



**LUNDS**  
UNIVERSITET

Institutionen för psykologi  
*Psykologprogrammet*

**Minnesinterferens:  
Relationen mellan mönsterseparation och  
inhibitorisk kontroll vid bipolär sjukdom**

**Daniel Kogler Ekelund**

Psykologexamensuppsats 2014

Handledare: Mikael Johansson  
Examinator: Lars-Gunnar Lundh

### **Abstract**

Pattern separation is a neural mechanism for creating distinct, non-overlapping, memory traces for similar inputs. Despite this, memories may overlap, and this often produces interference during retrieval of a particular target memory. To reduce interference during selective retrieval another mechanism comes into play, namely inhibition of related, competing memories. This inhibition is believed to cause “retrieval-induced forgetting” (RIF) of the competing memories, which has recurrently been demonstrated by means of the retrieval-practice paradigm. Even though pattern separation at encoding and inhibition during retrieval are both related to interference, there is a sparse understanding of their mutual relationship. In addition, there is a need for further studies of these phenomena in clinical populations. In this study, 40 patients diagnosed with bipolar disorder completed a behavioral pattern separation task, as well as a retrieval-practice experiment. Four tests from the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery were also conducted, and patients were asked questions regarding lifestyle factors and affective symptoms. The results supported previous findings of a relationship between physical activity and pattern separation, as well as a connection between pattern separation and selective serotonin reuptake inhibitors. In accordance with previous studies on clinical populations, no RIF effect was found for the group as a whole. However, when divided according to pattern separation ability, significant RIF was found for patients with low such ability, whereas no such effect was found for patients with high pattern separation ability.

*Keywords:* interference, pattern separation, retrieval, retrieval-induced forgetting, neurogenesis, dentate gyrus, bipolar disorder, inhibition, CANTAB

### Sammanfattning

Mönsterseparation är en neural mekanism ansvarig för att skapa specifika, icke-överlappande, minnesspår för stimuli som påminner om varandra. Trots denna mekanism, händer det att minnen överlappar och detta skapar ofta interferens i samband med att vi försöker plocka fram ett specifikt minne. För att reducera interferens vid framplockning aktiveras en annan mekanism, nämligen inhibition av relaterade, tävlande, minnen. Denna inhibition har antagits förklara den glömska (retrieval-induced forgetting; RIF) för de tävlande minnena, som återkommande påvisats i så kallade retrieval-practice-experiment. Även om både mönsterseparation vid inkodning och inhibition vid framplockning är relaterade till interferens, är kunskapen om sambandet dem emellan begränsad. Dessutom finns ett stort behov av fler studier som undersöker de båda fenomenen i kliniska grupper. I denna studie fick 40 patienter med bipolär sjukdom genomföra både ett test av mönsterseparationsförmåga och ett retrieval-practice-experiment. I tillägg fick de genomföra flera test från Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery, och svara på frågor om livsstil och affektiva symtom. Resultaten stödde tidigare antaganden om ett samband mellan mönsterseparation och fysisk aktivitet, liksom mellan mönsterseparation och selektiva serotoninåterupptagshämmare. Vidare uteblev RIF i gruppen som helhet, vilket är i linje med vad som hittats i studier av flera andra kliniska populationer. Efter att ha delat in patienterna utifrån mönsterseparationsförmåga, påvisades emellertid signifikant RIF hos gruppen med låg förmåga till mönsterseparation medan ingen RIF kunde påvisas i gruppen med hög sådan förmåga.

*Nyckelord:* interferens, mönsterseparation, framplockning, retrieval-induced forgetting, neurogenes, gyrus dentatus, inhibition, bipolär sjukdom, CANTAB

## Introduktion

- Var parkerade bilen i morse?
- Vad hette kollegan jag introducerades för igår?
- Hur löd mitt nya telefonnummer?

Vardagen är full av situationer som ställer krav på vårt minne. Det är knappast tillräckligt att veta var bilen brukar stå parkerad, om jag just denna morgon ställde den någon annanstans. För att klara av sådana här situationer krävs att vi från början har kodat in och lagrat händelsen på ett specifikt sätt, så att den är skild från liknande händelser i vårt minne. Denna process, som brukar benämnas mönsterseparation, antas framförallt vara beroende av hippocampus (Yassa & Stark, 2011). Mönsterseparation är emellertid inte nog, vi måste även kunna plocka fram minnet på ett effektivt sätt. I detta stadium är risken stor att associerade minnen pockar på uppmärksamheten, vilket kan resultera i svårigheter att minnas var bilen parkerades just idag eller om kollegan hette Anna eller Anne. Ett sätt som våra hjärnor, eller mer bestämt våra frontallobber, tycks använda för att minska inflytandet från associerade, men för stunden irrelevanta minnesspår, är att aktivt dämpa aktiviteten i dessa (Anderson, Bjork & Bjork, 1994). Genom detta understödjs framlockningen av det relevanta minnet. Dämpandet, eller inhibitionen, tycks emellertid ha ett pris i form av glömska. Genom att försöka komma ihåg var bilen parkerades i morse, är risken stor att jag glömmer var den stod parkerad två dagar tidigare.

Dessa två mekanismer, specifik inlagring av minnen och inhibition vid framlockning, utgjorde fokus för följande studie.

### **Mönsterseparation och gyus dentatus**

Att mediala temporalloben, inkluderat hippocampus, har en roll vid inkodning av episodiska minnen är sedan länge känt (t.ex. Scoville & Milner, 1957; Zola-Morgan, Squire & Amaral, 1986). Under senare år har det emellertid kommit allt mer stöd för att ett hippocampalt subområde vid namn gyus dentatus (DG) är av särskild betydelse (Treves, Tashiro, Witter & Moser, 2008). Området har visat sig centralt för en process kallad mönsterseparation (eng: pattern separation) (Sahay et al., 2011). Denna process handlar om att skapa distinkta, icke-överlappande, minnesspår för stimuli och händelser som påminner om varandra. Mönsterseparation är således central för att motverka senare konkurrens mellan associerade minnen (s.k. interferens). Både djurstudier (t.ex. Leutgeb, Leutgeb, Moser & Moser, 2007) och studier med funktionell magnetresonanstomografi (fMRT) (t.ex. Bakker, Kirwan, Miller & Stark, 2008) har använts för att påvisa DGs roll vid mönsterseparation. Intressant nog, är DG ett av enbart två områden i hjärnan, där det kunnat påvisas en nybildning av neuroner

även i vuxen ålder (Eriksson et al., 1998). Flera råttstudier, i vilka man genom invasiva metoder reducerat sådan adult neurogenes, ger anledning att tro att denna process är väsentlig för DGs mönsterseparerande funktion (Clelland et al., 2009; Sahay et al., 2011). I studier på människor har man varit begränsad till att studera faktorer som påvisats korrelera med neurogenes. Vidare finns det genom råttstudier kartlagt att regelbunden fysisk aktivitet ökar neurogenesen i DG (van Praag, Shubert, Zhao & Gage, 2005), medan ihållande stress och stigande ålder reducerar densamma (Cameron & Gould, 1994; Kuhn, Dickinson-Anson & Gage, 1996). Då det är belagt att stress är en central komponent i patologin bakom depression, har det även föreslagits att tillståndet motverkar neurogenes (Hanson, Owens & Nemeroff, 2011). Det sistnämnda är i linje med att deprimerade patienter återkommande rapporterats ha minskad hippocampal volym, även om flera andra potentiella orsaker diskuterats (Campbell, Marriott, Nahmias & MacQueen, 2004; Shelton & Kirwan, 2013). Vidare har det visats, både genom en postmortem-studie (Boldrini et al., 2009) och i studier på råttor (Malberg, Eisch, Nestler & Duman, 2000) att antidepressiv medicinering stimulerar neurogenes i DG.

Denna kunskap har lett till hypoteser om att träning och selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), genom att uppreglera neurogenes, skulle bidra till förbättrad mönsterseparationsförmåga. Samtidigt skulle depressiv symtomatologi och stigande ålder försämra densamma. För att testa denna typ av hypoteser på människor har man utvecklat uppgifter som avser fånga de beteendemässiga korrelaten till neural mönsterseparation (s.k. behavioral pattern separation tasks; BPS) (se t.ex. Kirwan & Stark, 2007). Uppgifterna i testet, som även visat sig aktivera DG i fMRT-studier, är uppbyggda som igenkänningstest och går ut på att försökspersonen korrekt ska differentiera mellan tidigare visade bilder och sådana bilder som enbart påminner om de tidigare visade bilderna. Genom sådana uppgifter har man lyckats bestyrka ett positivt samband mellan fysisk aktivitet och mönsterseparation (Dery et al., 2013). Depressiv symtomatologi har istället visat sig vara negativt korrelerat med mönsterseparationsförmåga (Dery et al., 2013; Shelton & Kirwan, 2013). Även sambandet mellan ålder och prestation på BPS-uppgifter har belagts, där äldre personer presterar signifikant sämre än yngre (Toner, Pirogovsky, Kirwan & Gilbert, 2009).

Mönsterkomplettering (eng: pattern completion) är en process som sedan länge antagits motverka mönsterseparation (Marr, 1971). Denna process, som utifrån djurstudier och beräkningsmodeller tros vara nära knuten till den hippocampala subregionen CA3, handlar om att binda ihop ofullständiga komponenter av stimuli eller händelser till kompletta helheter. Detta görs utifrån tidigare lagrade minnen (Yassa & Stark, 2011). Denna funktion är alltså relevant i en rad minnessituationer där vi enbart har fragmenterade ledtrådar att tillgå (Marr,

1971). Då mönsterkomplettering resulterar i att vi ”fyller i” händelser eller stimuli genom att återkalla liknande minnen, minskar den samtidigt chanserna till nyinkodning (Norman & O'Reilly, 2003). Det är rimligt att tänka sig att det behöver finnas en balans mellan mönsterseparation och mönsterkomplettering för att vi ska klara vardagens olika krav (Shelton & Kirwan, 2013). Ifall det blir en övervikt av mönsterkomplettering framför mönsterseparation kommer detta i många situationer resultera i en överdriven generalisering, där individen misslyckas att se skillnaden mellan stimuli som påminner om varandra. Det har spekulerats i om detta hör ihop med den likgiltighet som ofta ses vid depressionssjukdom (Sahay, Wilson & Hen, 2011). Deprimerade individer tenderar att uppleva tillvaron som nyanslös, och har vanligtvis en överdriven tendens till negativa självvärderingar (Ganellen, 1988). Samtidigt skulle en obalans åt andra hållet, det vill säga en väldigt hög grad av mönsterseparation tillsammans med låg grad av mönsterkomplettering hypotetiskt kunna resultera i ett överdrivet fokus på detaljer, liknande det som ses vid autism (Shelton & Kirwan, 2013).

I dagsläget finns det en brist på studier i vilka man undersökt sambandet mellan depression och förmågan till mönsterseparation i kliniska grupper. Istället har man tittat på icke-kliniska populationer – oftast studentsampels – och bett dem skatta grad av depressiv symtomatologi. Spridningen i symtom har dock varit liten, och vanligtvis har det endast funnits ett fåtal personer i dessa grupper som skattat över ett kliniskt cut-off-värde för depression.

### **Inhibitorisk kontroll och frontallobaktivitet**

Även i senare stadier i minnesprocessen finns ett uppenbart behov av att hantera överlappande och konkurrerande minnesspår. Särskilt tydligt blir behovet i situationer där vi måste plocka fram något från långtidsminnet (eng: retrieval phase). I dessa situationer är det vanligt att en viss ledtråd (eng: cue) aktiverar flera, för stunden irrelevanta, minnesspår utöver det som eftersöks. Det uppstår alltså en tävlan, interferens, mellan minnesrepresentationer som alla är associerade med ledtråden. Ett vardagligt exempel är då vi försöker återkalla en väns nya telefonnummer; i detta läge är det troligt att representationen av det gamla telefonnumret aktiveras och gör det svårare att minnas det nya. För att lyckas komma ihåg det nya numret är det således inte nog med att detta aktiveras, det krävs även viss inhibitorisk kontroll för att minska interferensen från det rivaliserande minnet (Anderson, 2003).

**Retrieval-practice-paradigmet.** För att studera hur hjärnan hanterar konkurrerande minnen vid framlockningen av ett specifikt minne, har ett experimentellt paradigmet, utvecklat av Anderson med kollegor (1994), använts. I den klassiska versionen av detta retrieval-

practice-paradigm, har försökspersoner ombetts memorera en rad ordpar bestående av en kategori och ett exemplar från denna (t.ex. Frukt – Äpple; Frukt – Banan). I nästa fas, övningsfasen (eng: retrieval practice), har försökspersonerna fått öva på hälften av ordparen från hälften av kategorierna. Övningen har bestått i att kategorin plus en ordstam presenterats (Frukt – Äp\_\_) och patienten har ombetts ange exemplaret ("Äpple"). Efter någon form av distraktionsuppgift har experimentet avslutats med ett minnestest för samtliga ord. Detta test har vanligtvis genomförts med hjälp av stödd återgivning (eng: cued recall). Under denna har försökspersonen presenterats för var och en av kategorierna och ombetts nämna så många som möjligt av de tillhörande orden (exemplaren). Dessa studier har oftast resulterat i att försökspersonerna haft bäst minne för de övade orden (Rp+), samt att minnet för icke-övade ord från icke-övade kategorier (Nrp) varit bättre än minnet för icke-övade ord från övade kategorier (Rp-). Benämningen på det sistnämnda är retrieval-induced forgetting (RIF), vilket syftar på att återkallandet av ett specifikt minne resulterar i glömska för associerade minnen.

