executive Function System (DKEFS) technical manual*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Delis, D. C., Kramer, J. H., Kaplan, E., & Ober, B. A. (2000). *California Verbal Learning Test, second edition*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Demakis, G. J. (2004). Frontal lobe damage and tests of executive processing: A meta-analysis of the Category Test, Stroop Test, and Trail-Making Test. *Journal of Clinical and experimental Neuropsychology*, *26(3)*, 441-450.

- Fox, M. D., & Lancaster, J. L. (2002). Mapping context and content: The BrainMap model. *Nature Reviews Neuroscience*, 3, 319-321.
- Fox, M. D., & Raichle, M. E. (2007). Spontaneous fluctuations in Brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nature*, 8, 700-711.
- Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Van Essen, D. C., & Raichle, M. E. (2005). The Human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, 102(27), 9673-9678.
- Freeman, F. N. (1921). Intelligence and its measurement: A symposium--III, *Journal of Educational Psychology*, 12(3), 133-136.
- Frost, J. A., Binder, J. R., Springer, J. A., Hammeke, T. A., Bellgowan, P. S. F., Rao, S. M., & Cox, R. W. (1999). Language processing is strongly left lateralized in both sexes. Evidence from functional MRI. *Brain*, 122, 199-208.
- Fukunaga, M., Horovitz, S. G., van Gelden, P., de Zwart, J. A., Jansma, J. M., Ikonomidou, V. N., . . . & Duyn, J. H. (2006). Large-amplitude, spatially correlated fluctuations in BOLD fMRI signals during extended rest and early sleep stages. *Magn Reson Imaging* 24, 979-992.
- Furman, D. J., Hamilton, J. P., & Gotlib, I. H. (2011). Frontostriatal functional connectivity in major depressive disorder. *Biology of Mood & Anxiety disorders 1*, 1-11.
- Genovese CR, Lazar NA, Nichols T (2002). Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *NeuroImage 15(4)*: 870-878.
- Grafman, J., Jonas, B., and Salazar, A. (1990). Wisconsin Card Sorting Test performance based on location and size of neuroanatomical lesion in Vietnam veterans with penetrating head injury. *Perceptual & Motor Skills*, 71, 1120-1122.
- Greicius, M. D., Kiviniemi, V., Tervonen, O., Vainionpää, V., Alahuhta, S., Reiss, A. L., Menon, V. (2006). Persistent default-mode network connectivity during light sedation. *Human Brain Mapping*, 29, 839-847.
- Greicius, M. D., Krasnow, B., Reiss, A. L., & Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100(1), 253-258. doi:10.1073/pnas.0135058100
- Greicius, M. D., Srivasta, G., Reiss, A. L., & Menon, V. (2004). Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: Evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci USA*, 101(13), 4637-4642.

