

Forekomst av hvit substans lesjoner ved alvorlige psykiske lidelser

En systematisk litteraturstudie

Martine Stavnes Asp og Maja Hjorth-Johansen



Veileder Ingrid Agartz

Prosjektoppgave ved det medisinske fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

07.02.2019

Sammendrag

Background: White matter hyperintensities (WMH), are changes in the brain white matter that can be detected on magnetic resonance imaging (MRI). The occurrence of WMH increases with ageing and are associated with vascular risk factors and brain disorders. Psychiatric disorders are among them, but to what degree has not been ascertained.

Objective/aim: The aim of this systematic review was to determine the occurrence of WMH in the brain of patients with severe psychiatric disorders, more specifically: schizophrenia, bipolar disorder and major depression.

Methods: We made a systematic search in the Medline database to find all the relevant studies in the field. Through screening of abstracts and then the full text we included 13 studies for review.

Results: Among the included studies, 11 had a cross-sectional design and 2 had a longitudinal design. Seven studies had patients with bipolar disorder. Four studies had patients with major depression. One study had both patients with bipolar disorder and major depression. Only one study included patients with schizophrenia, this study also had patients with bipolar disorder. Nine of the included studies reported more WMH among patients compared with healthy controls. Five of these studies had statistic significant results.

Conclusion: This systematic review confirms our hypothesis that the occurrence of WMH among patients with bipolar disorder and major depression is greater than in healthy controls. The small study samples can likely offer an explanation to some of the heterogeneity in our results. Conclusions about causes or consequences of WMH could not be drawn. We encourage to further studies on this theme.

Innholdsfortegnelse

1	Innledning.....	1
1.1	Alvorlige psykiske lidelser	1
1.2	Hvit substans lesjoner.....	2
1.2.1	Definisjon og epidemiologi.....	2
1.2.2	Klassifikasjon og patoanatomi	2
1.3	Magnetisk resonans avbildning	4
1.3.1	MR bildedanning.....	4
1.3.2	MR-teknikker for påvisning av hvit substans lesjoner.....	4
1.4	Hvit substans lesjoner ved alvorlige psykiske lidelser	5
1.5	Hensikt med studien	6
1.6	Hypoteser.....	6
2	Metode.....	7
2.1	Litteratursøk.....	7
2.2	Spørsmålsformulering	7
2.3	Søkestrategi	7
2.4	Studieseleksjon	9
2.4.1	Inter rater reliabilitet.....	9
2.5	Datainnsamling.....	9
3	Resultater.....	10
3.1	Resultater fra søket	10
3.2	Generelt om inkluderte studier	14
3.3	Tverrsnittstudier: Forekomst av hvit substans lesjoner	15
3.3.1	Bipolar lidelse sammenlignet med kontroller	15
3.3.2	Alvorlig depresjon sammenlignet med kontroller.....	15
3.3.3	Undergrupper innen affektivt spektrum sammenlignet med kontroller	15
3.3.4	Alvorlig psykisk lidelse og symptomer sammenlignet	16
3.4	Longitudinelle studier.....	16
3.4.1	Alvorlig depresjon sammenlignet med kontroller.....	17
3.4.2	Alvorlig depresjon hos eldre: Tidlig og sent debuterende	17
4	Diskusjon.....	19
4.1	Generelt	19

4.2	Betydning av lokalisasjon.....	20
4.3	Betydning av alder.....	20
4.3.1	Gjennomsnittlig alder blant deltakerne	20
4.3.2	Aldersforskjeller innad i studiene	21
4.3.3	Betydning for resultater.....	21
4.4	Schizofrenistudier.....	21
4.5	Utvalgsstørrelse i studiene.....	22
4.6	Årsaker til lesjoner hos BD og MDD	22
4.7	Terminologi	23
5	Konklusjon	24
	Litteraturliste	26
	Figur 1: Illustrasjon av lesjoner.....	3
	Figur 2: Søkestreng	8
	Figur 3: Flytskjema for inklusjon av studier	10
	Tabell 1: Inkluderte studier	11

1 Innledning

1.1 Alvorlige psykiske lidelser

Alvorlige psykiske lidelser er forbundet med alvorlig funksjonsnedsettelse, høyt lidelsestrykk, dårlig prognose og tidlig død (1). Schizofreni, bipolar lidelse, alvorlig depresjon og psykoselidelse regnes blant alvorlige psykiske lidelser.

Schizofreni er en sykdom med en livstidsprevalens på 1% (2). Sykdommen debuterer som regel i begynnelsen av 20-årene, og har ofte et kronisk forløp. Det kliniske bildet kjennetegnes av positive symptomer som hallusinasjoner og vrangforestillinger, negative symptomer som affektavflatning og avbrutt tale, og kognitiv dysfunksjon (2). Bipolare lidelser har en livstidsprevalens på 0,6 % for bipolar sykdom type I og 0,4 % for bipolar sykdom type II (3). Sykdommene debuterer ofte allerede i barne- og ungdomså, og har varierende forløp og alvorlighetsgrad. Det kliniske bildet kjennetegnes av perioder med økt stemningsleie (mani ved type I og hypomani ved type II) og senket stemningsleie (depresjon). Alvorlig depresjon er utbredt i befolkningen og har en livstidsprevalens på om lag 12% (4). Sykdommen kan oppstå i alle aldre og har ofte et residiverende forløp. Nøkkelsymptomer inkluderer nedsatt stemningsleie, mangel på interesse og glede over aktiviteter, og tretthet og nedsatt energi.

De underliggende biologiske mekanismene som er involvert i utviklingen av slike lidelser er fortsatt ikke fullstendig kartlagt, og vår forståelse om årsaker, patofysiologi og opprettholdende faktorer er sparsom.