RIF-effekten har visat sig robust och har även påvisats i uppgifter med mer komplexa stimuli i form av påståenden (t.ex. Anderson & Bell, 2001) eller autobiografiska minnen (Stone, Barnier, Sutton & Hirst, 2013). Samma glömskeeffekt har vidare konstaterats i ögonvittnessituationer (MacLeod, 2002) och vid inläring av ett andraspråk (Levy, McVeigh, Marful & Anderson, 2007).

**Två teorier om RIF.** Två huvudsakliga teorier har föreslagits för att förklara RIF, varav den som erhållit mest stöd är den om *inhibitorisk kontroll* (Anderson et al., 1994; Hellerstedt & Johansson, 2013; Storm & Levy, 2012). Enligt denna uppstår RIF som en effekt av en inhibitorisk mekanism, vilken i samband med sökandet efter ett specifikt minne (eng: target) dämpar aktiviteten hos associerade, men för stunden irrelevanta, minnesspår (eng: competitors). På detta sätt understöds processen att återkalla det eftersökta minnet. En effekt blir dock att de inhiberade minnena blir mindre tillgängliga i framtiden (RIF). Enligt inhibitorisk-kontroll-teorin är det bara minnesrepresentationer som är associerade med det eftersökta minnet, och därför tävlar om att bli aktiverade under framplöckning, som kommer inhiberas och drabbas av RIF. Denna tes brukar kallas "competition dependence assumption" och har återkommande testats genom att manipulera associationssyrkan mellan ledtråden (kategorin) och de konkurrerande minnena (Rp-). Till exempel fann Hellerstedt och Johansson (2013) att den största RIF-effekten uppstod då de konkurrerande minnena (Rp-) var starkt associerade med kategori-ledtråden (t.ex. är äpple starkt associerat med kategorin frukt) samtidigt som de eftersökta minnena (Rp+) besatt en lägre associationsstyrka (t.ex. litchi). En annan aspekt av inhibitorisk-kontroll-teorin är att RIF borde uppstå oavsett hur det avslutande minnestestet

genomförs. Teorin gör nämligen gällande att det är minnet för de konkurrerande minnena i sig själva som försvagas och inte enbart deras associativa kopplingar till kategorin. Minnet för icke-övade ord från övade kategorier bör således vara sämre än minnet för icke-övade ord från icke-övade kategorier oberoende om det avslutande testet genomförs med samma ledtrådar som under övningen eller med helt nya, så kallade oberoende, ledtrådar. Sådana resultat har även presenterats av Saunders och MacLeod (2006). Vidare bör RIF, utifrån inhibitorisk-kontroll-teorin, påträffas även i de fall där det avslutande testet utgörs av ett igenkänningstest. Evidensen på området stödjer en sådan hypotes (Hicks & Starns, 2004; Spitzer & Bäuml, 2007).

Soriano, Jimenez, Roman och Bajo (2009) har demonstrerat hur ett test av stödd återgivning har svårt att klargöra om RIF-effekten bäst förklaras av inhibition under övningsfasen eller av så kallad blockering av ord med svagare association till ledtråden under själva avslutningstestet. Det sistnämnda skulle vara i linje med *interferensteorin*, som varit den andra betydande teorin på området. Interferensteorin förklarar RIF med att den associativa styrkan mellan kategori-ledtrådar (cues) och eftersökta minnen (targets) stärks i samband med övningsfasen (Camp, Pecher & Schmidt, 2007). Konsekvensen skulle bli att de övade orden lättare aktiveras under det avslutande återkallningstestet och blockerar tillgången till de icke-övade orden från samma kategori på grund av skillnaden i associativ styrka. Då Soriano med kollegor (2009) använde ett klassiskt test av stödd återgivning fann de en RIF-effekt hos patienter med schizofreni liksom hos friska kontrollpersoner. Resultatet skulle dock potentiellt kunna förklaras med att personer med låg inhibitorisk förmåga, i större utsträckning än de med god inhibitorisk förmåga, drabbas av interferens vid en avslutande stödd återgivning (Anderson & Levy, 2007). Med andra ord skulle de med god inhibitorisk förmåga kunna uppvisa RIF på grund av inhibition under övningsfasen medan de med sämre inhibitionsförmåga skulle uppvisa RIF till följd av associativ blockering vid avslutande stödd återgivning. För att utesluta denna förklaring, som bygger på vad Anderson och Levy (2007) kallat "the correlated costs and benefits problem", genomförde Soriano med kollegor (2009) ytterligare ett experiment; fast denna gång användes ett igenkänningstest. I detta uppstod RIF enbart hos den friska kontrollgruppen, och författarna resonerar att det hade varit en förhastad konklusion att gruppen med schizofrenisjukdom inte hade en nedsatt inhibitorisk förmåga i samband med selektiv framplockning. Detta demonstrerar hur det kan vara av värde att använda ett igenkänningstest istället för stödd återgivning i studier av kliniska grupper med en misstänkt nedsättning i inhibitorisk funktion.



En rimlig prediktion utifrån interferensteorin torde vara att RIF-effekten skulle vara korrelerad med prestationen i övningsfasen. Detta då en lyckad framplockning under denna fas är en förutsättning för att associationen mellan de övade orden och ledtråden ska styrkas och därigenom kunna orsaka interferens genom associativ blockering vid senare framplockningsförsök. Ett sådant samband har dock varit svårt att påvisa (Storm & Levy, 2012), och det har till och med gått att finna RIF-effekt i experiment där man under övningsfasen använt ledtrådar som varit omöjliga att fullföra (och således inte kunnat resultera i ökad associationsstyrka mellan ledtråd och exemplar) (Storm, Bjork, Bjork & Nestojko, 2006).

Som ytterligare stöd för teorin om inhibitorisk kontroll återfinns både fMRT-studier (t.ex. Wimber, Rutschmann, Greenlee & Bäuml, 2009) och studier av så kallade event-related potentials (ERP). Genom att registrera elektrofysiologisk aktivitet under övningsfasen i retrieval-practice-experimentet fann Johansson, Aslan, Bäuml, Gabel och Mecklinger (2007) hur prefrontala ERP-komponenter predicerade graden av RIF under det avslutande minnestestet. Resultatet är i linje med att prefrontal cortex sedan länge betraktats som helt avgörande för inhibitorisk kontroll (Shimamura, 1994).

**Inhibitorisk kontroll, arbetsminne och RIF.** Det har argumenterats för att skillnader i inhibitorisk kontroll framförallt är kopplade till arbetsminneskapacitet. Redick, Heitz och Engle (2007) menar exempelvis att arbetsminnets uppgift är att kontrollera och fördela uppmärksamheten, och i detta innefattas förmågan till inhibition. Inhibitorisk förmåga är således, enligt dessa forskare, en konsekvens av arbetsminneskapacitet. Inhibitionen betraktas som en aktiv process, genom vilken arbetsminnet skapar förutsättningar för att vi ska kunna fokusera uppmärksamheten på det mest väsentliga i en given situation (Redick et al., 2007). Detta skulle innebära att interindividuella skillnader i arbetsminneskapacitet skulle vara direkt relaterade till förmågan att tillämpa effektiva inhibitionsstrategier. Sådana samband har också gått att finna; exempelvis har klassiska test av arbetsminneskapacitet visat sig kunna predicera prestation på test med höga krav på inhibitorisk kontroll (t.ex. Stroop eller Flanker task) (Heitz & Engle, 2007; Kane & Engle, 2003). Utifrån ett inhibitoriskt-kontroll-perspektiv finns därför anledning att tänka sig att individers tillämpande av inhibitorisk kontroll under framplockning skulle vara relaterad till deras övergripande arbetsminneskapacitet.

Aslan och Bäuml (2011) testade denna hypotes, genom att låta deltagare utföra ett test av arbetsminneskapacitet (OSPAN-task) och en retrieval-practice-uppgift. För att öka sannolikheten för att RIF-effekten skulle vara en konsekvens av aktiv inhibition i samband med den selektiv framplockning under övningsfasen användes ett igenkänningstest i sista

fasen. I överensstämmelse med sin hypotes fann de ett positivt samband mellan prestation på arbetsminnestest och RIF-effekt. Här måste emellertid nämnas att resultaten inte varit entydiga, till exempel fann Mall och Morey (2013) nyligen ett motsatt samband, det vill säga att individer med låg arbetsminneskapacitet uppvisade högre grad av RIF. Till skillnad från i Aslan och Bäuml användes stödd återgivning i denna studie. Mall och Morey (2013) resonerade att personer med god arbetsminnesfunktion kan tänkas använda mer effektiva sökstrategier vid återkallning, i form av mer specifika ledtrådar (eng: retrieval cues). Användning av specifika ledtrådar bör leda till att färre irrelevanta minnesspår aktiveras och således minskat behov av inhibition. Mall och Morey (2013) tänker sig därför att en anledning till att studiernas resultat skilde sig åt, kan ha varit att stödd återgivning ställer högre krav på effektiva sökstrategier än vad ett igenkänningstest gör.

**Kliniska grupper och RIF.** Även om RIF visat sig vara ett högst robust fynd i samband med selektiv framplockning, har man funnit flera avvikelser i studier av kliniska grupper. Som redan nämnts fann Soriano med kollegor (2009) ingen RIF effekt hos patienter med schizofreni då ett igenkänningstest användes. Nedsatt eller utebliven RIF har även konstaterats för andra grupper, däribland patienter med depression (Groome & Sterkaj, 2010), ADHD (Storm & White, 2010) och posttraumatiskt stressyndrom (Amir, Badour & Freese, 2009). Dessa resultat är i linje med att många patientkategorier har en generell nedsättning gällande exekutiva kontroll-mekanismer (Redick et al., 2007) och stämmer väl med förklaringen av RIF som en konsekvens av inhibition. Resultaten har dock inte varit entydiga; till exempel fann Moulin med kollegor (2002) normal RIF hos en grupp patienter med Alzheimers sjukdom medan Conway och Fthenaki (2003) fann normal RIF hos patienter med frontallobslesioner. Båda dessa studier använde sig dock av stödd återgivning, och det är svårt att utesluta att RIF-effekten inte uppstod på grund av associativ blockering. En annan förklaring hade utifrån Mall och Moreys (2013) resonemang kunnat vara att grupperna, på grund av nedsatt arbetsminne, använt ospecifika ledtrådar och därigenom drabbats av ökad grad av interferens och ett större behov av inhibition.

Sammanfattningsvis är RIF ett robust fynd, och det mesta tyder på att effekten uppstår som en konsekvens av inhibering av associerade irrelevanta minnen vid framplockning. Då inhibitionen kan ses som en i grunden adaptiv process, är det inte överraskande att flera patientgrupper uppvisat sänkt eller utebliven RIF. Resultaten har emellertid inte varit entydiga. Även försöken att förklara skillnader i RIF utifrån individuella skillnader i inhibitorisk kontroll och arbetsminneskapacitet har generat blandade resultat. I dagsläget finns således ett

stort behov av att förstå mer av variansen i RIF och varför studier på området genererat så skilda resultat.

### **Kognitiv funktion vid bipolär sjukdom**

Bipolär sjukdom, som präglas av växelvisa perioder av dels depression och dels hypomani eller mani har återkommande visat sig vara förenat med nedsättningar i kognitiv funktion (t.ex. Bourne et al., 2013; Robinson et al., 2006). Nedsättningar har bekräftats föreligga såväl under sjukdomsskov som under eutyma perioder, och förefaller existera både vid bipolär sjukdom typ I och typ II (Torrent et al., 2006). Särskilt är det prestationen på test av exekutiv funktion, arbetsminne, uppmärksamhet och verbalt minne som varit nedsatt (Bourne et al., 2013; Torrent et al., 2006; Torrent et al., 2012).

Ur ett minnesinterferensperspektiv är patienter med bipolär sjukdom intressanta av flera anledningar. Med tanke på sjukdomens affektiva symtombild finns det utifrån tidigare studier skäl att misstänka en nedsatt förmåga till mönsterseparation (Dery et al., 2013; Shelton & Kirwan, 2013). Samtidigt är det rimligt att tänka sig att sjukdomshistoria såväl som aktuell symtomatologi skiljer sig betydligt åt mellan individer, vilket torde ge andra förutsättningar att studera sambandet mellan depressiv symtomatologi och mönsterseparation än vad som givits i tidigare studier. Vidare – utifrån teorin om inhibitorisk kontroll samt studier av andra kliniska populationer – gör de nämnda nedsättningarna i kognitiv funktion, och då särskilt avseende exekutiv funktion och arbetsminne, det intressant att undersöka förekomsten av RIF i patientgruppen.