- Hebb, D. O. (1945). Man's frontal lobes: A critical review. *Archives of Neurology and Psychiatry*, *54*, 10-24.
- Hedden, T., & Gabrieli, J. D. E. (2010). Shared and selective neural correlates of inhibition, facilitation, and shifting processes during executive control. *NeuroImage*, *51*, 421-431.
- Horn, J. L., & Cattell, R. B. (1966). Refinement and test of the theory of fluid and crystallized general intelligences. *Journal of Educational Psychology*, *57*, 258-270.
- Huevel, M. P. V. D., Stam, C. J., Kàhn, R. S., & H. E. (2009). Efficiency of functional brain networks and intellectual performance. *The Journal of Neuroscience*, *29*(23), 7619-7624.
- Jung, R. E., & Haier, R. J. (2007). The Parieto-frontal integration theory of intelligence: Converging neuroimaging evidence. *Behavioral and Brain Sciences* *30*, 135-187.
- Keith, T. Z., & Reynolds, M. R. (2010). Cattell-Horn-Carroll abilities and cognitive tests: what we've learned from 20 years of research. *Psychology in the schools*, *47*, 635-650.
- Koechlin, E., Basso, G., Pietrini, P., Panzer, S., & Grafman, J. (1999). The role of the anterior prefrontal cortex in human cognition. *Nature*, *399*, 148-151.
- Koechlin, E., Ody, C., Kouneiher, F., (2003). The architecture of control in the human Prefrontal Cortex. *Science*, *302*, 1181-1185.
- Koyama, M. S, Di Martino, A., Zuo, X-N., Kelly, C., Mennes, M., Jutagir, D. R., . . . & Milham, M. P. (2011). Resting-state functional connectivity indexes reading competence in children and adults. *The Journal of Neuroscience*, *31*(23), 8617-8624.
- Lee, K. H., Choi, Y. Y., Gray, J. R., Cho, S. H., Chae, J-H., Lee, S., & Kim, K. (2006). Neural correlates of superior intelligence: stronger recruitment of posterior parietal cortex. *NeuroImage*, *29*, 578-586.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological assessment* (5.utg.). New York: Oxford University Press.
- Loose, R., Kaufmann, C., Tucha, O., Auer, P. D., Lange, K. W. (2006). Neural networks of response shifting: Influence of task speed and stimulus material. *Brain Research*, *1090*, 146-155.
- Lu, H., Zuo, Y., Gu, H., Waltz, J. A., Zahn, W., Scholl, C. A., . . . & Stein, E. A. (2007). Synchronized delta oscillations correlate with the resting-state function MRI signal. *Proc Natl Acad Sci USA*, *104*, 18265-18269.

- Mazoyer, B., Zago, L., Mellet, E., Bricogne, S., Etard, O., Houdè, O., . . . & Tzourio-Mazoyer, N. (2001). Cortical networks for working memory and executive functions sustain the conscious resting state in man. *Brain Research Bulletin*, *54*(3), 287-298.
- McGrew, K. S. (2004). *Cattell–Horn–Carroll CHC (Gf-Gc) Theory: Past, present & future*. hentet fra: <http://www.iapsych.com/CHCPP/CHCPP.HTML> (05.02.2014).
- Meier, T. B., Wildenberg, J. C., Liu, J., Chen, J., Calhoun, V. D., Biswal, B. B., . . . & Prabhakaran, V. (2012). Parallel ICA identifies sub-components of resting state networks that covary with behavioral indices. *Frontiers in Human Neuroscience*, *6*, 1-14.
- Middleton, F. A., & Strick, P. L., (2000). Basal ganglia output and cognition: Evidence from anatomical, behavioral, and clinical studies. *Brain and Cognition*, *42*(2), 183-200.
- Milner, B. (1982). Some cognitive effects of frontal-lobe lesions in man. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, *298*, 211-226.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and disunity of executive functions and their contributions to complex “frontal lobe” tasks: A latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, *41*, 49-100. doi:10.1006/cogp.1999.0734
- Nasjonalt kompetansesenter for aldring og helse. (1999). *Hospital anxiety and depression scale (HAD)*. <http://www.helsebiblioteket.no/psykisk-helse/felles/skåringsverktøy/had-hospital-anxiety-and-depression-scale> (17.04.2014).
- Peltier, S. J., Kerssens, C., Hamann, S. B., Sebel, P. S., Byas-Smith, M., & Hu., Xiaoping. (2005). Functional connectivity changes with concentration of sevoflurane anesthesia. *NeuroReport*, *16*(3), 285-288.
- Pintner, R. (1921). Intelligence and its measurement: A symposium--V, *Journal of Educational Psychology*, *12*(3), 139-143.
- Pressey, S. L. (1921). Intelligence and its measurement: A symposium--VII, *Journal of Educational Psychology*, *12*(3), 144-147.
- Qualitymetric. (2014). *SF Health surveys*. <http://www.qualitymetric.com/WhatWeDo/SFHealthSurveys/tabid/184/Default.aspx> (17.02.2014).
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *98*(2), 676-682.