I psykiatrien diagnostiseres generelt lidelsene på bakgrunn av kliniske symptomer, da det mangler biologiske prøver for sikker diagnostikk innen fagfeltet. Utviklingen av moderne avbildningsteknikker som computertomografi (CT) og magnetisk resonans (MR) har medført forbedret mulighet til å påvise strukturelle hjerneforandringer hos pasienter med alvorlige psykiske lidelser. Det vekker optimisme for at diagnostikk av psykiatriske lidelser i fremtiden kan baseres på objektive mål.

1.2 Hvit substans lesjoner

1.2.1 Definisjon og epidemiologi

Hvit substans lesjoner (white matter lesions (WML)), er områder i hvit substans i hjernen med økt signalintensitet på T2-vektede MR-bilder (5). Disse høysignalgivende lesjonene blir derfor ofte kalt hvit substans hyperintensiteter (white matter hyperintensities (WMH)). På T1-vektede bilder kan de noen ganger gjenkjennes som lavsignalsignalgivende (hypointensiteter) lesjoner. På CT fremstår de som hypodense (lavattenuerte lesjoner). Disse blir ofte kalt Leukoaraiose (6).

Definisjonene og termene som brukes om hvit substans lesjoner er det ikke felles enighet om i litteraturen. Tidligere systematiske oversikter på området har rapportert dette som et potensielt problem ved sammenstilling og oppsummering av forskning (7). Denne teksten skal handle om hvit substans lesjoner som er hyperintense på T2-vektede MR-bilder. Videre i teksten vil vi bruke betegnelsen hvit substans hyperintensiteter (WMH) synonymt med hvit substans lesjoner.

Hvit substans lesjoner er et svært vanlig funn blant eldre individer (8-12). I den friske populasjonen er prevalensen av lesjoner estimert til å være mellom 11-21 % for 64-åringer til 94 % for 82-åringer (9, 13). Lesjonene er også relatert til kardiovaskulære sykdommer (14), cerebrovaskulære sykdommer (8, 11, 15), demens (11, 16, 17), nevrologiske sykdommer som multippel sklerose (18), inflammatoriske sykdommer (19), og psykiatriske lidelser som bipolar lidelse (20-23) og alvorlig depresjon (24, 25).

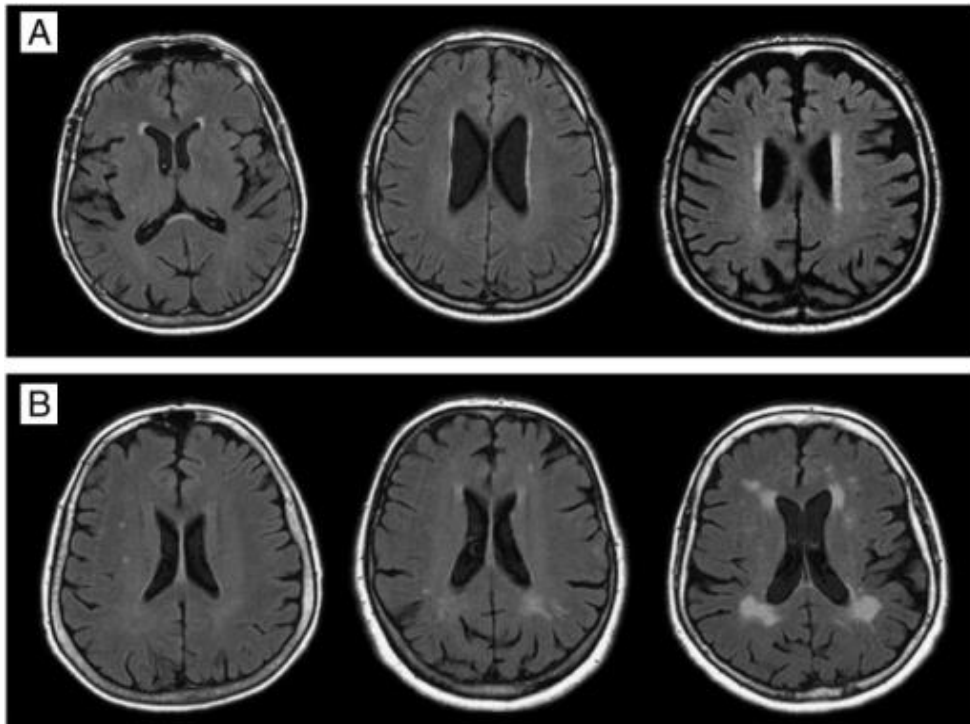
1.2.2 Klassifikasjon og patoanatomi

Hvit substans lesjoner er uspesifikke MR-funn (26). Dette innebærer at man ikke kan se om de reflekterer infarkt, multippel sklerose eller annen spesifikk patologi. Histopatologisk kan lesjonene reflektere et bredt spekter av forandringer, som nevrontap, demyelinisering og gliose (27).

Lesjoner affiserer i hovedsak to områder av hvit substans: 1) i nærheten av ventrikkelsystemet og 2) i dypere subkortikale områder. På bakgrunn av dette blir de klassifisert som

periventrikulære hvit substans hyperintensiteter (PWMH) og dype hvit substans hyperintensiteter (DWMH) (28). Forskjellen er illustrert i Figur 1, hvor rad A viser PWMH i og rad B viser DWMH.

Figur 1: Illustrasjon av lesjoner



Funn fra tidligere studier indikerer at PWMH og DWMH har ulike histopatologiske særtrekk, forskjellig etiologi, og at de relaterer seg til ulike tilstander (27, 29-31). DWMH er i hovedsak blitt relatert til hypoksi/iskemisk vevsskade, mens PWMH relateres til inflammatoriske vevsforandringer med demyelinisering og gliose (27, 32). Definisjonene av DWMH og PWMH er dessverre noe varierende, som gjør det vanskelig å sammenligne resultater på tvers av studier (28). Betydningen av lesjoners lokalisasjon er fortsatt et uavklart tema.