Trots att patientgruppen således är intressant både utifrån mönsterseparationslitteraturen och utifrån litteraturen om inhibitorisk kontroll vid framplockning, har gruppen – så vitt vi vet – aldrig tidigare studerats i dessa sammanhang.

### **Den aktuella studiens syfte och hypoteser**

I den aktuella studien fick patienter med bipolär sjukdom genomföra en mönsterseparationsuppgift och ett retrieval practice-experiment. I tillägg fick de genomföra en rad test som avsåg mäta episodiskt minne, exekutiv funktion, arbetsminne och uppmärksamhet samt svara på intervjufrågor.

Studien syftade till att generera kunskap om hur patienter med bipolär sjukdom förebygger och hanterar minnesinterferens, samt vilken betydelse deras livsstil och symtombild har i sammanhanget. Vidare syftade studien till att undersöka om det finns ett samband mellan mönsterseparation och inhibitorisk kontroll, detta då de båda mekanismerna – trots sina antagna samband till interferens och reducering av sådan – aldrig tidigare undersökts i samma studie.

Hypoteser ställdes upp gällande 1) generell kognitiv funktion i gruppen, 2) mönsterseparationsförmåga, och dess samband till faktorer som kunnat kopplas till DG-neurogenes, 3) övergripande RIF-effekt i gruppen och 4) sambandet mellan mönsterseparation och inhibitorisk kontroll.

**Generell kognitiv funktion i gruppen.** Utifrån studier som visat på nedsättningar i kognitiv funktion hos patienter med bipolär sjukdom ställdes följande hypoteser upp:

1a) På test av exekutiv funktion, minne och uppmärksamhet kommer patienterna i studien överlag prestera under genomsnittet i en för dem anpassad normgrupp.

1b) Patienternas grad av aktuella, liksom historiska, affektiva symtom kommer samvariera negativt med prestationen på kognitiva test.

**Mönsterseparation och neurogenes i DG.** Utöver en förväntan om att patienterna, som en konsekvens av reducerad DG-neurogenes, skulle prestera lägre än deltagare i studier med friska kontrollpersoner, ställdes fyra mer specifika hypoteser upp angående mönsterseparationsförmågan i gruppen. Samtliga av dessa var grundade i tidigare forskning om vad som stimulerar alternativt hämmar neurogenesen i DG.

2a) Förmågan till mönsterseparation är negativt associerad med patientens historia av depressiva episoder såväl som med patientens aktuella grad av depressiva symtom.

2b) Det finns ett negativt samband mellan ålder och mönsterseparationsförmåga.

2c) Patienter som tränar regelbundet har bättre mönsterseparationsförmåga än patienter som inte tränar regelbundet.

Även om studier visat att antidepressiv medicinering stimulerar neurogenesen i DG, var det svårt att ställa upp en hypotes angående detta, då depressionen i sig själv motverkar neurogenes. Trots detta, ställdes följande hypotes upp, då vi tänkte oss att merparten av patienterna upplevt ett stort antal depressioner oavsett om de i dagsläget stod på antidepressiv farmakologisk behandling eller inte.

2d) Patienter som står på antidepressiv medicinering har bättre förmåga till mönsterseparation än de som inte står på en sådan.

**RIF och bipolär sjukdom.** Med bakgrund av att patienter med bipolär sjukdom uppvisat sänkningar gällande exekutiv funktion och arbetsminne, ställdes följande hypotes upp utifrån teorin om inhibitorisk kontroll:

3a) RIF-effekten kommer vara nedsatt alternativt utebli helt i gruppen som helhet.

**Sambandet mellan mönsterseparation och inhibitorisk kontroll.** Trots att mönsterseparation och inhibitorisk kontroll vid framplockning inte studerats i samma studie tidigare, ligger tankar om ett samband dem emellan nära till hands. Resonemanget var att

personer som klarar att skapa distinkta minnen för relaterade stimuli vid inkodning (d.v.s. mönsterseparerar) kommer drabbas av en lägre grad av interferens vid senare framplockning och således ha ett minskat behov av inhibition i detta stadium. Patienter som inte mönsterseparerar effektivt tenderar istället att övergeneralisera vid inkodningen (d.v.s. förlita sig på pattern completion). Dessa torde därför få ett ökat behov av att inhibera överlappande representationer i samband med framplockningen. Detta genererade följande hypotes:

4a) Patienter med högre förmåga till mönsterseparation kommer uppvisa mindre RIF än patienter med lägre förmåga till mönsterseparation.

Då RIF sedan tidigare visat sig variera som en funktion av skillnader i exekutiv inhibitorisk kontroll, fanns ett intresse av att se om variansen i RIF var associerad med prestation på test av inhibitorisk kontroll och arbetsminne. Som mått på detta användes dels test ur Cambridge Neuropsychological Automated Test Battery (CANTAB) och dels en digit-Stroop-uppgift (Hellerstedt & Johansson, 2013). Följande hypotes ställdes upp:

4b) Både patientens övergripande tendens till antingen mönsterseparation eller övergeneralisering och patientens förmåga till inhibitorisk kontroll kommer predicera RIF, och i kombination kommer de båda måtten förklara mer av variansen i RIF än vad något av dem gör enskilt.

## **Material och metod**

### **Rekrytering och plats för studien**

All datainsamling ägde rum på en allmänpsykiatrisk öppenvårdsenhet i en större svensk stad. Enheten, som öppnades under 2013, är specialiserad på bipolär sjukdom och samtliga patienter som remitteras dit har dokumenterats uppfylla, alternativt misstänks uppfylla, ICD-10-kriterierna för sjukdomen.

Patienten skulle vara mellan 18 och 60 år och sedan tidigare ha dokumenterats uppfylla kriterierna för att bli aktuell för studien. Vidare skulle personen behärska svenska språket i tal och skrift och det fick inte finnas akut behov av inläggning. Både patienter med Bipolär typ I och typ II inkluderades och det fanns inga krav på att patienten skulle befinna sig i eutym fas. Datainsamlingen pågick under totalt fyra veckor. Rekrytering av patienter gjordes via telefon, och detta arbete skedde parallellt med datainsamlingen. Som utgångspunkt för rekryteringen användes de remisser som inkommit till mottagningen under de senaste åtta månaderna. Alla patienter som inkommit via remiss och som utifrån journalen ansågs uppfylla inklusionskriterierna ringdes upp och tillfrågades om de ville delta i en studie om minne och uppmärksamhet. De informerades om att besöket skulle räknas som ett vanligt mottagningsbesök, men utan att debiteras, samt att det skulle erbjudas en muntlig återgivning av

testresultaten. Om patienten hade intresse av det, utlovades en kortare muntlig återgivning av testresultaten. Patienter som tackade ja till att delta fick hemskickat skriftlig information om studien. Skriftligt informerat samtycke inhämtades från samtliga patienter. Av informationen framgick att patienten hade rätt att dra sig ur på studiens samtliga stadier och att detta inte skulle få några konsekvenser för patientens ordinarie vård.

### **Deltagare**

40 patienter genomförde BPS-O, Retrieval-practice och de utvalda CANTAB-testen. Alla patienter hade av läkare bedömts uppfylla diagnoskriterierna i ICD-10 för bipolär sjukdom, och de erhöll behandling för detta tillstånd. Av patienterna var 28 kvinnor och 12 män. Medelåldern var 36,6 år ( $SD=9,4$  år). Vid testtillfället präglades patienterna generellt av mer depressiva symtom (MADRS:  $M=15,15$ ;  $SD=10,6$ ) än maniska (YMRS:  $M=3,0$ ;  $SD=3,4$ ). I genomsnitt hade patienterna haft sin diagnos i 5,1 år ( $SD=5,3$ ;  $median=3,5$ ). Majoriteten angav dock att sjukdomen debuterat betydligt tidigare ( $M=$ vid 21 års ålder;  $SD=8,6$  år), och den estimerade tiden sen sjukdomsdebut var därför avsevärt högre ( $M=14,8$ ;  $SD=6,8$ ). Nio patienter angav att de någon gång upplevt ett maniskt skov, medan 31 stycken enbart upplevt hypomana sådana. De flesta patienter i samplet kan därför antas ha typ II-varianten av sjukdomen. Detta stämmer även med deras självrapporteringar, där enbart fem patienter angav sig ha bipolär typ I. 28 patienter angav att de hade typ II och sju uppgav sig ha mer ospecificerad variant. Det fanns en stor spridning inom gruppen beträffande antalet självrapporterade skov; detta både vad gäller depressiva (0-175 st.;  $M=31$ ;  $SD=36$ ;  $median=15$ ) och hypomana (0-150 st.;  $M=23$ ;  $SD=33$ ;  $median=9$ ) sådana. Multifarmaci var vanligt i gruppen och i genomsnitt stod varje patient på fyra psykofarmakologiska preparat ( $SD=1,9$ ). 15 av patienterna förvärvsarbetade, sju var studerande, sju var arbetssökande och elva var för tillfället sjukskrivna. Fyra patienter hade enbart gått ut högstadiet, 12 stycken hade som högst gått gymnasiet, sex patienter hade gått 0-2 år på högskola, 12 hade gått 2-4 på högskola och sju patienter hade gått mer än 4 år på högskola. 17 stycken angav att de tränade pulshöjande aktivitet varje vecka, medan 23 angav att de inte tränade alls eller mindre en gång per vecka.

### **Procedur**

Besöket vid mottagningen varade omkring 2,5 timmar. Under de första 90 minuterna fick patienten genomföra kognitiva test. Efter detta följde en intervju, under vilken patienten fick svara på frågor beträffande sjukdomsförlopp, hereditet, livsstil, alkohol-/droganvändning och social situation. Intervjuskattningar av depressiv, manisk och ångestrelaterad symtomatologi administrerades också.

## Intervjuskattningar

**MADRS.** För att bedöma patienternas nuvarande grad av depression användes Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS). Detta är en väletablerad klinikeradministrerad skattning som återkommande visat sig ha goda psykometriska egenskaper (Furukawa, 2010). Frågorna åsyftar de senaste sju dagarna.

**YMRS.** Young Mania Rating Scale (YMRS) användes för att fastställa patienternas aktuella grad av maniska symtom. Även denna klinikeradministrerade skattning har visat sig ha goda psykometriska egenskaper (Furukawa, 2010). Skattningen i denna studie gjordes utifrån de senaste 72 timmarna.

**HAM-A.** En modifierad variant av Hamilton Anxiety Scale (HAM-A; Hamilton, 1959) användes för att bedöma patienternas grad av ångest vid testtillfället. Skalan består av 14 items, som sammantaget avser mäta patientens grad av ångestsymtomatologi under de senaste sju dagarna. Till skillnad från originalversionen, som använder en femgradig skala för att bedöma varje item, användes här en fyrgradig skala. Detta skedde till följd av en sedan tidigare publicerad, men dessvärre felaktig svensk översättning. Emellertid användes skalan enbart till att rangera ångestnivån hos studiens deltagare, och ingen hänsyn togs till kliniska cut-off-gränser.

## Använda test och experiment

**CANTAB.** The Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) består av 22 olika neuropsykologiska test. De olika testen har genom åren genomgått en omfattande valideringsprocess (Robbins et al., 1994) och det har skett ett omfattande arbete med att identifiera vilka neurobiologiska korreler som korresponderar med de specifika testen. Det finns gediget empiriskt stöd för att testen är sensitiva gällande att detektera och differentiera mellan dysfunktioner i olika delar av hjärnan (Owen, Sahakian, Semple, Polkey & Robbins, 1995). Testen genomförs på en dator med pekskärm under övervakning och vägledning av en testadministratör. Bland de största styrkorna med testen är den påtagligt standardiserade administrationen, och att patientens samtliga svar registrerats automatiskt. En annan styrka är att flertalet av testen har normerats med hjälp av en engelsk normalpopulation.

Fyra test valdes ut från CANTAB-batteriet. Dessa valdes ut mot bakgrund av tidigare kunskap om kognitiv funktion vid bipolär sjukdom, samt för att försöka fånga inhibitorisk kontroll och arbetsminne. För att ha möjlighet att värdera gruppens testresultat, trots avsaknad av en kontrollgrupp, inkluderas enbart test som erbjöd normjämförelser. Detta innebar även att samtliga test genomfördes i så kallat ”clinical-mode”. Normjämförelserna gjordes med

hänsyn till ålder (10-15-årsintervall) och i högsta möjliga mån även utifrån kön. Dock sattes ett krav på att normgruppen var tvungen att utgöras av minst 30 personer och därav skedde det i undantagsfall att patienters resultat på något test jämfördes med en normgrupp bestående av både män och kvinnor. Nedan följer en kort redogörelse för de fyra testen i fråga.