- Raichle, M. E. (2010). Two views of brain function. *Trends in Cognitive Sciences*, *14*(4), 180-190.
- Raichle, M. E. (2011). The restless brain. *Brain Connectivity*, *1*(1), 3-12.
- Robinson, A. L., Heaton, R. K., Lehman, R. A. W., & Stilson, D. W. (1980). The utility of the Wisconsin Card Sorting Test in detecting and localizing frontal lobe lesions. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *48*, 605–614.
- Ross, E. D. (2010). Cerebral localization of functions and the neurology of language: Fact versus fiction or is it something else? *The Neuroscientist* *16*(3), 222-243.
- Royall, D. R., Lauterbach, E. C., Cummings, J. L., Reeve, A., Rummans, T. A., Kaufer, D. I., . . . & Coffey, C. E. (2002). Executive Control Function: A Review of Its Promise and Challenges for Clinical Research. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *14*, 377-405.
- Ruml, B. (1921). Intelligence and its measurement: A symposium--VI, *Journal of Educational Psychology*, *12*(3), 143-144.
- Sheline, Y.L., Price, J. L., Yan, Z., & Mintun, M. A. (2010). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *107*(24), 11020-11025.
- Smith, S. M., Fox, P. T., Miller, K. L., Glahn, D. C., Fox, P. M., Macay, C. E., . . . & Beckman, C. F. (2009). Correspondence of the brains functional architecture during activation and rest. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* *106*(31): 13040-13045. doi:10.1073/pnas.0905267106
- Simon, O., Kherif, F., Flandin, G., Poline, J-B., Rivière, D., Mangin, J-F., . . . & Dehaene, S. (2004). Automatized clustering and functional geometry of human parietofrontal networks for language, space, and number. *NeuroImage* *23*(3), 1192-1202.
- Song, M., Zhou, Y., Li, J., Liu, Y., Tian, L., Yu, C., & Jians, T. (2008). Brain spontaneous functional connectivity and intelligence. *Neuroimage*, *41*, 168-1176.
- Strauss, E., Sherman, E. M. S., & Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests* (3.utg.). New York: Oxford University Press.
- Terman, L. M. (1921). Intelligence and its measurement: A symposium--II, *Journal of Educational Psychology*, *12*(3), 127-133.
- The Psychological Corporation. (1999). *WASI (Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence) manual*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Thorndike, E. L. (1921). Intelligence and its measurement: A symposium--I, *Journal of Educational Psychology*, *12*(3), 124-127.

- Vincent, J. L., Patel, G. H., Fox, M. D., Snyder, A. Z., Baker, J. T., Van Essen, D. C., . . . & Raichle M. E. (2007). Intrinsic functional architecture in the anaesthetized monkey brain. *Nature*, *447*, 83-86.
- Veer, I. M., Beckman, C. F., Tol, M. J. V., Ferrarini, L., Milles, J., Veltman, D. J., . . . & Rombouts, S. A. R. B. (2010). Whole brain resting-state analysis reveals decreased functional connectivity in major depression. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *4*, artikkel 41.
- Wang, L., Song, M., Jiang, T., Zhang, Y., & Yu, C. (2011). Regional homogeneity of the resting-state brain activity correlates with individual intelligence. *Neuroscience letters*, *488*, 275-278.
- Wang, J., Zuo, X., & He, Y. (2010). Graph-based network analysis of resting-state functional MRI. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *4*, artikkel 16.
- Ware, J. E. (2014). *SF-36 Health survey update*.
<http://www.sf36.org/tools/acknowledgement.shtml> (17.04.2014).
- Wellcome trust center for neuroimaging. (2013). *SPM*. <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/> (25.04.2014).
- Xiong, J., Parsons, L. M., Gao, J-H., & Fox, P. T. (1999). Interregional connectivity to primary motor cortex revealed using MRI resting state images. *Human Brain Mapping*, *8*, 151-156.
- Zhang, S., & Li, C. S. (2012). Functional connectivity mapping of the human precuneus by resting state fMRI. *Neuroimage* *59*(4), 3548-3562.