Lesjoner i hvit substans er som nevnt uspesifikke MR-funn. De kan ses som normalfunn, men kan også reflektere alvorlig patologi. For å skille mellom normalvarianter og patologi, er det vanlig å gradere lesjoner etter hvilken grad hvit substans affiseres. I litteraturen finnes flere skalaer for lesjoners alvorlighetsgrad, hvor den mest brukte er Fazekas skala (33). Skalaen skiller mellom DWMH og PWMH, og hver lesjon tilegnes en alvorlighetsgrad avhengig av størrelse og utbredelse.

1.3 Magnetisk resonans avbildning

1.3.1 MR bildedanning

Magnetisk resonans er en ikke-invasiv metode for fremstilling av snittbilder. I motsetning til CT er bildedannelsen ikke basert på røntgenstråler. MR-teknikken er isteden basert på magnetfelt og radiobølger. Bildene produseres ved hjelp av en kraftig magnet, radiobølger og en data som bearbeider radiosignaler fra kroppsvev. De bildedannende signalene kommer fra hydrogenkjerner (protoner) i fett- og vannmolekyler i kroppen. Hydrogenkjernen er en magnetisk dipol. Det elektrisk ladede protonet spinner omkring sin egen akse, og denne bevegelse medfører dannelsen av et magnetfelt. Hydrogenkjernene er vilkårlig orientert når de ikke er under påvirkning av et ytre magnetfelt. Når de utsettes for MR-skannerens kraftige magnetfelt, retter de seg inn langs feltet slik at det blir nettomagnetisme i vevet. Når radiosignaler sendes inn i magnetfeltet, produseres MR-signaler. Signalstyrken fra vev bestemmes av flere faktorer, som hvor lang tid det tar før protoner vender tilbake til sin opprinnelige posisjon (34) (35).

1.3.2 MR-teknikker for påvisning av hvit substans lesjoner

MR-metoden ble først benyttet til klinisk bruk mellom 1970 og 1980 (36). Siden da har teknikken og MR-skannerne utviklet seg, blant annet har magneten som benyttes blitt kraftigere. Styrken på magnetfeltet som dannes, kalt feltstyrke, måles i tesla (T). Det vanligste er feltstyrker på 1.5 T og 3 T ved klinisk bruk av MR (37). Kraftigere magnet gir bedre kontrastopløsning og bedre bildekvalitet, slik at subtile hjerneforandringer kan påvises.

MR er den beste bildediagnostiske metoden for påvisning av WMH. MR-metoden er mer sensitiv for detektering av WMH enn CT (7, 38) og er dermed en hyppig brukt metode i forskning på WMH. Med MR kan WMH fremstilles ved hjelp av sekvenser og metoder.

Ulike MR-teknikker kan påvirke MR-signalet slik at man kan fremheve ulike typer vev. T2-vektning er en teknikk. T2-vektede MR-bilder vil i korte trekk gi lyse områder der det er væske og gradvis mørkere gråtone ved vev med tyngre og mindre mobile molekyler. Patologi vil som

regel lyse opp på T2-vektede MR-bilder, da sykdomsprosessene medfører økt mengde vann i vevet. FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) er en T2-vektet MR-sekvens der man fjerner signalet fra fritt vann i det som avbildes. Patologiske områder består av bundet vann, som dermed fortsatt vil lyse opp på bildene, men fritt vann som cerebrospinalvæske ikke lyser opp (34) (35). Ved bruk av FLAIR er det lettere å se patologiske lesjoner, som for eksempel WMH, og gjør at denne MR-metoden er mye brukt ved forskning på disse lesjonene.

1.4 Hvit substans lesjoner ved alvorlige psykiske lidelser

Økt forekomst av WMH er rapportert for bipolare lidelser (22, 23, 39-41). I en metaanalyse av Beyer og medarbeidere (21) hadde pasienter med bipolar lidelse 2,5 ganger økt risiko for WMH, sammenlignet med friske kontroller. For alvorlig depresjon, er økt forekomst av WMH blitt rapportert, spesielt ved sen debut (late onset depression) (24). Ikke alle studier av WMH ved stemningslidelser (bipolar og unipolar depresjon, samt psykoser) har demonstrert signifikante forskjeller mellom gruppene. Dette gjelder blant annet for studier som har undersøkt forekomsten av WMH hos barn og ungdom med stemningslidelser (42-45). Dette avviker fra Beyers studie, hvor ungdom med bipolar lidelse hadde størst risiko for å ha WMH (odds ratio: 5,7). Blant eldre med bipolar lidelse har risikoen for WMH vært spesielt stor for dype hvit substans hyperintensiteter (23, 40). Denne assosiasjonen har også blitt rapportert for alvorlig deprimerte pasienter med sen debut. (46, 47). Forekomsten av WMH ved schizofreni har blitt viet mindre forskningsinteresse enn for de andre alvorlige psykiske lidelsene (48).

I litteraturen er det, etter vårt skjønn, ikke blitt gjennomført systematiske litteraturstudier som inkluderer hele spekteret av alvorlige psykiske lidelser. Forskning på forekomsten av WMH ved alvorlige psykiske lidelser har primært vært basert på pasienter med bipolare lidelser. Det er derfor vanskelig å si hvordan forekomsten av WMH fordeler seg langs hele spekteret av alvorlige psykiske lidelser.

1.5 Hensikt med studien

Hensikten med denne studien er å bestemme forekomsten av WMH i hjernen blant pasienter med alvorlige psykiske lidelser, her definert som schizofreni, bipolar lidelse, alvorlig depresjon og psykoselidelse, gjennom en gjennomgang i av tidligere studier i et litteratursøk. Tidligere forskning peker i retning av at det er en økt forekomst av WMH blant psykiatriske pasienter sammenlignet med friske kontroller, men den kliniske betydningen av denne relasjonen er usikker. En forståelse av denne sammenhengen kan være viktig for disse pasientene med tanke på diagnostikk, prognose, utfall og behandling. Mer kunnskap om dette kan bidra til å forstå etiologien og patofysiologien bak psykisk sykdom.