**Motor Screening Task (MOT).** Testet går ut på att testpersonen ska peka på de kryss som dyker upp på skärmen. Detta test inkluderades för att patienterna skulle ges tillfälle att bekanta sig med pekskärmen, samt för att säkerställa att de förstod verbala instruktioner och hade tillräcklig motorisk funktion för att klara den fortsatta testproceduren. Då samtliga patienter klarade uppgiften väl, kommer inga specifika testresultat presenteras från MOT.

**Rapid Visual Information Processing (RVP).** Är ett test av visuell uppmärksamhet över tid (visual sustained attention); men har även visat sig vara associerat med generell begåvning (Coull, Frith, Frackowiak & Grasby, 1996; Sahakian, Jones, Levy, Gray & Warburton, 1989). Testet har visat sig sensitivt för dysfunktioner i frontal- och parietallob (Sahakian et al., 1989). Under testet visas siffror (2-9) i mitten av skärmen, en siffra i taget, med en hastighet av 100 siffror i minuten. Testpersonens uppgift är att detektera på förhand givna siffersekvenser (t.ex. 2-4-6, 3-5-7, 4-6-8). Responsen görs med hjälp av en responsbox. I den aktuella studien användes RVPa' som utfallsmått. Detta mått bygger på signal-detektionsteori och indikerar hur effektivt försökspersonen klarar att detektera de givna siffersekvenserna.

**Paired Associates Learning (PAL).** PAL är ett test av episodiskt minne och inläring och har visats vara sensitivt för dysfunktion i mediala temporalloben (Sahakian et al., 1988). Testpersonen presenteras för visuella mönster som är belägna på olika positioner på skärmen, därefter ska personen para ihop varje mönster med sin ursprungliga position. Antalet mönster ökar succesivt genom testet, från två till åtta. Som utfallsmått användes det totala antalet fel, samt antalet fel på den nivå där testet bestod av sex stycken mönster.

**Spatial Working Memory (SWM).** Detta test mäter personens förmåga att hålla kvar och bearbeta visuospatial information i arbetsminnet (Owen et al., 1995). Testet ställer även krav på en god strategi. Testet har framförallt visat sig vara associerat med frontallobsaktivitet (Robbins et al., 1998). Testpersonen får se ett antal färgade kvadrater (lådor) på skärmen, och uppmanas leta efter tecken som är gömda i lådorna. I varje omgång finns det lika många tecken att hitta som det finns lådor på skärmen. Det finns dock bara ett tecken gömt åt gången. Huvudinstruktionen går ut på att datorn aldrig kommer använda samma låda två gånger för att gömma tecknet. Antalet lådor ökar successivt, och under de sista fyra omgångarna visas åtta lådor på skärmen. Att trycka på en låda som redan öppnats i den aktuella om-



gången alternativt redan använts som gömställe räknas som ett ”fel”. I tillägg till detta utfallsmått betraktades även det strategi-mått som genereras i CANTABeclipse.

**Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT).** För att mäta verbalt episodiskt minne användes RAVLT. Detta test, har sedan den första versionen kom på 1940-talet, använts i otaliga studier och i klinisk praxis över hela världen. I denna studie tillämpades standardproceduren (Schmidt, 1996), där en lista med 15 ord läses upp vid återupprepade tillfällen. Administrationen följde genomgående anvisningarna i Strauss, Sherman och Spreen (2006) som i sin tur bygger på instruktioner från bland annat Lezak (1976, 1983) och Schmidt (1996). Två utfallsmått användes för analysen: dels summan av orden som patienten kom ihåg under trial ett till fem (möjliga poäng: 0-75) och dels antalet ord som patienten kom ihåg efter 30 minuter (0-15).

**Behavioral Pattern Separation: Object task (BPS-O).** BPSO-uppgiften var densamma som användes av Stark, Yassa, Lacy och Stark (2013). Uppgiften består av två delar och görs framför en datorskärm. Under den första delen (inkodningsfasen) får försökspersonen se 128 bilder av vardagsföremål. Instruktionen är att man ska ta ställning till huruvida bilden föreställer ett inomhus- eller utomhusföremål. Direkt efter detta följer den andra delen (testfasen), som utgörs av ett oannonserat minnestest där försökspersonen får se 192 bilder. För varje bild ska personen ta ställning till om den är ”gammal”, ”liknande” eller ”ny”. Med ”gammal” menas att bilden som visas är identisk med en som visades under del ett. ”Ny” innebär att bilden inte fanns med i del ett, samt att den inte påminner om någon av bilderna därifrån. ”Liknande” är korrekt respons då bilden inte varit med innan, men tydligt påminner om en bild som varit med (t.ex. en annan stege än den som visades under inkodningsfasen). En tredjedel av bilderna i testfasen är direkt hämtade från inkodningsfasen (targets), en tredjedel påminner om bilder från testfasen (lures) och en tredjedel utgörs av nya bilder (foils). Förmågan till mönsterseparation (eng: pattern separation) operationaliseras vanligtvis som graden av korrekta responser vid lure-trials (det vill säga hur ofta försökspersonen korrekt svarar ”liknande”). En tendens att istället, felaktigt, svara ”gammal” vid lure-trials betraktas istället som en tendens till övergeneralisering (pattern generalisation), vilket har associerats med pattern completion (Shelton & Kirwan, 2013).

Liksom i studien gjord av Stark med kollegor (2013), visades varje bild under 2 sekunder, med ett interstimulusintervall på 0,5 sekunder. I linje med tidigare studier räknades ett mönsterseparationsindex ut för varje patient. Detta beräknades som  $p(\text{”similar” given lure}) - p(\text{”similar” given foil})$ , alltså andelen korrekta ”liknande”-responser minus andelen

”liknande”-responser vid helt nya bilder (foils). Även ett på området vedertaget indexmått på igenkänningsförmåga beräknades:  $p(\text{”old” given target}) - p(\text{”old” given foil})$ . Måttet avser att fånga patientens förmåga att identifiera ”gamla” bilder. Båda indexmåttarna är som synes avsedda att korrigeras för tendenser till ensidiga svar.

Utifrån vår hypotes om ett samband mellan RIF och patientens övergripande tendens till antingen mönsterseparation eller övergeneralisering, beräknades ett mått som tog hänsyn till båda dessa. Detta relativa mått har tidigare använts av Shelton och Kirwan (2013), och bygger på antagandet om att patienter då presenterade för ett liknande stimuli (lure) antingen svarar ”liknande” som en konsekvens av lyckad mönsterseparation eller ”gammal” på grund av övergeneralisering. Formeln ser ut som följer:  $(p(\text{”similar” given lure}) - p(\text{”similar” given foil})) - (p(\text{”old” given lure}) - p(\text{”old” given foil}))$ . Ett högre värde indikerar att patienten korrekt tenderar att mönsterseparera medan ett lägre värde indikerar att patienten har en tendens till övergeneralisering.

**Retrieval-practice-experiment.** Retrieval-practice-experimentet som användes påminner dels om originalversionen som skapades av Anderson med kollegor (1994), och dels om den version som användes av Groome och Sterkaj (2010) för att undersöka en grupp patienter med klinisk depression. Dock användes inte stödd återgivning i den avslutande fasen, utan ett igenkänningstest. Detta gjordes för att reducera effekten av faktorer som inte har med inhibition att göra (se tidigare beskrivning av ”the correlated cost and benefits problem”; Anderson & Levy, 2007), något som visat sig särskilt betydelsefullt i studier av kliniska grupper (t.ex. Soriano et al., 2009). Uppgiften skapades i E-prime och genomfördes framför en datorskärm.

Fyra kategorier från de svenska kategorinormer som presenteras i (Hellerstedt, Rasmussen & Johansson, 2012) användes i testet. Från vardera av dessa fyra kategorier valdes 24 ord (exemplar) ut för att ingå i testet: 12 med hög associationsstyrka (d.v.s. hög taxonomisk frekvens) och 12 med låg associationsstyrka (d.v.s. låg taxonomisk frekvens). Totalt bestod uppgiften således av 96 exemplar.

Patienterna informerades på förhand om att uppgiften skulle bestå av fyra delar.

1. *Instuderingsfasen.* Under denna fas började varje uppgift med att en svart skärm visades i 0,5 sekunder, detta följdes av att ett kategori-ordpar (t.ex. Frukt-Äpple) presenterades i 3 sekunder. Instruktionen gick ut på att man skulle memorera så många som möjligt av kategori-ordparen inför det avslutande minnestestet. De 48 exemplar (12 från vardera av de 4 kategorierna) som användes som instuderingsord för ena

hälften av patienterna användes som ny-ord under igenkänningstestet för den andra hälften och vice versa.

2. *Retrieval practice*. Patienterna fick under denna fas öva på 12 av de 48 kategori-ordparen. Varje uppgift började med att en svart skärm visades i 0,5 sekunder. Efter detta presenterades en kategori och en ordstam (t.ex. Frukt-Äp\_\_) i 5 sekunder. Patientens uppgift var att inom dessa 5 sekunder muntligt ange ett ord från instuderingsfasen som passade in på ledtråden ("Äpple"). Vardera av de 12 kategori-ordstamsparen visades tre gånger. Sex av exemplaren var från en kategori och sex stycken från en annan; ingen övning skedde för ord från de andra två kategorierna. Fyra versioner av experiment-scriptet skapades för att åstadkomma att samtliga kategorier fungerade både som övade (Rp) och icke-övade kategorier (Nrp). Patienterna fick uteslutande öva på exemplar med låg associationsstyrka till sin kategori. Detta innebar att Rp+ (övade ord från övade kategorier) alltid utgjordes av ord med låg associationsstyrka medan Rp- (icke-övade ord från övade kategorier) utgjordes av ord med hög associationsstyrka. Detta upplägg valdes då det i tidigare studier visat sig generera den största RIF-effekten (Anderson et al., 1994; Hellerstedt & Johansson, 2013).
3. *Retentionsintervall*. Mellan övningsfasen och igenkänningstestet fick patienterna genomföra en cirka fem minuter lång digit Stroop-uppgift (Hellerstedt & Johansson, 2013). Uppgiften gick ut på att räkna antalet tecken på skärmen och svara via en responsbox (1,2,3,4?). Ibland var antalet tecken i kongruens med tecknets värde (t.ex. två stycken tvåor: 2-2), men ibland inte (t.ex. 3-3). Vissa trials var istället neutrala i form av att fyrkanter (#-#) visades. Varje trial inleddes med att en svart skärm visades i 0,75 sekunder, därefter visades tecknen under 4 sekunder och deltagarna var tvungna att svara inom detta tidsfönster. Förutom att uppgiften fungerade som en distraktion i RIF-proceduren, användes den till att räkna ut en Stroop-effekt för varje deltagare. Denna kalkylerades genom att subtrahera patientens genomsnittliga responstid vid neutrala trials från patientens genomsnittliga responstid vid inkongruenta trials.
4. *Igenkänningstest*. Det avslutande igenkänningstestet inkluderade samtliga 48 exemplar som patienten fått se under instuderingsfasen plus 48 nya exemplar från samma kategorier. Varje trial bestod av att en svart skärm visades under 0,5 sekunder, följt av att exemplaret (t.ex. Äpple) visades i 5 sekunder. Patientens uppgift var svara ja om ordet varit med under instuderingsfasen och nej om det inte varit det. Responsen

avgavs via en responsbox (ja/nej) och var tvungen att ske inom de 5 sekunder som exemplaret visades på skärmen. RIF-effekten beräknades genom att subtrahera prestationen för icke-övade ord från övade kategorier ( $Rp-$ ) från prestationen för icke-övade ord från icke-övade kategorier med hög grad av associationsstyrka ( $Nrp-$ ). Det räknades även ut en så kallad övningseffekt (eng: practice effect) för att se om minnet för ord som varit med i övningsfasen var bättre än för sådana som inte övats. Eftersom samtliga övade ord var svagt associerade med kategori-ledtråden jämfördes minnet för dessa med minnet för orelaterade icke-övade ord med svag associationsstyrka till sin kategori-ledtråd. Övningseffekten definierades således som  $(Rp+)-(Nrp+)$ .

### **Statistisk analys**

All dataanalys skedde i IBM SPSS Statistics version 21. För samtliga statistiska analyser betraktades ett 2-sidigt  $p$ -värde som signifikant om det understeg 0,05.

## **Resultat**

### **Generell kognitiv funktion i gruppen**

I tillägg till råpoäng för de olika utfallsmåtten i CANTAB, generades även normbase-  
rade  $z$ -värden. Dessa  $z$ -värden angav hur många standardavvikelser de enskilda patienternas  
testresultat skilde sig från genomsnittet i en för dem anpassad normpopulation. Dessa poäng  
utnyttjades för att undersöka hur gruppen som helhet presterade. Resonemanget löd att om  
patientgruppens prestation var likartad med vad som kunde förväntas utifrån normdata, borde  
gruppens sammanvägda  $z$ -poäng inte skilja sig signifikant från noll. För att testa detta  
genomfördes ett one-sample  $t$ -test för vardera CANTAB-test. Data saknades från en patient  
på PAL, då denna avbrutit testet på förhand. Efter en outlier-analys exkluderades ytterligare  
en patients resultat på PAL efter att ha identifierats som ett statistiskt extremvärde. Resultaten  
av dessa  $t$ -test kan ses i Tabell 1. Som framgår återfanns inga signifikanta skillnader mellan  
gruppens resultat och normdatan. Det fanns emellertid en tydlig tendens ( $p=,06$ ) till  
nedsättning avseende prestation på RVP, där patienterna i genomsnitt presterade 0,4  
standardavvikelser under genomsnittet i sin normpopulation.