Appendiks A

**Forespørsel om deltakelse i forskningsprosjektet
«Kognisjon og hjernefunksjon»****Bakgrunn og hensikt**

Dette er et spørsmål til deg om å delta i et forskningsprosjekt som studerer forholdet mellom kognitiv funksjon og hjernens funksjonelle anatomi. Studien består av kognitiv testing og magnet resonans (MR) undersøkelse. Vi søker etter friske personer av begge kjønn i alderen 20 til 80 år.

Hva innebærer studien?

Studien innebærer at du gjennomfører kognitiv testing (oppgaver på hukommelse, problemløsning, ordforståelse) ved institutt for psykologi, og at du gjennomfører en kortvarig MR undersøkelse ved Radiologisk avdeling, UNN Tromsø.

Mulige fordeler og ulemper

Det er ingen direkte fordeler eller ulemper med å delta i studien utover at du får innsikt i hvordan kognitive tester og MR undersøkelser gjennomføres. Enkelte kan oppleve MR undersøkelse som ubehagelig fordi selve undersøkelsen gjennomføres i et trangt rom.

Hva skjer med prøvene og informasjonen om deg?

Prøvene tatt av deg og informasjonen som registreres om deg skal kun brukes slik som beskrevet i hensikten med studien. Alle opplysningene og prøvene vil bli behandlet uten navn og fødselsnummer eller andre direkte gjenkjennende opplysninger. En kode knytter deg til dine opplysninger og prøver gjennom en navneliste. Det er kun autorisert personell knyttet til prosjektet som har adgang til navnelisten og som kan finne tilbake til deg. Alle kodenøkler som kan identifisere deg vil bli slettet i løpet av 2015.

Det vil ikke være mulig å identifisere deg i resultatene av studien når disse publiseres.

Frivillig deltakelse

Det er frivillig å delta i studien. Du kan når som helst og uten å oppgi noen grunn trekke ditt samtykke til å delta i studien. Dersom du ønsker å delta, undertegner du samtykkeerklæringen

på neste side. Dersom du senere ønsker å trekke deg eller har spørsmål til studien, kan du kontakte prosjektleder Per M. Aslaksen, tlf 776 49234.

Ytterligere informasjon om studien finnes i kapittel A – utdypende forklaring av hva studien innebærer.

Ytterligere informasjon om personvern og forsikring finnes i kapittel B -Personvern, biobank, økonomi og forsikring.

Samtykkeerklæring følger etter kapittel B.

Kapittel A – Utdypende forklaring av hva studien innebærer

Denne studien innebærer at opplysninger fra den kognitive undersøkelsen og MR av hjernen benyttes i forskning med det formål å øke kunnskap om hvordan prestasjon på kognitive prøver er relatert til hjernens nettverk. De kognitive testene består av skrivebordsoppgaver som måler hukommelse, konsentrasjon, evne til å løse problemer, evne til å forstå visuelle former, ordforståelse og hurtig informasjonsprosessering. Den kognitive testingen gjennomføres av viderekommende psykologistudenter, og tar ca 1-2 timer. MR undersøkelsen gjennomføres etter avtale på UNN, Tromsø. Denne undersøkelsen måler hvilke hjernenettverk som er involvert i kognitive prosesser, og hjernens struktur. MR-undersøkelsen tar 20 minutter. Resultatene fra begge undersøkelsene sammenliknes i de statistiske analysene med det formål å undersøke om det er en sammenheng mellom hjernens nettverk og prestasjon på kognitive prøver. Det er viktig å understreke at dette IKKE er kliniske undersøkelser som er egnet til å avdekke sykdom eller skader. Denne undersøkelsen har heller ingen informasjonsverdi for enkeltpersoner, men kan gi forskningsmessige svar dersom flere personer sammenliknes.