1.6 Hypoteser

Vi forventer, samstemt med tidligere forskning, å finne økt forekomst av WMH ved alvorlige psykiske lidelser sammenlignet med friske kontroller. Videre forventer vi at økende alder blant deltakerne vil være assosiert med høyere forekomst av WMH, ut fra tidligere funn om at WMH-forekomst øker med økende alder. Vi forventer, ut fra litteraturen på området, å finne flere studier som undersøker pasienter med bipolar lidelse, enn studier som undersøker pasienter med schizofreni.

2 Metode

2.1 Litteratursøk

Et systematisk litteratursøk ble utført med utgangspunkt i retningslinjene som følger av PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) statement (49).

2.2 Spørsmålsformulering

Vi inkluderte tverrsnittstudier og longitudinelle studier som brukte MR til undersøkelse av lesjoner i hjernens hvite substans blant pasienter med alvorlige psykiske lidelser. Inklusjonskriterier ble utarbeidet ved hjelp av PICO-modellen (P= Population, I= Intervention, C= Comparison, O= Outcome) (50). Pasienter med alvorlige psykiske lidelser utgjorde populasjonen (P), avgrenset til diagnosene: schizofreni, bipolar lidelse, alvorlig depresjon og uspesifisert psykoselidelse. Det ble ikke gjort begrensninger med hensyn til alder, kjønn, medisiner, sykdomsvarighet eller andre karakteristika hos studiematerialet. Studier der deprimerte pasienter utgjorde studiematerialet ble kun inkludert dersom diagnosen var spesifisert som alvorlig depresjon, men ikke spesifisert om det var med psykotiske trekk. Vi inkluderte alle studier der strukturell MR ble brukt for undersøkelse av lesjoner i hvit substans. Herunder T2-vektede, FLAIR eller T1-vektede bilder. Vitenskapelige studier som sammenlignet psykosepasienter med friske kontroller, eller sammenlignet ulike pasientgrupper med hverandre, eller longitudinelle studier uten sammenligningsgruppe (C) ble inkludert. Utfallet for inkluderte studier var makroskopiske hvit substans endringer i hjernen ved strukturell MR (O). Studier der andre metoder eller bildemodaliteter ble brukt f.eks. CT, funksjonell MR og Diffusion tensor imaging (DTI) ble ekskludert.

2.3 Søkestrategi

Søkestrategien ble utarbeidet i samråd med bibliotekar ved Medisinsk bibliotek ved Rikshospitalet i Oslo Søk ble utført 12.12. 2017. Et systematisk søk ble utført i Medline database med søkeordene «white matter hyperintensities», «bipolar disorder», «schizophrenia», «major depressive disorder», «psychosis or psychotic disorder». Til søkeordene «white matter hyperintensities» ble følgende ord inkludert i søket: «hypointensities», «lesion», «abnormalities», «incidental finding» og «leukoaraiosis». (Se Figur 2). Søk etter studier ble begrenset til publikasjoner fra de siste 5 årene (2012-2017). Publikasjoner skrevet på engelsk, norsk, dansk eller svensk språk ble inkludert.

Figur 2: Søkestreng

```

Database: Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed
Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present>
Search Strategy:
-----
1  (white matter adj2 (hyperintensit* or hypointensit* or lesion* or abnormalit* or
incidental findings)).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word,
subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word,
rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms] (10409)
2  leukoaraiosis.mp. or Leukoaraiosis/ (1252)
3  1 or 2 (11322)
4  Bipolar Disorder/ or bipolar disorder*.mp. (48543)
5  Schizophrenia/ or schizophrenia.mp. (140121)
6  Depressive Disorder, Major/ or major depressive disorder*.mp. (38396)
7  psychosis.mp. or Psychotic Disorders/ (65863)
8  4 or 5 or 6 or 7 (246550)
9  3 and 8 (665)
10 limit 9 to ((danish or english or norwegian or swedish) and humans and last 5
years) (234)
11 remove duplicates from 10 (184)

*****

```

2.4 Studieseleksjon

Vi (MA og MHJ) screenet alle studiene fra søkeresultatet (n=234) uavhengig av hverandre. I første omgang ble alle studiene fra søket screenet på bakgrunn av sammendrag (abstracts). Studien ble vurdert ut fra forhåndsbestemte inklusjonskriterier og PICO-spørsmålet (beskrevet over). Vi inkluderte studier der man undersøkte forekomst av WMH. Vi hadde ingen begrensninger for om WMH ble målt kvantitativt eller kvalitativt, eller for hvilken metode som ble brukt for vurdering av lesjoner (for eksempel manuell detektering av lesjoner eller automatisk måling).

2.4.1 Inter rater reliabilitet

Ved screening av sammendrag var inter rater reliabilitet mellom MA og MHJ beregnet med Cohens kappa = 0,56, som tyder på moderat enighet mellom personene (51). (Cohens kappa på 0,41-0,60 regnes som moderat enighet) Cohens kappa ble benyttet for beregning av inter rater reliabilitet, da den egner seg ved beregning av inter rater reliabilitet mellom to personer som rangerer etter kategoriske variabler. I dette tilfellet var variablene om studiene som ble screenet skulle inkluderes eller ekskluderes. Den moderate enigheten mellom forfatterne kan forklares av at det var en stor andel studier vi var usikre på om skulle inkluderes eller ikke. Disse studiene ble diskutert av MA og MHJ og videre avgjørelse ble fattet i fellesskap. Videre ble de inkluderte studiene selektert etter gjennomlesning av hel tekst. Studien ble vurdert ut fra inklusjonskriteriene, etter den tidligere beskrevne PICO-modellen (se Metode). Etter seleksjonsprosessen ble resultatene fra forfatterne sammenlignet, og eventuelle forskjeller ble diskutert av oss og løst ved konsensus.