Tabell 1

Resultat från *t*-tester som undersökte om den genomsnittlige patienten i studien presterade signifikant över eller under medelvärdet i en för honom eller henne anpassad normgrupp

Utfallsmått från CANTAB	Test Value = 0			Mean Difference
	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>	
PAL - Antal fel	-1,26	37	,22	-,18
PAL - Antal fel då 6 mönster	-1,75	37	,09	-,31
RVPa'	-1,97	39	,06	-,41
SWM - Antal fel	0,79	39	,44	,11
SWM - Strategi	1,12	39	,27	,23

Efter att ha konstaterat att gruppens resultat på skattningar av depression och ångest, inte avvek från antagandet om normalitet (utifrån histogram samt Kolmogorov-Smirnov och Shapiro Wilks test för normalitet), genomfördes Pearsons *r*-korrelationsanalyser för att undersöka eventuella samband mellan aktuella symtom och prestation på de olika CANTAB-testen, samt på RAVLT. Då YMRS-resultaten visade sig avvika från antagandet om normalitet (Shapiro Wilk,  $p < ,01$ ) användes Spearmans *rho* för att betrakta sambandet mellan denna skattning och testen. Även då sambandet mellan CANTAB-test och uppskattad tid spenderad i depression under livet undersöktes användes Spearmans *rho*. I samtliga dessa analyser användes patienternas råpoäng och således inte normbaserade *z*-poäng. Resultaten presenteras i Tabell 2. Som framgår av tabellen kunde inga signifikanta korrelationer påvisas mellan aktuella symtom och prestation på enskilda CANTAB-test och inte heller mellan symtomskattningar och resultat på RAVLT. Detsamma gällde för patientens uppskattning av total depressionstid under livshistorien. Ytterligare en korrelationsanalys genomfördes för att kontrollera om utbildning och prestation på CANTAB var korrelerade. Här användes Spearmans *rho* då utbildningsgrad angetts utifrån en ordinalskala (5-nivåer). För att minska påverkan från faktorerna ålder och kön genomfördes analysen med hjälp av de normbaserade *z*-poängen från CANTAB. Utbildningsgrad visade sig samvariera med i princip samtliga CANTAB-test, samt RAVLT. Även dessa resultat ses i Tabell 2.

Tabell 2

*Korrelationer mellan patienternas prestation på kognitiva test och deras aktuella och historiska symtomatologi*

		PAL – Fel totalt	PAL – Fel vid 6	RVPa´	SWM - Fel	SWM Strategi	RAVLT FR	RAVLT 30 min
MADRS	Pearsons <i>r</i> :	-,16	-,17	-,08	-,12	-,14	,19	,24
	<i>p</i> :	,36	,33	,64	,47	,39	,25	,15
HAM-A	Pearsons <i>r</i> :	-,25	-,16	-,01	-,12	-,23	,15	,26
	<i>p</i> :	,14	,34	,96	,46	,16	,37	,12
YMRS	<i>rho</i>	,06	-,02	-,23	,10	,11	-,17	,04
	<i>p</i> :	,73	,89	,15	,55	,52	,32	,81
Tid i depression	<i>rho</i>	,20	,20	,05	,20	,14	,09	,28
	<i>p</i>	,24	,23	,79	,23	,40	,58	,08
Utbildning	<i>rho</i>	,30	,10	,48*	,38*	,52*	,52*	,44*
	<i>p</i> :	,08	,54	,01	,02	,01	,01	,01

### Mönsterseparation och korrelat till DG-neurogenes

Patienternas resultat på BPS-O finns sammanställda i Tabell 3. Av tabellen framgår att de i genomsnitt lyckades identifiera 80 procent av tidigare visade bilder (targets) som ”gamla”, liksom att de i 82 procent av fallen korrekt identifierade icke-tidigare visade stimuli (foils) som ”nya”. Såsom i tidigare studier hade patienterna svårast att identifiera så kallade lures som ”liknande”; detta klarade de enbart i 30 procent av fallen. Felaktigt svarade de istället ”gammal” i 54 procent av dessa fall. Mönsterseparationsindex, ( $M=,15$ ;  $SD=,15$ ) liksom igenkänningsförmåga ( $M=,75$ ;  $SD=,15$ ) beräknades.

Tabell 3

*Genomsnittliga proportionen svar av varje typ för respektive stimulus (SD inom parantes) i BPS-O*

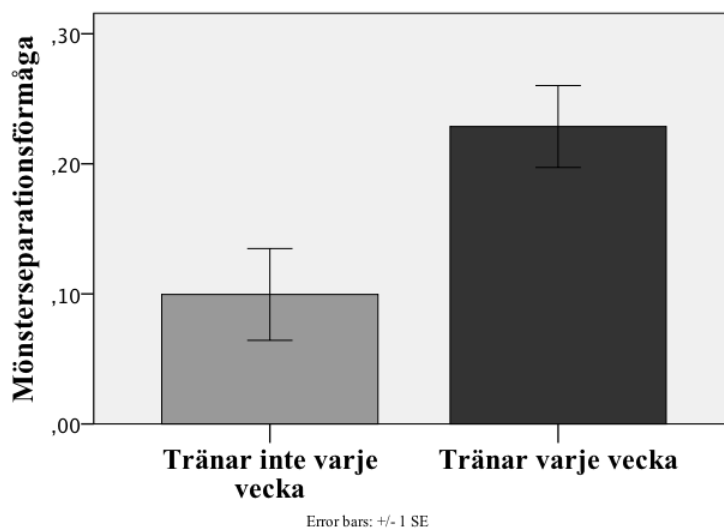
Typ av stimuli	”Gammal”	”Liknande”	”Ny”
Targets	,80 (.13)	,10 (.08)	,10 (.10)
Lures	,54 (.13)	,30 (.14)	,16 (.10)
Foils	,05 (.06)	,15 (.10)	,82 (.12)

Liksom även har varit fallet i tidigare studier var måtten på mönsterseparation och mönsterigenkänning inte relaterade ( $r =,11$ ;  $p=,50$ ).

Utifrån tidigare studier fanns ett intresse kring sambandet mellan depressiva symtom och mönsterseparation. Korrelationsanalyser genomfördes därför. Inget samband kunde påvisas mellan MADRS-poäng och mönsterseparation ( $r=-,02$ ;  $p=,89$ ). Vidare fanns ett intresse

att undersöka om det förelåg något samband mellan tid spenderad i depression och mönsterseparation. Då patienternas självskattningar av total depressionstid inte var normalfördelade, användes Spearmans  $\rho$ . Inget signifikant samband gick att påvisa ( $\rho=,27$ ;  $p=,10$ ). Liksom i tidigare studier fanns ett negativt samband mellan ålder och mönsterseparationsindex, detta närmade sig emellertid enbart signifikans ( $r=-,29$ ;  $p=,07$ ).

För att undersöka betydelsen av fysisk aktivitet för mönsterseparationsförmåga, gjordes en jämförelse mellan de som angett att de utövar pulshöjande aktivitet regelbundet (tränar  $\geq 1$  ggr/veckan;  $n=17$ ) och de som angett att de inte gör det (d.v.s. tränar  $< 1$  ggr/veckan;  $n=22$ ). Ett oberoende  $t$ -test visade att subgruppen som angivit att de tränade regelbundet hade en signifikant bättre förmåga till mönsterseparation än gruppen som inte tränade regelbundet ( $M=,23$  resp.  $M=,10$ ;  $t(37)=-2,6$ ;  $p<,01$ ;  $d=,87$ ). Se Figur 1. För att undersöka om denna differens framförallt avspeglade en generell skillnad i kognitiv funktion genomfördes ytterligare oberoende  $t$ -tester för att jämföra gruppernas resultat på CANTAB-testen samt RAVLT. Inga ytterligare skillnader mellan grupperna kunde påvisas.



Figur 1. Skillnaden i mönsterseparationsförmåga ( $p$ ("similar" given lure)- $p$ ("similar" given foil)) mellan de som tränar varje vecka och de som inte gör det.

Då antidepressiv medicinering visat sig öka DG-neurogenes gjordes även ett försök att undersöka betydelsen av antidepressiv medicinering. Inga signifikanta skillnader i mönsterseparation hittades mellan de som stod på antidepressiv medicinering oavsett typ ( $n=23$ ;  $M=,18$ ) och de som inte gjorde det ( $n=16$ ;  $M=,11$ ) ( $t(37)=1,4$ ;  $p=,18$ ). Dock gjordes ytterligare ett  $t$ -test som istället jämförde de som stod på SSRI ( $n=14$ ;  $M=,22$ ) och de som inte gjorde det ( $n=25$ ;  $M=,12$ ); här återfanns en tendens till skillnad ( $t(37)=1,9$ ;  $p=,07$ ). Vidare  $t$ -tester kunde inte påvisa några andra skillnader mellan dessa två grupper avseende kognitiv funktion.

## RIF och bipolär sjukdom

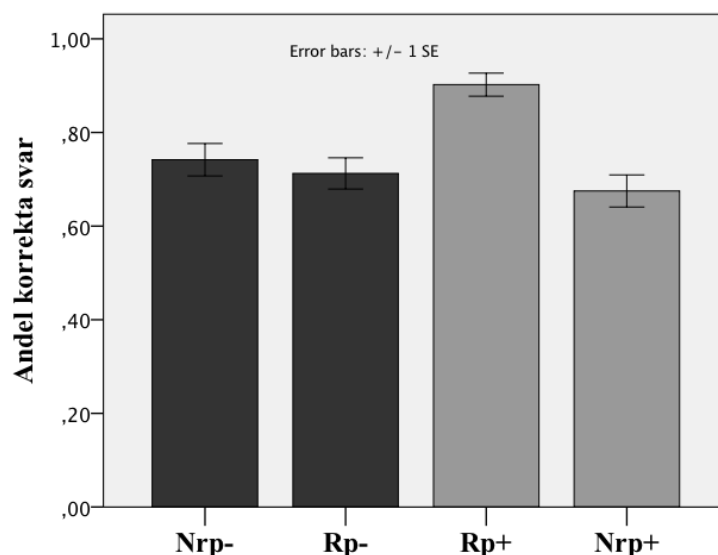
Patienternas resultat från det avslutande igenkänningstestet i RIF-experimentet presenteras i Tabell 4, samt grafiskt i Figur 2.

Tabell 4

*Genomsnittlig andel korrekta svar för olika typer av stimuli*

	Rp+	Nrp+	Nrp-	Rp-	RIF	Övningseffekt
Medelvärde	,90	,68	,74	,71	,03	,23
Standardavvikelse	,16	,22	,22	,21	,19	,20

*Fotnot.* Rp+ = Övade ord från övade kategorier, Nrp+ = Ej övade ord från ej övade kategorier (låg associationsstyrka), Nrp- = Ej övade ord från ej övade kategorier (hög associationsstyrka), Rp- = Ej övade ord från övade kategorier, RIF = (Nrp-)-(Rp-), Övningseffekt = (Rp+)-(Nrp+).



Figur 2. Staplarna visar patienternas andel korrekta svar för varje typ av stimuli vid avslutande igenkänningstest.

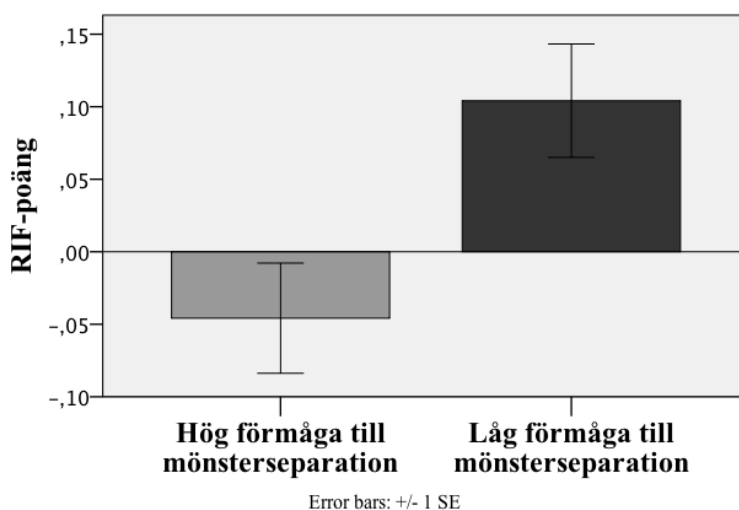
För att undersöka effekten av övningsfasen för gruppen som helhet genomfördes två parvisa *t*-test. Ingen signifikant RIF-effekt gick att finna ( $t(39)=,99$ ;  $p=,33$ ). Däremot var övningseffekten signifikant ( $t=7,3$ ;  $p<,001$ ;  $d=1,2$ ).