Du kan ikke delta i studien dersom du har metall-implantater i kroppen, Implantert Cardioverter Defibrilator (ICD), pacemaker eller andre elektroniske apparater som er implantert. Du kan ikke delta dersom du tidligere har hatt hjerneskader, alvorlige psykiske lidelser, sykdommer i hjernen eller sentralnervesystemet, eller annen alvorlig sykdom. Deltakere i studien mottar gavekort (sentrumsgavekort for Tromsø) pålydende 400,- NOK som kompensasjon for tidsbruk og reisekostnader.

Dersom du samtykker til deltakelse i studien ber vi deg om å ta kontakt med Christian Eidissen på e-postadresse: eidissen84@hotmail.com for avtale om oppmøte. Kognitiv testing gjennomføres ved Institutt for psykologi (UIT) og MR-undersøkelse gjennomføres ved UNN Tromsø.

Kapittel B – Personvern, Økonomi og forsikring

Personvern

Opplysninger om deg som registreres er: Alder, kjønn, antall år utdanning, nåværende yrke, MR-bilder av hjernen og kognitive testresultater. Universitetet ved administrerende direktør er databehandlingsansvarlig.

Hvis du sier ja til å delta i studien har du rett til å få innsyn i hvilke opplysninger som er registrert om deg. Du har videre rett til å få korrigert eventuelle feil i de opplysningene vi har registrert. Dersom du trekker deg fra studien kan du kreve å få slettet innsamlede opplysninger, med mindre opplysningene allerede er ingått i analyser eller brukt i vitenskapelige publikasjoner.

Økonomi og universitetet i Tromsøs rolle

Det er ingen kjente økonomiske interessekonflikter som kan påvirke gjennomføringen av studien eller publiseringen av resultatene. Studien er finansiert gjennom forskningsmidler fra Universitetet i Tromsø.

Forsikring

Alle deltakere er forsikret via produktansvarsloven.

Informasjon om utfallet av studien

Dersom du ønsker det kan du få tilsendt resultatene fra denne studien. Dersom du ønsker dette så skriv e-postadressen din under underskriften. Dersom du ikke har e-postadresse, kan du skrive din postadresse.

Samtykke til deltakelse i studien

Jeg samtykker til at aidentifiserte opplysninger fra kognitiv undersøkelse og MR-undersøkelse brukes i forskningsstudien «kognisjon og hjernefunksjon»

(Signert av prosjektdeltaker, dato)

Jeg bekrefter å ha gitt informasjon om studien

--
(signert, rolle i studien, dato)

Appendiks B

Utfyllende resultater for hver enkelt deltaker på det nevropsykologiske testbatteriet.

Tabell B1

Resultater på TMT for alle deltakerne i utvalget

ID	TMT 1	TMT 2	TMT 3	TMT 4	TMT 5
1	11	6	6	8	8
2	11	8	9	7	4
3	11	10	11	10	12
4	10	10	13	12	12
5	14	14	14	10	10
6	10	12	11	1	11
7	7	7	7	10	11
8	11	10	3	2	12
9	11	10	13	12	12
10	11	11	4	10	12
11	8	14	2	9	13
12	13	13	12	11	13
13	8	12	12	11	12
14	9	12	8	8	10
15	12	13	12	11	13
16	13	13	14	13	13
17	9	10	11	11	12
18	10	6	8	9	9
19	11	10	11	5	12
20	11	10	11	11	13
21	12	5	10	8	12
22	13	13	11	11	13
23	13	11	10	12	12
24	12	11	9	10	12
25	12	10	11	12	12
26	8	6	6	9	10
27	13	13	14	12	13
28	9	10	11	8	12
Gjennomsnitt	10.82	10.36	9.79	9.39	11.43
95% CI					
Min	10.11	9.37	8.53	8.28	10.68
Maks	11.53	11.34	11.04	10.51	12.18
SD	1.82	2.54	3.24	2.87	1.93
Range	7	9	12	12	9
Min	7	5	2	1	4
Maks	14	14	14	13	13