2.5 Datainnsamling

Innsamlingen av data startet under gjennomlesning av hel tekst. MA og MHJ samlet data til hver sin tabell, fra de foreløpig inkluderte studiene. Samlet data bestod av demografiske karakteristika, mål med studien, beskrivelse av MR protokoll og detektering av lesjoner, resultater og konklusjon. Tabellene ble benyttet som utgangspunkt for våre resultater.

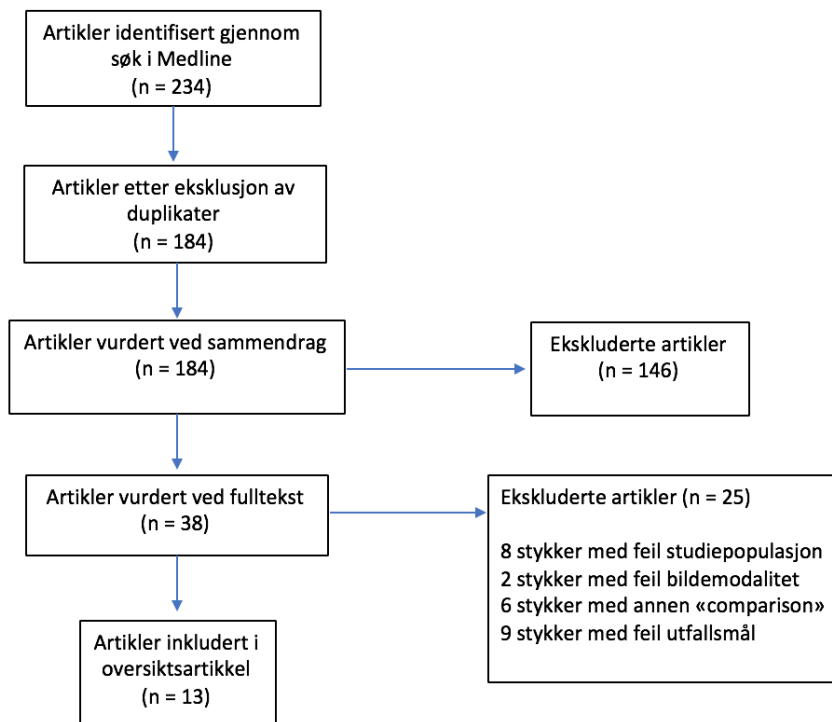
Resultatene ble fremstilt beskrivende. På grunn av vanskelig sammenlignbare resultater, da studiene hadde ulike utfallsmål på lesjonene (volumetrisk versus kategorisk) og brukte ulike metoder ble det ikke utført metaanalyse.

3 Resultater

3.1 Resultater fra søket

Søket i Medline genererte 234 treff. Disse artiklene ble vurdert for inklusjon via en trinnvis prosess som er illustrert i flytskjema (se Figur 3). Etter å ha fjernet duplikater ble studiene (n=184) vurdert på bakgrunn av gjennomlesning av sammendrag, av disse ble 146 studier ekskludert da de ikke oppfylte kriterier for inklusjon. Denne første gjennomlesningen gjorde vi (MA og MHJ) uavhengig av hverandre. Flere av studiene var forfatterne usikre på om skulle inkluderes, og disse ble diskutert i fellesskap. Resultatet ble at 38 studier oppfylte kriteriene og ble inkludert til gjennomlesning av fulltekst. Ved gjennomlesning av fulltekst ble 25 studier ekskludert: seks fordi pasientutvalget ikke utgjorde alvorlig psykiske lidelser, én fordi strukturell MR ikke var den anvendte bildemodalitet, ni fordi hvit substans lesjoner ikke utgjorde utfallsmålet, og seks fordi informasjon om forekomsten av hvit substans lesjoner var utilgjengelig. Resultatet fra den trinnvise utvelgelsen av studier var at totalt 13 studier ble inkludert

Figur 3: Flytskjema for inklusjon av studier



Tabell 1: Inkluderte studier

Inkluderte studier													
Studier, årstall (land)	Studiedesign	Karakteristika ved studieutvalget						MR-metode	Metode for lesjonsvurdering			Resultater	
		Deltakere	N	Gjennomsnittlig alder (år +/- SD)	Kjønn (% menn)	Diagnosesystem	Kardiovaskulær sykdom og risiko		Skanner Sekvenser	Beliggenhet	Måleenhet	Deteksjonsmetode	Hovedfunn
Tighe et al. (52) 2012 (USA)	Kasus-kontroll Tverrsnittstudie	BD-II BD-I BD-I med psykose Kontroller	12 7 26 31	33.75 (2.35) 31.43 (2.39) 34.69 (1.64) 32.97 (1.22)	58.3 28.57 38.46 45.15	The Research Diagnostic Criteria (RDC), DSM-III-R og DSM-IV.	Ikke beskrevet i studien.	1.5 T T2	Total	Volum, målt i kubikkcentimeter.	Manuell detektering av WMH..	Lineær trend: Økende forekomst fra HC, Uaffiserte slektninger, BPII, BPI uten psykose og BPI med psykose.	Ikke oppgitt
Kieseppa et al. (53) 2014 (Finland)	Kasus-kontroll Tverrsnittstudie	BD-I BD-II MDD Kontroller	13 15 16 21	42.8 (11.1) 38.4 (9.1) 48.4 (10.3) 41.7 (11.3)	76 46.6 14.3 47.6	DSM-IV	Subjekter med diagnostisert vaskulær sykdom som hypertensjon og slag ble ekskludert.	1.5 T FLAIR og T2	DWMH PWMH	Alvorlighetsgrad, vurdert med Coffey rating scale.	Manuell detektering av WMH.	Økt forekomst av DWMH hos BP-I sammenlignet med kontroller (p=0.012)	0.012
Rej et al. (54) 2014 (Canada/USA)	Kasus-kontroll Tverrsnittstudie	BD Kontroller	27 12	68.6 (8.1) 67.1 (7.4)	25.9 50.	DSM-IV	Kontroller med lik kardiovaskulær sykdomsbyrde som pasientene ble inkludert i studien.	1.5 T T1, T2 og FLAIR	Total	Volum	Automatisk metode for segmentering av WMH og ALP for lokalisering av WMH i anatomisk område.	Pasientene hadde mindre total WMH byrde enn kontrollene.	0.003
Birner et al. (55) 2015 (Østerrike)	Kasus-kontroll Tverrsnittstudie	BD Kontroller	10 0 54	44 (14) 41 (16)	52 42.6	DSM-IV BDI eller II. Eutyme, tidligere hospitaliserte eller polikniske pasienter.	Alle deltakere med hypertensjon ble registrert, det var ikke signifikant forskjell i forekomst mellom pasient- og kontrollgruppe.	3 T T1 og FLAIR	Total	Volum, målt i kubikkmillimeter.	Semiautomatisk segmentering av lesjoner, manuell detektering	Økt forekomst hos pasienter enn hos kontroller.	0.048