En korrelationsanalys genomfördes för att undersöka om det fanns ett samband mellan RIF-poäng och skattning av aktuella depressiva symtom (MADRS). Inget signifikant samband gick att finna ( $r(39)=,19$ ;  $p=,24$ ).



### Sambandet mellan mönsterseparation och RIF

För att testa hypotesen att mönsterseparation vid inkodning minskar behovet av inhibition vid framplockning, delades patienterna in i två lika stora grupper utifrån deras mönsterseparationspoäng från BPS-O. Uppdelningen skedde genom en mediansplit, där de 20 individer med högst indexpoäng utgjorde en grupp och de 20 med lägst poäng utgjorde den andra gruppen. Figur 3 demonstrerar dessa två gruppers RIF-poäng. Ett oberoende *t*-test

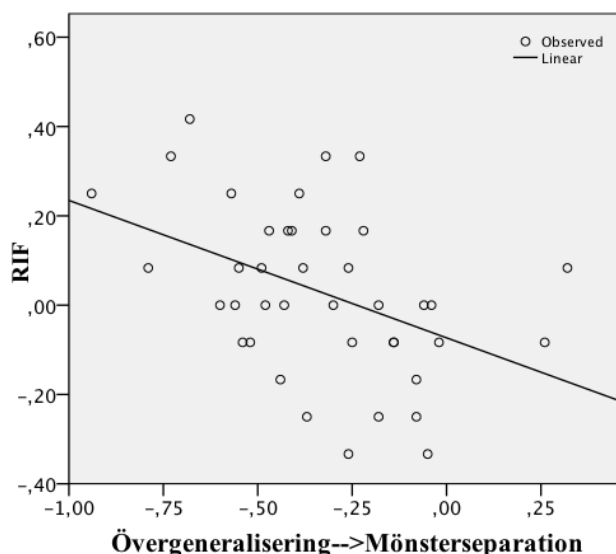


Figur 3. Skillnaden i RIF-poäng mellan gruppen med hög förmåga till mönsterseparation och gruppen med låg sådan förmåga.

visade att det förelåg en signifikant skillnad i RIF-poäng mellan grupperna ( $t(38)=-2,8$ ;  $p<,01$ ;  $d=,89$ ), där de med låg förmåga till mönsterseparation hade en högre RIF-poäng ( $M=,10$ ) än de med god förmåga till mönsterseparation ( $M=-,04$ ). One-sample *t*-tester användes för att undersöka om RIF-effekterna i grupperna var signifikant skilda från noll. Detta var fallet i gruppen med låg mönsterseparationsförmåga ( $t(19)=2,7$ ;  $p<,05$ ;  $d=,59$ ), medan det inte gick att påvisa någon RIF-effekt i gruppen med hög mönsterseparationsförmåga ( $t(19)=-1,2$ ;  $p=,24$ ). För att undersöka sannolikheten att differensen avspeglade en generell skillnad i kognitiv funktion gjordes ytterligare *t*-tester. Dock kunde inga andra skillnader påvisas mellan gruppen med hög och låg förmåga till mönsterseparation avseende CANTAB eller RAVLT. Det gick inte heller att påvisa någon skillnad mellan grupperna gällande retrieval success under övningsfasen i retrieval-practice-experimentet.

Hypotesen var att variansen i RIF skulle styras både av patienternas tendens till specifik inkodning (kontra övergeneralisering) och deras inhibitoriska förmågor under framplockning. För att testa detta genomfördes en hierarkisk regressionsanalys, där måttet på patienternas tendens till antingen mönsterseparation eller övergeneralisering

(mönsterseparation-övergeneralisering) fördes in i första steget och mått på exekutiv inhibitorisk kontroll (inklusive arbetsminne) i andra steget. Som mått på inhibitorisk kontroll användes Stroop-effekt, RVPa' och SWM-strategi. Preliminära analyser genomfördes för att säkerställa att grundläggande antaganden för linjär regression var uppfyllda. Analysen visade att tendensen till antingen mönsterseparation eller övergeneralisering förklarade 18,7 procent av variansen i RIF, vilket även var en statistiskt signifikant andel ( $F(1, 38)=8,73; p<,01$ ). Efter att i nästa steg ha adderat måtten på inhibition förklarade modellen 21,4 procent av variansen i RIF, detta var emellertid inte en statistiskt signifikant ökning i förklarad varians ( $R$  squared change=,027;  $F$  change (3, 35)=,41;  $p=,75$ ). Efter adderandet av inhibitionsmåtten misslyckades modellen tillika med att förklara en signifikant andel av variansen i RIF ( $F(4, 35)=2,39; p=,70$ ). I den andra modellen var det dessutom endast graden av mönsterseparation kontra övergeneralisering som förklarade en unik andel varians i RIF ( $\beta=,423; p<,01$ ). Måtten på inhibitorisk kontroll exkluderades därför från modellen, vilket betydde att den andra modellen övergavs till förmån för den första. Den första modellen presenteras grafiskt i Figur 4.



Figur 4. Sambandet mellan RIF och patienternas övergripande tendens till antingen mönsterseparation eller övergeneralisering.

## Diskussion

Utifrån minnesinterferensperspektiv är patienter med bipolär sjukdom en intressant grupp. Detta både utifrån deras affektiva och kognitiva symtombild. Trots detta återfinns gruppen varken i mönsterseparationslitteraturen eller i litteraturen om inhibitorisk kontroll vid framplockning. Den aktuella studien syftade till att minska denna kunskapslucka. Vidare

syftade studien till att undersöka sambandet mellan mönsterseparation och inhibitorisk kontroll vid framplockning, då detta aldrig tidigare gjorts.

Något överraskande gav resultaten föga stöd för att patienterna i studien skulle ha en nedsättning avseende kognitiv funktion i allmänhet. Det var även svårt att påvisa några samband mellan patienternas kognitiva funktion och deras aktuella affektiva symtombild. Däremot gav resultaten stöd till flera uppställda hypoteser gällande sambandet mellan beteendemässiga korrelat till DG-neurogenes och förmågan till mönsterseparation. Dock återfanns inte det förväntade sambandet mellan depressiva symtom och mönsterseparation. Intressant nog uteblev RIF-effekten i gruppen som helhet, vilket också var i linje med våra hypoteser. Slutligen och kanske mest intressant, gav resultaten stöd åt hypotesen om ett samband mellan mönsterseparation och inhibitorisk kontroll. Nedan följer en mer ingående diskussion av resultaten.

### **Generell kognitiv funktion i gruppen**

Patienter med bipolär sjukdom har i tidigare studier uppvisat nedsättningar inom en rad kognitiva domäner, främst minne, exekutiv funktion och uppmärksamhet (Mora, Portella, Forcada, Vieta & Mur, 2013; Torrent et al., 2006; Torrent et al., 2012). Emellertid kunde inga sådana sänkningar identifieras i den aktuella studien. Dock fanns en tendens till sänkning på RVP som mäter förmågan till bibehållande av uppmärksamhet över tid (eng: sustained attention). Även om avsaknaden av en regelrätt kontrollgrupp gör det omöjligt att dra några långtgående slutsatser, är det värt att notera att Bourne med kollegor (2013) påpekat att många studier som publicerats på området haft låg grad av kontroll, vilket antagligen resulterat i att effektstorlekar som presenterats ofta varit större än patientgruppens reella nedsättningar. Det kan också ha påverkat att patienterna i denna studie varit förhållandevis förskönade från fullskaliga manier. López-Jaramillo med kollegor (2010) fann nämligen ett negativt samband mellan antalet maniska skov och prestation på test av exekutiv funktion och uppmärksamhet i en bipolär typ I-kohort. Effekten i den studien kvarstod även efter att ha kontrollerat för depressiva skov och medicinering. Ytterligare en faktor som kan ha bidragit till att ingen sänkning kunde identifieras, kan ha varit den förhållandevis höga andelen av personer med högre utbildning. I linje med detta påvisades tydliga samband mellan utbildning och prestation på de kognitiva testen.

På förhand antogs att den stora spridningen mellan individer gällande aktuella och historiska affektiva symtom, skulle ge goda möjligheter till intragrupp-jämförelser. Dock gick det inte att finna någon signifikant relation mellan symtombild och kognitiva mått från CANTAB och RAVLT. Det kan emellertid inte ignoreras att data angående sjukdomshistoria

samlades in via intervju. Patienter kan ha olika syn på vad som är ett sjukdomsskiv och många patienter upplever det svårt att skatta episodens längd på ett korrekt vis. Den påtagliga spridningen i patienternas skattningar av sjukdomshistorien (såsom tid spenderad i depression) talar för att skillnader i svarsstil mellan patienter förekom.

### **Mönsterseparation vid inkodning och DG-neurogenes**

Trots goda belägg för att förvänta en nedsättning av mönsterseparationsförmågan i kliniska grupper präglade av kronisk stress och depression (Cameron & Gould, 1994; Gould, Woolley & McEwen, 1990), har det gjorts ytterst få sådana studier. Till skillnad från vad man funnit i studier på icke-kliniska sampels (Dery et al., 2013; Shelton & Kirwan, 2013) kunde ingen signifikant relation påvisas mellan grad av depression och mönsterseparation. Detta gällde både för patienternas aktuella symtom och för deras (självangivna) historia av depressioner. Då tidigare studier har genomförts på förhållandevis homogena student-sampels är det intressant att den aktuella studien inte bekräftar resultaten från dessa. Det kan dock inte uteslutas att en övergripande sänkning i förmågan till mönsterseparation föreligger i det aktuella samplet, och denna skulle i så fall kunna vara orsakad av den höga förekomsten av depressioner (och hypomanier). Även om det skulle behövas en kontrollgrupp för att bestämma om en sådan nedsättning faktiskt föreligger, är det noterbart att gruppens genomsnittliga förmåga att identifiera bilder som ”liknande” (mönsterseparationsindex:  $M=,16$ ) är betydligt lägre än densamma förmågan hos deltagare i Dery med kollegors (2013) studie eller hos de i Shelton och Kirwans (2013) studie. Medelåldern i den aktuella studien ( $M=36,7$ ) är emellertid betydligt högre än i de studierna, och det är tänkbart att en del av skillnaden förklaras av detta (se t.ex. Stark et al., 2013). I linje med detta återfanns även i detta material en tendens till korrelationen mellan ålder och mönsterseparation. Det är intressant att jämföra den aktuella studiens resultat med de som redovisades av Stark med kollegor (2013), så samma BPS-O-uppgift användes och då presentationstiderna var identiska. Noterbart är att friska personer i ålderskategorin 20-39 år erhöll högre mönsterseparationsindex-poäng ( $M=,36$ ) än patienterna i vår studie ( $M=,15$ ). Detta gällde även deltagarna mellan 40-59 i deras studie ( $M=,24$ ). Däremot tycks mönsterigenkänningsförmågan hos patienterna i vår studie inte avvika påtagligt från den hos deltagare mellan 20 och 59 i deras.

Både antidepressiv medicinering (Boldrini et al., 2009) och fysisk aktivitet (van Praag et al., 2005) förknippas sedan tidigare med ökad neurogenes i DG. Då DG visat sig ha betydelse för mönsterseparation, har det antagits att både antidepressiv behandling och fysisk aktivitet (indirekt) förbättrar mönsterseparationsförmågan (se t.ex. Shelton & Kirwan, 2013).

För att undersöka detta genomfördes subgruppsanalyser. Det framkom att gruppen med patienter som tränade regelbundet hade en signifikant högre förmåga till mönsterseparation än gruppen som inte tränade regelbundet. Detta är i linje med hur Dery med kollegor (2013) såg en förbättrad mönsterseparationsförmåga hos de deltagare vars fysiska form förbättrades påtagligt efter deltagande i ett sex veckor långt träningsprogram.

Det fanns även en tendens till skillnad avseende mönsterseparation mellan gruppen som stod på SSRI och den som inte gjorde det. Närmare bestämt hade de som stod på SSRI en bättre förmåga till mönsterseparation än de som inte gjorde det. Här måste dock nämnas de flesta patienter stod på en rad mediciner utöver SSRI.

Sammantaget finns det många skäl att vara restriktiv i tolkandet av resultaten gällande träning och SSRI, framförallt för att ingen aktiv intervention gjordes. Det är emellertid intressant att subgruppsskillnaderna visade sig avgränsade till måttet på mönsterseparation och att de överensstämde med de teoretiska prediktionerna. Framförallt är det intressant då studien, till skillnad från tidigare studier, genomfördes på ett kliniskt sampel.