Note. TMT 1-5 = Trail making test betingelse 1-5. Betingelse 1 måler hurtig visuell skanning, betingelse 2 måler sekvensering av tall, betingelse 3 måler sekvensering av bokstaver, betingelse 4 måler veksling mellom tall og bokstaver og betingelse 5 måler motorisk hurtighet

Tabell B2

Resultater på Color-Word for alle deltakerne i utvalget

ID	CW1	CW2	CW3	CW4
1	7	11	12	11
2	7	6	4	8
3	10	9	15	10
4	9	12	10	10
5	7	9	10	9
6	7	9	9	
7	11	11	11	9
8	6	9	8	7
9	12	11	13	14
10	8	9	12	10
11	8	12	12	9
12	11	12	12	12
13	13	13	13	14
14	4	8	11	12
15	8	9	10	12
16	12	12	13	12
17	10	12	9	11
18	10	12	11	10
19	1	7	8	7
20	11	10	8	1
21	12	10	10	12
22	8	11	12	12
23	12	13	14	12
24	5	11	8	9
25	9	11	10	10
26	10	11	12	12
27	11	9	12	10
28	3	5	8	2
Snitt	8.64	10.14	10.61	9.89
95% CI				
Min	7.49	9.36	9.70	8.70
Maks	9.80	10.92	11.51	11.80
SD	2.97	2.01	2.33	3.01
Range	12	8	11	13
Min	1	5	4	1
Maks	13	13	15	14

Note. CW 1-4 = Color-Word betingelse 1-4. betingelse 1 måler hurtig fargebenevnelse, betingelse 2 måler hurtig lesning av ord og betingelse 3 og 4 måler responshemming for overlærte responser og fleksibilitet.

Tabell B3

Resultater på CVLT for alle deltakerne i utvalget

ID	CVLT 1	CVLT 2	CVLT 3	CVLT 4	CVLT 5	CVLT 6	CVLT 7
1	56	1.0	.0	-.5	-.5	-.5	-.5
2	55	-1.0	-.5	-.5	.5	.5	.0
3	62	-.5	2.0	1.5	1.5	1.5	.5
4	75	1.0	1.5	1.0	1.5	1.0	.0
5	57	1.0	.5	-.5	.0	.5	.0
6	42	-1.0	-.5	-1.5	-.5	-1.0	-.5
7	48	-1.0	.5	.5	.0	.5	.0
8	50	-1.0	.5	1.0	1.0	1.0	
9	64	.5	1.5	1.0	1.5	1.0	.0
10	69	1.0	1.5	1.0	1.5	1.0	.0
11	69	2.0	1.5	1.5	1.5	1.0	.0
12	67	.5	2.0	1.5	1.5	1.5	.5
13	66	2.5	2.0	1.0	1.0	1.5	.5
14	55	.0	1.0	.5	1.0	.5	.0
15	51	.0	-.5	-.5	-.5	.0	-1.5
16	64	.0	2.0	1.5	1.5	1.5	.5
17	64	1.0	1.5	1.0	1.5	1.0	.0
18	35	-1.0	.0	1.0	1.0	1.0	.0
19	24	-1.5	-3.0	-3.0	-3.0	-3.5	-1.5
20	61	-.5	.0	1.0	1.0	1.5	.0
21	46	.0	-.5	-1.0	-1.0	-1.5	-1.5
22	56	.5	1.0	1.0	1.0	.5	.0
23	53	.5	.0	.0	.0	.5	-.5
24	68	1.5	1.5	1.0	1.5	1.0	.0
25	60	.0	.0	.0	.0	-.5	-.5
26	59	-.5	1.5	1.0	1.5	1.0	.0
27	61	.5	1.0	1.5	1.5	1.5	.5
28	46	.5	-.5	-1.5	-1.0	-1.0	-3.5
Snitt	56.53	.21	.62	.37	.58	.46	-.27
95% CL							
Min	52.21	-.16	.18	-.06	.16	.02	-.61
Maks	60.85	.59	1.06	.81	1.01	.90	.06
SD	11.15	.97	1.13	1.12	1.10	1.10	.85
Range	51	4	5	4.5	4.5	5	4
Min	24	-1.5	-3	-3	-3	-3.5	-3.5
Maks	75	2.5	2	1.5	1.5	1.5	.5