Devantier et al. (56) 2016 (Danmark)	Kasus-kontroll Tverrsnittstudie	Late onset MDD Kontroller	29 27	59.8 (4.5) 59.5 (5)	55 52	ICD 10	Subjekter med slag fra tidligere ble ekskludert. Tidligere koronarsykdom og kardiovaskulære risikofaktorer ble kartlagt. Det var ikke signifikant forskjell mellom gruppene.	3 T T1 og FLAIR.	Total	Volum	Semiautomatisk detektering av WMH volum.	Økt forekomst hos pasienter enn hos kontroller.	NS
Lotrich et al. (57) 2014 (USA)	Kasus-kontroll Tverrsnittstudie	BD Kontroller	21 26	64.8 (9.1) 65.5 (8.4)	38.1 46.1	DSM-IV	Sammenliknbare nivåer av kardiovaskulær sykdomsbyrde i pasient- og kontrollgruppe, målt med Framingham Risk Profile.	3 T T1, T2 og FLAIR.	Total	Volum	ALP for kvantifisering og lokalisering av WMH volum.	Økt forekomst hos pasienter.	NS
Gildengers et al. (58) 2015 (USA)	Kasus-kontroll Tverrsnittstudie	BD Kontroller	58 21	64.5 (9.8) 65.6 (7.5)	29.3 47.6	DSM-IV	Framingham Stroke Risk Profile ble brukt for vurdering av vaskulær sykdomsbyrde blant deltakerne. Det var ikke signifikant forskjell mellom gruppene.	3 T T1, T2 og FLAIR.	Total (burden)	Volum	ALP. Automatisk metode for kvantifisering av WMH volum.	Økt forekomst hos pasienter.	NS
Rolstad et al. (59) 2016 (Sverige)	Kasus-kontroll Tverrsnittstudie	BD Kontroller	75 83	36.5 (12.2) 38.6 (14.5)	41.4 50.6	DSM-IV	Ikke beskrevet i studien.	1.5 T T1 og FLAIR.	Total (hypointensitet)	Volum. Normalisert med en regresjonsbasert tilnærming.	Automatisk segmentering.	Økt forekomst hos pasienter.	0.001
Taylor et al. (60) 2012 (USA)	Kasus-kontroll Tverrsnittstudie	MDD Kontroller	25 7 11 6	70.8 (7.1) 72.7 (6.7)	35.4 28.5	DSM-IV	Ikke beskrevet i studien.	1.5 - og 3T T1, T2 og FLAIR	Total	Volum	Semiautomatisk metode for måling av lesjonsvolum.	Økt forekomst hos pasienter.	0.0412
Serafini et al. (61) 2016 (Italia)	Kasus uten kontroll Tverrsnittstudie	BD-I med enten lav eller høy innsikt for mani og enten lav eller høy innsikt for depresjon	14 8	47.9 (16.1)	52	DSM-IV-TR	Ikke beskrevet i studien.	1.5 T FLAIR, T2 og T1	DWMH PWMH	Fazekas skala brukt for vurdering først, deretter slått sammen til dikotom variabel: lesjoner tilstede eller ikke tilstede.	Manuell detektering av WMH.	Økt forekomst av DWMH og PWMH hos pasienter med lav innsikt for mani.	PWMH: 0.05 DWMH: 0.01
Yoshida et al. (62) 2017 (Japan)	Kasus uten kontroll Tverrsnittstudie	SCZ BD og MDD	70 26	48.5 (11.3) 67.5 (9.0)	41.4 46.2	DSM-IV-TR	Deltakere ble undersøkt for hypertensjon og det ble målt	1.5 T T1, T2 og FLAIR	DWMH PWMH	Dikotom: lesjoner tilstede eller ikke tilstede.	Manuell detektering.	Økt forekomst hos BD og MDD.	Ikke oppgitt

							kolesterolverdier. Ingen av målene var signifikant forskjellige mellom pasientgruppene.						
Hybels et al. (63) 2016 (USA)	Kohortstudie med kontroller Longitudinell	MDD Kontroller	24 4 13 7	69.7 (7.3) 70.7 (6.1)	32 29.9	DSM-IV	Selvrapportert høyt blodtrykk ble registrert, det var signifikant økt forekomst blant pasientgruppen versus kontrollgruppen.	1.5 T T2	Total	Volum. Log-transformert.	Semi-automatisk teknikk for segmentering. Manuell identifisering av WMH.	Økt forekomst hos MDD.	0.0087
Disabato et al. (64) 2014 (2014)	Kohortstudie Longitudinell	MDD: late-life depression EOD LOD	60 66	69.4 (6.48) 71.1 (7.35)	38.3 50	DSM-IV	Ikke signifikant forskjell i vaskulær risiko.	1.5 T T1	Total	Alvorlighetsgrad av lesjoner, vurdert med Fazekas skala.	Automatisk segmentering.	Økt forekomst hos LOD.	<0.01