### **Inhibition vid framplöckning**

RIF-effekten har överlag visat sig vara ett robust fynd och har framförallt förklarats som en konsekvens av inhibition i samband med selektiv framplöckning (Anderson et al., 1994). Intressant nog har dock effekten uteblivit eller varit reducerad i flera studier med kliniska populationer, däribland patienter med depression (Groome & Sterkaj, 2010), schizofreni (Soriano et al., 2009) och posttraumatiskt stressyndrom (Amir et al., 2009). Den aktuella studien var emellertid den första att undersöka förekomsten av RIF i en grupp patienter med bipolär sjukdom. Då det i tidigare studier påvisats sänkningar avseende exekutiv funktion hos bipolära patienter, fanns en nyfikenhet kring om RIF-effekten skulle utebli även i denna grupp. Intressant nog blev detta fallet. En matchad kontrollgrupp skulle dock behövas för att utesluta förklaringar som inte har med sjukdomstillståndet att göra. Med tanke på hur robust fyndet vanligtvis är, och då denna studies retrieval practice-experiment påminde starkt om Anderson med kollegors (1994) original, ter det sig emellertid troligt att RIF hade uppstått i en kontrollgrupp.

Till skillnad från vad Groome och Sterkaj (2010) fann i en grupp med kliniskt deprimerade patienter och matchade kontrollpersoner återfanns inget samband mellan grad av depression och RIF. En viktig skillnad mellan studierna är att de inkluderade både friska kontrollpersoner utan psykiatrisk historia och deprimerade patienter i sin korrelationsanalys. Detta innebär flera potentiella förklaringar till att sambandet inte återfanns i vårt material. Framförallt var samtliga deltagare patienter med bipolär sjukdom och utgjorde således en mer

homogen grupp, där samtliga hade en historia av psykiatriska problem. Då det är känt att kognitiva besvär inte är avgränsade till aktuella skov utan även dröjer kvar vid eutyma faser (Bourne et al., 2013; Robinson et al., 2006), kan det tänkas naturligt att aktuella depressiva symtom får mindre genomslag än i en normalpopulation.

Groome och Sterkaj (2010) spekulerade i om den uteblivna RIF-effekten hos deprimerade patienter var en effekt av sjukdomstillståndet eller om nedsatt RIF hängde samman med svårigheter att göra sig av med påträngande tankar och således orsakade en sårbarhet för att drabbas av depression. Även om resultaten från den här studien inte kan användas för att avgöra frågan om kausalitet slutgiltigt, är det noterbart att RIF-effekten uteblev även bland bipolära patienter, vilka också drabbas av återkommande depressiva episoder.

### **Samband mellan mönsterseparation och inhibitorisk kontroll?**

Hypotesen var att personer med en övergripande tendens till mönsterseparation, skulle drabbas av mindre interferens vid senare framplöckning. Dessa skulle därför ha ett minskat behov av att inhibera associerade minnen vid framplöckning och således uppvisa mindre RIF. Genom att dela upp patienterna i två subgrupper utifrån deras mönsterseparationsförmåga i BPS-O, gick det att visa att de med låg förmåga till mönsterseparation uppvisade en signifikant högre RIF-poäng i samband med retrieval-practice-experimentet. RIF-effekten i gruppen med låg förmåga till mönsterseparation var dessutom signifikant. Grupperna skilde sig däremot inte åt gällande prestation under övningsfasen, och det gick inte heller att påvisa några andra skillnader i kognitiv funktion mellan grupperna. Effekten torde således inte kunna förklaras enbart utifrån antaganden om en högre kognitiv funktion hos personer med god mönsterseparationsförmåga.

Det är rimligt att tänka sig att vissa människor tenderar att mönsterseparera i hög utsträckning medan andra, som en konsekvens av mönsterkomplettering, har en tendens att övergeneralisera. Därför användes ett mått som avsåg fånga patientens övergripande tendens till antingen mönsterseparation eller övergeneralisering. Utifrån teorin om inhibitorisk kontroll har man sedan tidigare antagit att generell inhibitorisk förmåga och arbetsminne skulle höra samman med interindividuella skillnader i RIF. Även om resultaten beträffande ett sådant samband varit blandade, var vår hypotes att skillnader i RIF skulle kunna prediceras utifrån 1) individens övergripande tendens till antingen mönsterseparation eller övergeneralisering och 2) individens förmåga till exekutiv inhibitorisk kontroll. För att undersöka detta genomfördes en hierarkisk regressionsanalys. I analysen var det emellertid bara måttet på mönsterseparation/övergeneralisering som förklarade en signifikant andel av variansen i RIF.

Försöken att förklara skillnader i RIF mellan individer har än så länge genererat blandade resultat. Till exempel har studier som försökt knyta arbetsminne till RIF genererat till synes oförenliga resultat. Aslan och Bäuml (2011) fann ett positivt samband mellan arbetsminne och RIF medan Mall och Morey (2013) fann ett samband i motsatt riktning. Om resultaten från föreliggande studie visar sig kunna replikeras, skulle det ge en ökad förståelse för varför tidigare studier av exekutiv inhibitorisk förmåga gett så blandade resultat. I fall tendensen till mönsterseparation alternativt övergeneralisering vid inkodning har betydelse för uppkomsten av RIF, behöver detta kontrolleras för i studier av sambandet mellan exekutiv inhibitorisk kontroll och RIF. Är det till exempel så att ett gott arbetsminne underlättar mönsterseparation vid inkodning? I så fall kan detta tänkas vara en delförklaring till varför Mall och Morey (2013) inte fann någon RIF-effekt i gruppen med hög arbetsminneskapacitet. Detta skulle då kunna innebära att arbetsminnet har betydelse både för mönsterseparation och för inhibitorisk kontroll vid framplockning. I den aktuella studien återfanns dock inga sådana samband, varken mellan mönsterseparation och arbetsminne eller mellan RIF och arbetsminne.

### **Studiens begränsningar och förslag till framtida forskning**

Studien har en rad begränsningar. Framförallt hade det funnits behov av en matchad kontrollgrupp, vilken hade gett ökade möjligheter till att uttala sig kring gruppens övergripande förmåga till mönsterseparation. En sådan hade även behövts för att styrka att den uteblivna RIF-effekten faktiskt utgör en avvikelse från normalpopulationen. Även vad gäller patienternas CANTAB-resultat, hade en för studien matchad kontrollgrupp varit att föredra framför normdata som tagits fram i en engelsk kontext. Med tanke på att studien genererade så intressanta resultat, finns det god anledning att replikera den och vid detta tillfälle addera en kontrollgrupp.

Gällande de påvisade sambanden i vår studie mellan mönsterseparation och träning liksom mellan mönsterseparation och SSRI, är det självklart svårt att uttala sig kring kausalitet. Detta då inga aktiva interventioner gjordes och då kontrollgrupp saknades. Inför framtiden efterlyses fler studier som använder Behavioral Pattern Separation-paradigmet i kliniska populationer och helst i samband med direkta interventioner.

Även om det finns en rad fördelar med att studien gjordes på den specifika patientkohorten, genererar det vissa problem med generaliserbarhet. Detta berör framförallt sambandet mellan mönsterseparation och inhibition vid framplockning. Sambandet antas ju vara av generell art, och helt oberoende patienternas sjukdomstillstånd. Därför är det av stor vikt att det undersöks även i en frisk normalpopulation. Det är även av intresse att se om

sambandet kan replikeras i andra kliniska kohorter; till exempel vore det intressant att undersöka sambandet hos patientgrupper som antas mönsterseparera i hög utsträckning (t.ex. personer med autism), liksom hos grupper som snarare antas förlita sig på övergeneralisering (t.ex. patienter med egentlig depression). Som redan föreslagits bör även vikt läggas vid att förstå mer av sambandet mellan arbetsminne och mönsterseparation, liksom det mellan inhibition vid framplockning och arbetsminne.

### **Sammanfattande konklusion**

Trots att patienter med bipolär sjukdom torde vara intressanta i studiet av minnesinterferens, saknas gruppen både i litteraturen om mönsterseparation vid inkodning och i litteraturen om inhibitorisk kontroll vid framplockning. I den aktuella studien fick patienter med bipolär sjukdom dels utföra en mönsterseparationsuppgift (BPS-O) och dels ett retrieval-practice-experiment.

Då tidigare försök att undersöka sambandet mellan depressiva symtom och de beteendemässiga korrelaten till mönsterseparationsförmåga genomförts i icke-kliniska sampels, är det intressant att det i denna studie inte gick att påvisa något sådant samband. Det finns emellertid, utifrån jämförelser med resultat från andra studier, skäl att misstänka att mönsterseparationsförmågan överlag var nedsatt i gruppen.

Intressant är också att gruppen som helhet inte uppvisade någon RIF-effekt. Detta är i linje med flera tidigare studier av kliniska populationer och stämmer väl överens med teorin om inhibitorisk kontroll. Här efterlyses dock ytterligare studier på patienter med bipolär sjukdom, till vilka en kontrollgrupp adderas.

Slutligen önskade vi undersöka om det fanns ett samband mellan mönsterseparation och inhibitorisk kontroll vid framplockning. En hypotes ställdes upp om att patienter med god förmåga till mönsterseparation, skulle drabbas av mindre interferens från associerade minnen vid framplockning och således inte ha samma inhibitionsbehov som patienter med lägre förmåga till mönsterseparation. Således skulle patienter med hög mönsterseparationsförmåga uppvisa reducerad RIF i retrieval-practice-experimentet. På motsatt sätt skulle de med låg förmåga till mönsterseparation drabbas av mer interferens och således uppvisa mer RIF. Resultaten överensstämde med dessa hypoteser.

Då denna studie är den första att undersöka sambandet mellan mönsterseparation i BPS-O och RIF i ett retrieval-practice-experiment, ska det bli mycket intressant att se om resultaten kan replikeras i framtida studier. Om detta är fallet, kan skillnader i mönsterseparationsförmåga utgöra en nyckel till att förstå varför studier som försökt förklara skillnader i RIF genererat så olika resultat.



### Referenser

- Amir, N., Badour, C. L. & Freese, B. (2009). The effect of retrieval on recall of information in individuals with posttraumatic stress disorder. *Journal of Anxiety Disorders*, 23(4), 535-540. doi: 10.1016/j.janxdis.2008.10.012
- Anderson, M. (2003). Rethinking interference theory: Executive control and the mechanisms of forgetting. *Journal of Memory and Language*, 49(4), 415-445. doi: 10.1016/j.jml.2003.08.006
- Anderson, M. C. & Bell, T. (2001). Forgetting our facts: the role of inhibitory processes in the loss of propositional knowledge. *Journal of Experimental Psychology: General*, 130(3), 544-570.
- Anderson, M. C., Bjork, R. A. & Bjork, E. L. (1994). Remembering can cause forgetting: retrieval dynamics in long-term memory. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*, 20(5), 1063-1087.
- Anderson, M. C. & Levy, B. J. (2007). Theoretical issues in inhibition: Insights from research on human memory. *Inhibition in cognition*: 81-102. Washington, DC US: American Psychological Association.
- Aslan, A. & Bäuml, K. H. (2011). Individual differences in working memory capacity predict retrieval-induced forgetting. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*, 37(1), 264-269. doi: 10.1037/a0021324
- Bakker, A., Kirwan, C. B., Miller, M. & Stark, C. E. (2008). Pattern separation in the human hippocampal CA3 and dentate gyrus. *Science*, 319(5870), 1640-1642. doi: 10.1126/science.1152882
- Boldrini, M., Underwood, M. D., Hen, R., Rosoklija, G. B., Dwork, A. J., John Mann, J. & Arango, V. (2009). Antidepressants increase neural progenitor cells in the human hippocampus. *Neuropsychopharmacology*, 34(11), 2376-2389. doi: 10.1038/npp.2009.75
- Bourne, C., Aydemir, O., Balanza-Martinez, V., Bora, E., Brissos, S., Cavanagh, J. T., . . . Goodwin, G. M. (2013). Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 128(3), 149-162. doi: 10.1111/acps.12133
- Cameron, H. A. & Gould, E. (1994). Adult neurogenesis is regulated by adrenal steroids in the dentate gyrus. *Neuroscience*, 61(2), 203-209. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0306-4522\(94\)90224-0](http://dx.doi.org/10.1016/0306-4522(94)90224-0)

- Camp, G., Pecher, D. & Schmidt, H. G. (2007). No retrieval-induced forgetting using item-specific independent cues: evidence against a general inhibitory account. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*, 33(5), 950-958. doi: 10.1037/0278-7393.33.5.950
- Campbell, S., Marriott, M., Nahmias, C. & MacQueen, G. M. (2004). Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 161(4), 598-607.
- Clelland, C. D., Choi, M., Romberg, C., Clemenson, G. D., Jr., Fragniere, A., Tyers, P., . . . Bussey, T. J. (2009). A functional role for adult hippocampal neurogenesis in spatial pattern separation. *Science*, 325(5937), 210-213. doi: 10.1126/science.1173215
- Conway, M. & Fthenaki, A. (2003). Disruption of inhibitory control of memory following lesions to the frontal and temporal lobes. *Cortex*, 39(4-5), 667-686. doi: 10.1016/s0010-9452(08)70859-1
- Coull, J. T., Frith, C. D., Frackowiak, R. S. J. & Grasby, P. M. (1996). A fronto-parietal network for rapid visual information processing: a PET study of sustained attention and working memory. *Neuropsychologia*, 34(11), 1085-1095.
- Dery, N., Pilgrim, M., Gibala, M., Gillen, J., Wojtowicz, J. M., Macqueen, G. & Becker, S. (2013). Adult hippocampal neurogenesis reduces memory interference in humans: opposing effects of aerobic exercise and depression. *Frontiers in Neuroscience*, 7, 66. doi: 10.3389/fnins.2013.00066
- Eriksson, P. S., Perfilieva, E., Bjork-Eriksson, T., Alborn, A. M., Nordborg, C., Peterson, D. A. & Gage, F. H. (1998). Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature Medicine*, 4(11), 1313-1317. doi: 10.1038/3305
- Furukawa, T. A. (2010). Assessment of mood: guides for clinicians. *Journal of Psychosomatic Research*, 68(6), 581-589. doi: 10.1016/j.jpsychores.2009.05.003
- Ganellen, R. J. (1988). Specificity of attributions and overgeneralization in depression and anxiety. *Journal of Abnormal Psychology*, 97(1), 83.
- Gould, E., Woolley, C. S. & McEwen, B. S. (1990). Short-term glucocorticoid manipulations affect neuronal morphology and survival in the adult dentate gyrus. *Neuroscience*, 37(2), 367-375. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0306-4522\(90\)90407-U](http://dx.doi.org/10.1016/0306-4522(90)90407-U)
- Groome, D. & Sterkaj, F. (2010). Retrieval-induced forgetting and clinical depression. *Cognition & Emotion*, 24(1), 63-70. doi: 10.1080/02699930802536219
- Hamilton, M. (1959). The assessment of anxiety states by rating. *British Journal of Medical Psychology*, 32(1), 50-55.