Note. CVLT 1 = innlæring. CVLT 2 = distraksjonsbetingelse, CVLT 3 = umiddelbar hukommelse, CVLT 4 = umiddelbar hukommelse med stikkord. CVLT 5 = utsatt hukommelse, CVLT 6 = utsatt hukommelse med stikkord, CVLT 7 = ja/nei gjenkjenning.

Tabell B4

Resultater på WASI for alle deltakerne i utvalget

Deltaker ID	Ordforståelse (t-skåre)	Terningnønstre (t-skåre)	Likheter (t-skåre)	Matriser (t-skåre)	Verbal IQ	Visuell IQ	Total IQ
1	48	53	65	54	109	105	108
2	40	40	46	51	89	93	89
3	62	56	57	61	115	114	116
4	66	61	63	64	125	121	126
5	57	56	61	61	114	114	116
6	47	54	50	53	98	105	101
7	54	62	54	57	106	116	112
8	59	57	57	65	112	119	117
9	59	52	54	59	109	108	110
10	46	54	57	63	102	114	108
11	62	56	66	57	123	109	119
12	66	68	62	67	123	132	132
13	58	51	64	51	118	101	110
14	43	60	44	51	89	108	99
15	44	46	40	41	88	89	87
16	70	69	68	63	134	129	136
17	60	59	55	55	111	110	113
18	64	52	53	52	113	103	109
19	57	39	48	37	104	82	91
20	66	62	59	64	120	123	125
21	40	41	37	59	83	99	89
22	62	66	60	57	118	119	121
23	52	58	59	61	108	116	113
24	63	60	55	53	114	109	114
25	52	52	37	57	91	106	99
26	67	49	59	51	121	99	111
27	64	65	57	53	117	115	118
28	52	54	48	55	99	106	104
Snitt	56.43	55.43	54.82	56.14	109.04	109.43	110.46
95% CI							
Min	53.04	52.41	51.56	53.49	104.07	105.07	105.43
Maks	59.81	58.45	58.08	58.79	114.00	113.79	115.30
SD	8.73	7.79	8.41	6.83	12.80	11.24	12.47
Range	30	30	31	30	51	50	49
Min	40	39	37	37	83	82	87
Maks	70	69	68	67	134	132	136

Note. OF = Ordforståelse, TM = Terningmønster, LI = Likheter, MA = Matriser.

Tabell B5

Resultater på HAD og SF-36 for alle deltakerne i utvalget

Deltaker ID	HAD A+D	SF36 fysisk livskvalitet	SF36 Psykisk livskvalitet
1	6	58.0	45.5
2	1	44.2	60.4
3	6	54.2	51.6
4	6	56.5	32.3
5	5	51.0	53.7
6	6		
7	12	48.5	31.4
8	8	50.4	53.6
9	7	53.9	54.6
10	6	56.1	50.2
11	14	52.0	37.9
12	10	55.2	49.1
13	5	50.5	52.9
14	10	57.8	46.3
15	13	48.7	49.9
16	2	54.8	52.7
17	4	40.3	51.7
18	3	57.8	52.8
19	5	62.3	33.5
20	2	54.7	51.1
21	7	33.8	54.6
22	1	56.3	56.6
23	3	52.6	55.0
24	2	56.3	51.7
25	2	40.9	61.7
26	11	58.5	37.3
27	5	52.0	52.2
28	6	32.3	64.7
Snitt	6	51.46	49.81
95% CI			
Min	4.54	48.54	46.42
Maks	7.46	54.39	53.20
SD	3.67	7.39	8.57
Range	13	30	33.3
Min	1	32.3	31.4
Maks	14	62.3	64.7