Forklaring på forkortelser: Norsk (engelsk)

BD-II: bipolar lidelse type II (Bipolar disorder type II)

BD-I: bipolar lidelse type I (Bipolar disorder type I)

HC: friske kontroller (Healthy controls)

MDD: alvorlig depresjon (Major depressive disorder)

FLAIR: fluid attenuated inversion recovery

DWMH: dype hvit substans hyperintensiteter (Deep white matter hyperintensities)

PWMH: periventrikulære hvit substans hyperintensiteter (Periventricular white matter hyperintensities)

NS: ikke signifikant (Not significant)

SCZ: Schizofreni

EOD: tidlig debuterende depresjon, definert som debut <60 år (Early onset depression)

LOD: sent debuterende depresjon, definert som debut >60 år (Late onset depression)

WMH: hvit substans hyperintensiteter (White matter hyperintensities)

ALP: automatic labeling pathway

3.2 Generelt om inkluderte studier

Ti av de 13 inkluderte studiene undersøkte hvit substans lesjoner hos pasienter med alvorlig psykisk lidelse sammenlignet med friske kontroller. Tre av de 13 studiene undersøkte hvit substans lesjoner hos ulike grupper av pasienter med alvorlig psykisk lidelse, men uten å sammenligne pasientene med friske kontroller. Av de ti studiene med kontrollgruppe, hadde en av studiene (53) inkludert to pasientgrupper med ulik diagnose, bipolar lidelse og alvorlig depresjon, mens de andre studiene kun hadde en pasientgruppe. En annen av de ti studiene (52) hadde delt inn pasientgruppen i subgrupper. Av de tre studiene uten kontrollgruppe hadde Serafini et al.(61) og Disabato et al. (64) en pasientgruppe med en diagnose hver, henholdsvis bipolar lidelse og alvorlig depresjon. Den tredje studien (62) undersøkte tre pasientgrupper: schizofrenipasienter, pasienter med bipolar lidelse og pasienter med alvorlig depresjon. Ingen av de inkluderte studiene omhandlet pasienter med uspesifisert psykoselidelse.

To av de 13 studiene var longitudinelle studier (63, 64) , mens de 11 andre hadde tverrsnittdesign. Ni av de 13 studiene målte volum av hvit substans lesjoner hos deltakerne og hadde dermed lesjonsmålet som en kontinuerlig variabel. De 4 resterende studiene hadde lesjonsmålet som kategorisk variabel. To av disse studiene (53, 64) graderte lesjonene på en skala etter alvorlighetsgrad, mens Serafini et al. og Yoshida et al.(61, 62) brukte dikotom variabel: om lesjoner var tilstede eller ikke.

Blant alle de inkluderte studiene hadde to stykker (53, 61) hvit substans lesjoner kategorisert etter lokalisasjon, dype (DWMH) og periventrikulære (PWMH). Disse studiene rapporterte om lesjoner fra begge disse kategoriene. Rolstad et al. (59) undersøkte kun dype WMH hos deltakerne. De resterende 10 studiene skilte ikke på lokalisasjon av lesjonene, og rapporterte alle lesjoner i en kategori. Av de 13 inkluderte studiene brukte alle, med unntak av en studie (56), Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth edition (DSM-IV) til diagnostikk av pasientene. En studie blant disse (52) brukte i tillegg DSM-III (Third edition) og Research Diagnostic Criteria (RDC). Devantier et al. (56) brukte International Classification of Diseases (ICD-10).

3.3 Tverrsnittstudier: Forekomst av hvit substans lesjoner

3.3.1 Bipolar lidelse sammenlignet med kontroller

Fem studier (54, 55, 57, 58, 65) rapporterte forekomsten av hvit substans lesjoner hos pasienter med bipolare lidelser sammenlignet med friske kontroller. Disse studiene definerte alle utfallsmålet som hvit substans lesjoner målt i volum. Birner et al. (55) fant at pasienter med bipolar lidelse hadde signifikant større totalvolum av WMH enn kontrollene (p-verdi= 0.048) Rolstad et al. (59) undersøkte kun dype WMH, og fant at bipolare subjekter hadde signifikant større volum av dype WMH enn kontrollene (p-verdi= 0.001). I en studie (54) ble det funnet større volum av WMH blant kontrollene sammenlignet med pasientene (p-verdi= 0.003). I de to siste studiene (57, 58) ble det funnet større volum hos bipolare sammenlignet med kontroller, men her var forskjellen mellom pasienter og kontroller ikke statistisk signifikant.

3.3.2 Alvorlig depresjon sammenlignet med kontroller

Taylor et al. og Devantier et al. (56, 60) rapporterte forekomsten av hvit substans lesjoner hos pasienter med alvorlig depresjon sammenlignet med friske kontroller. Taylor et al. (60) fant at pasientgruppen hadde større volum av WMH enn kontrollene (p-verdi= 0.0412). Devantier et al. (56) fant ingen signifikant forskjell mellom pasienter og kontroller, men fant også større volum av WMH blant pasientene (p-verdi= 0.051).

3.3.3 Undergrupper innen affektivt spektrum sammenlignet med kontroller

Kieseppa et al. (53) undersøkte hvit substans lesjoner hos fire ulike grupper: pasienter med bipolar lidelse type I, pasienter med bipolar lidelse type II, pasienter med alvorlig depresjon og friske kontroller. Studien graderte hvit substans lesjonene etter alvorlighetsgrad og skilte mellom dype og periventrikulære lesjoner. Studien rapporterte at å tilhøre gruppen med bipolar lidelse type I, i forhold til å tilhøre kontrollgruppen, predikerte høyere grad av dype WMH (p-verdi= 0.012).