- Hanson, N. D., Owens, M. J. & Nemeroff, C. B. (2011). Depression, antidepressants, and neurogenesis: a critical reappraisal. *Neuropsychopharmacology*, *36*(13), 2589-2602. doi: 10.1038/npp.2011.220
- Heitz, R. P. & Engle, R. W. (2007). Focusing the spotlight: individual differences in visual attention control. *Journal of Experimental Psychology: General*, *136*(2), 217-240. doi: 10.1037/0096-3445.136.2.217
- Hellerstedt, R. & Johansson, M. (2013). Electrophysiological Correlates of Competitor Activation Predict Retrieval-Induced Forgetting. *Cerebral Cortex*. doi: 10.1093/cercor/bht019
- Hellerstedt, R., Rasmussen, A. & Johansson, M. (2012). Swedish category norms. *Lund Psychological Reports*.
- Hicks, J. L. & Starns, J. J. (2004). Retrieval-induced forgetting occurs in tests of item recognition. *Psychonomic Bulletin & Review*, *11*(1), 125-130.
- Johansson, M., Aslan, A., Bäuml, K. H., Gabel, A. & Mecklinger, A. (2007). When remembering causes forgetting: electrophysiological correlates of retrieval-induced forgetting. *Cerebral Cortex*, *17*(6), 1335-1341. doi: 10.1093/cercor/bhl044
- Kane, M. J. & Engle, R. W. (2003). Working-memory capacity and the control of attention: The contributions of goal neglect, response competition, and task set to Stroop interference. *Journal of Experimental Psychology: General*, *132*(1), 47-70. doi: 10.1037/0096-3445.132.1.47
- Kirwan, C. B. & Stark, C. E. (2007). Overcoming interference: an fMRI investigation of pattern separation in the medial temporal lobe. *Learning & Memory*, *14*(9), 625-633. doi: 10.1101/lm.663507
- Kuhn, H. G., Dickinson-Anson, H. & Gage, F. H. (1996). Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult rat: age-related decrease of neuronal progenitor proliferation. *The Journal of neuroscience*, *16*(6), 2027-2033.
- Leutgeb, J. K., Leutgeb, S., Moser, M. B. & Moser, E. I. (2007). Pattern separation in the dentate gyrus and CA3 of the hippocampus. *Science*, *315*(5814), 961-966. doi: 10.1126/science.1135801
- Levy, B. J., McVeigh, N. D., Marful, A. & Anderson, M. C. (2007). Inhibiting your native language: the role of retrieval-induced forgetting during second-language acquisition. *Psychological Science*, *18*(1), 29-34. doi: 10.1111/j.1467-9280.2007.01844.x
- Lezak, M. D. (1976). *Neuropsychological assessment*: Oxford University Press (New York).
- Lezak, M. D. (1983). *Neuropsychological assessment*: Oxford University Press (New York).

- López-Jaramillo, C., Lopera-Vásquez, J., Gallo, A., Ospina-Duque, J., Bell, V., Torrent, C., . . . Vieta, E. (2010). Effects of recurrence on the cognitive performance of patients with bipolar I disorder: implications for relapse prevention and treatment adherence. *Bipolar Disorders*, *12*(5), 557-567. doi: 10.1111/j.1399-5618.2010.00835.x
- MacLeod, M. (2002). Retrieval-induced forgetting in eyewitness memory: forgetting as a consequence of remembering. *Applied Cognitive Psychology*, *16*(2), 135-149. doi: 10.1002/acp.782
- Malberg, J. E., Eisch, A. J., Nestler, E. J. & Duman, R. S. (2000). Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *The Journal of neuroscience*, *20*(24), 9104-9110.
- Mall, J. T. & Morey, C. C. (2013). High working memory capacity predicts less retrieval induced forgetting. *PLoS One*, *8*(1), e52806. doi: 10.1371/journal.pone.0052806
- Marr, D. (1971). Simple Memory: A theory for archicortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, *262*(841), 23-81. doi: 10.2307/2417171
- Mora, E., Portella, M. J., Forcada, I., Vieta, E. & Mur, M. (2013). Persistence of cognitive impairment and its negative impact on psychosocial functioning in lithium-treated, euthymic bipolar patients: a 6-year follow-up study. *Psychological Medicine*, *43*(6), 1187-1196. doi: 10.1017/S0033291712001948
- Moulin, C. J., Perfect, T. J., Conway, M. A., North, A. S., Jones, R. W. & James, N. (2002). Retrieval-induced forgetting in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, *40*(7), 862-867.
- Norman, K. A. & O'Reilly, R. C. (2003). Modeling hippocampal and neocortical contributions to recognition memory: a complementary-learning-systems approach. *Psychological Review*, *110*(4), 611.
- Owen, A. M., Sahakian, B. J., Semple, J., Polkey, C. E. & Robbins, T. W. (1995). Visuo-spatial short-term recognition memory and learning after temporal lobe excisions, frontal lobe excisions or amygdalo-hippocampectomy in man. *Neuropsychologia*, *33*(1), 1-24.
- Redick, T. S., Heitz, R. P. & Engle, R. W. (2007). Working memory capacity and inhibition: Cognitive and social consequences. *Inhibition in cognition*: 125-142. American Psychological Association.
- Robbins, T. W., James, M., Owen, A. M., Sahakian, B. J., Lawrence, A. D., McInnes, L. & Rabbitt, P. (1998). A study of performance on tests from the CANTAB battery

- sensitive to frontal lobe dysfunction in a large sample of normal volunteers: Implications for theories of executive functioning and cognitive aging. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 4(05), 474-490.
- Robbins, T. W., James, M., Owen, A. M., Sahakian, B. J., McInnes, L. & Rabbitt, P. (1994). Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB): a factor analytic study of a large sample of normal elderly volunteers. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 5(5), 266-281.
- Robinson, L. J., Thompson, J. M., Gallagher, P., Goswami, U., Young, A. H., Ferrier, I. N. & Moore, P. B. (2006). A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 93(1), 105-115.
- Sahakian, B., Jones, G., Levy, R., Gray, J. & Warburton, D. (1989). The effects of nicotine on attention, information processing, and short-term memory in patients with dementia of the Alzheimer type. *The British Journal of Psychiatry*, 154(6), 797-800.
- Sahakian, B. J., Morris, R. G., Evenden, J. L., Heald, A., Levy, R., Philpot, M. & Robbins, T. W. (1988). A comparative study of visuospatial memory and learning in Alzheimer-type dementia and Parkinson's disease. *Brain*, 111(3), 695-718.
- Sahay, A., Scobie, K. N., Hill, A. S., O'Carroll, C. M., Kheirbek, M. A., Burghardt, N. S., . . . Hen, R. (2011). Increasing adult hippocampal neurogenesis is sufficient to improve pattern separation. *Nature*, 472(7344), 466-470. doi: 10.1038/nature09817
- Sahay, A., Wilson, D. A. & Hen, R. (2011). Pattern separation: a common function for new neurons in hippocampus and olfactory bulb. *Neuron*, 70(4), 582-588.
- Saunders, J. & MacLeod, M. D. (2006). Can inhibition resolve retrieval competition through the control of spreading activation? *Memory & Cognition*, 34(2), 307-322.
- Schmidt, M. (1996). *Rey auditory verbal learning test: A handbook*: Western Psychological Services Los Angeles.
- Scoville, W. B. & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 20(1), 11.
- Shelton, D. J. & Kirwan, C. B. (2013). A possible negative influence of depression on the ability to overcome memory interference. *Behavioral Brain Research*, 256, 20-26. doi: 10.1016/j.bbr.2013.08.016
- Shimamura, A. P. (1994). Neuropsychological perspectives on memory and cognitive decline in normal human aging. *Seminars in Neuroscience*, 6(6), 387-394. doi: <http://dx.doi.org/10.1006/smns.1994.1050>

- Soriano, M. F., Jimenez, J. F., Roman, P. & Bajo, M. T. (2009). Inhibitory processes in memory are impaired in schizophrenia: evidence from retrieval induced forgetting. *British Journal of Psychology*, *100*(Pt 4), 661-673. doi: 10.1348/000712609X418912
- Spitzer, B. & Bäuml, K. H. (2007). Retrieval-induced forgetting in item recognition: evidence for a reduction in general memory strength. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory & Cognition*, *33*(5), 863-875. doi: 10.1037/0278-7393.33.5.863
- Stark, S. M., Yassa, M. A., Lacy, J. W. & Stark, C. E. (2013). A task to assess behavioral pattern separation (BPS) in humans: Data from healthy aging and mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, *51*(12), 2442-2449. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2012.12.014
- Stone, C. B., Barnier, A. J., Sutton, J. & Hirst, W. (2013). Forgetting our personal past: socially shared retrieval-induced forgetting of autobiographical memories. *Journal of Experimental Psychology: General*, *142*(4), 1084-1099. doi: 10.1037/a0030739
- Storm, B. C., Bjork, E. L., Bjork, R. A. & Nestojko, J. F. (2006). Is retrieval success a necessary condition for retrieval-induced forgetting? *Psychonomic Bulletin & Review*, *13*(6), 1023-1027.
- Storm, B. C. & Levy, B. J. (2012). A progress report on the inhibitory account of retrieval-induced forgetting. *Mem Cognit*, *40*(6), 827-843. doi: 10.3758/s13421-012-0211-7
- Storm, B. C. & White, H. A. (2010). ADHD and retrieval-induced forgetting: evidence for a deficit in the inhibitory control of memory. *Memory*, *18*(3), 265-271. doi: 10.1080/09658210903547884
- Strauss, E. (2006). *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary*: Oxford University Press.
- Toner, C. K., Pirogovsky, E., Kirwan, C. B. & Gilbert, P. E. (2009). Visual object pattern separation deficits in nondemented older adults. *Learning & Memory*, *16*(5), 338-342. doi: 10.1101/lm.1315109
- Torrent, C., Martinez-Aran, A., Daban, C., Sanchez-Moreno, J., Comes, M., Goikolea, J. M., . . . Vieta, E. (2006). Cognitive impairment in bipolar II disorder. *British Journal of Psychiatry*, *189*, 254-259. doi: 10.1192/bjp.bp.105.017269
- Torrent, C., Martinez-Aran, A., del Mar Bonnin, C., Reinares, M., Daban, C., Sole, B., . . . Vieta, E. (2012). Long-term outcome of cognitive impairment in bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, *73*(7), e899-905. doi: 10.4088/JCP.11m07471

- Treves, A., Tashiro, A., Witter, M. P. & Moser, E. I. (2008). What is the mammalian dentate gyrus good for? *Neuroscience*, *154*(4), 1155-1172. doi: 10.1016/j.neuroscience.2008.04.073
- van Praag, H., Shubert, T., Zhao, C. & Gage, F. H. (2005). Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. *Journal of Neuroscience*, *25*(38), 8680-8685. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1731-05.2005
- Wimber, M., Rutschmann, R. M., Greenlee, M. W. & Bäuml, K.-H. (2009). Retrieval from episodic memory: Neural mechanisms of interference resolution. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *21*(3), 538-549.
- Yassa, M. A. & Stark, C. E. (2011). Pattern separation in the hippocampus. *Trends in Neuroscience*, *34*(10), 515-525. doi: 10.1016/j.tins.2011.06.006
- Zola-Morgan, S., Squire, L. R. & Amaral, D. G. (1986). Human amnesia and the medial temporal region: enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA1 of the hippocampus. *The Journal of neuroscience*, *6*(10), 2950-2967.