Tighe et al. (52) undersøkte volum av hvit substans lesjoner hos pasienter med bipolar lidelse sammenlignet med friske kontroller. Studien delte inn de to gruppene i 5 undergrupper: pasienter med bipolar lidelse type I med psykotiske trekk; pasienter med bipolar lidelse type I uten psykotiske trekk; pasienter med bipolar lidelse type II; uaffiserte familiemedlemmer til pasientene inkludert i studien; friske kontroller. Resultatet av undersøkelsen viste en positiv lineær trend mellom økende totalt WMH volum og diagnostisk kategori innen bipolare lidelser. Sammenligning av gruppene viste statistisk signifikant forskjell mellom gjennomsnittlig totalvolum av WMH mellom kontrollgruppen og pasientene med bipolar lidelse type I med psykotiske trekk (p-verdi= 0.015).

3.3.4 Alvorlig psykisk lidelse og symptomer sammenlignet

Serafini et al. og Yoshida et al. (61, 62) undersøkte hvit substans lesjoner blant pasienter med psykisk lidelse uten å sammenligne med kontroller. Serafini et al. (61) undersøkte pasienter med bipolar lidelse type I og grupperte disse ut fra grad av innsikt for mani og depresjon. Pasientene i utvalget ble plassert til å ha høy innsikt eller til å ha lav innsikt for hver av de to symptomene (mani og depresjon). Hvit substans lesjoner ble detektert og inndelt i dype og periventrikulære WMH. Dikotomt utfall, subjektene ble definert som å ha lesjoner tilstede eller ikke tilstede. Studien rapporterte at pasienter med lav innsikt for mani hadde signifikant mer periventrikulære WMH sammenlignet med pasienter med høy innsikt for mani (p-verdi <0.05).

Yoshida et al. (62) undersøkte hvit substans lesjoner hos pasienter med schizofreni sammenlignet med pasienter med stemningslidelser: bipolar lidelse og alvorlig depresjon. Lesjonene ble inndelt som dype og periventrikulære WMH. Lesjoner ble detektert og målt kategorisk som tilstede eller ikke tilstede. Studien fant at frekvensen av WMH var høyere blant pasientene med stemningslidelser enn blant pasientene med schizofreni.

3.4 Longitudinelle studier

To longitudinelle studier ble inkludert (63, 64). Studiene besto av kliniske kohorter av pasienter med alvorlig depresjon. Ingen av studiene inkluderte pasienter med bipolar lidelse eller pasienter med schizofreni. Deltakere i begge studiene var 60 år eller eldre. Pasientene i begge studiene møtte DSM-IV kriteriene for alvorlig depresjon. I studien til Disabato et al. hadde pasientene også en score på 20 eller mer på Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) for å bli inkludert. I denne studien ble MADRS brukt som skåringsverktøy for depresjon. I studien til Hybels et al. ble pasientene vurdert for depresjon med Duke Depression Evaluation Schedule (DDES). Begge studiene målte kun lesjoner ved ett tidspunkt, de var dermed av tverrsnittsdesign i forhold til lesjonsmål. Vi valgte likevel å beskrive studiene separat fra tverrsnittstudiene, da de i sin helhet har longitudinelt design. Resultatene fra de longitudinelle studiene er beskrevet hver for seg.

3.4.1 Alvorlig depresjon sammenlignet med kontroller

Hybels et al. (63) undersøkte om diagnosen alvorlig depresjon har betydning for volum av WMH og funksjonsfall hos personer i alderen 60 år og oppover. Studien gikk over en periode på inntil 16 år, median lengde for oppfølging var 5 år. Pasientene med alvorlig depresjon ble i gjennomsnitt fulgt over 5,5 år (SD= 4,7). Kontrollene ble i gjennomsnitt fulgt over 6,9 år (SD= 4,4). Studien rapporterte ikke data om frafall av deltakere. Det ble funnet signifikant høyere volum av WMH hos deprimerte sammenlignet med kontroller ved målinger utført ved start av studien (P-verdi= 0.0087).

3.4.2 Alvorlig depresjon hos eldre: Tidlig og sent debuterende

Disabato et al. (64) sammenlignet WMH blant tidlig- og sentdebuterende depresjon, klassifisert som LLD (late-life depression), hos pasienter i alderen 60 år og eldre. De to undergruppene «early-onset depression» (EOD) og «late-onset depression» (LOD) var karakterisert som henholdsvis debut av depresjon ved alder under 60 år og debut ved alder 60 år eller eldre. Studien fulgte deltakerne over en periode på 12 uker, det ble ikke rapportert frafall i løpet av denne perioden. For undersøkelser av strukturer i hjernen ble det brukt en sammenligningsgruppe med ikke-deprimerte subjekter for å konstruere a priori «region of interest» (ROI) til bruk i videre analyser mellom EOD og LOD pasientene. Fordi fordelingen av hjernestrukturer ofte er skjev ble det brukt Wilcoxon rank-sum test for å sammenligne WMH mellom EOD og LOD. Ved sammenligning av gjennomsnittet mellom gruppene fant

studien at LOD hadde signifikant mer hyperintensiteter enn EOD (P-verdi <0.01).
Hjerneavbildning og målinger ble gjort ved start av studien.

4 Diskusjon

4.1 Generelt

Det ble totalt inkludert 13 studier i litteraturstudien. Av de inkluderte studiene var det stor variasjon i antall deltakere i studiene. Hybels et al (63) hadde det største totale antall deltakere på $n=381$, mens Rej et al (54) hadde det minste totale antall deltakere med $n=39$. De enkelte gruppene innad i studiene var også meget varierende med hensyn til antall deltakere, med største enkeltgruppe $n=257$ (60) og minste enkeltgruppe på kun $n=7$ (52).

Alle studiene som ble inkludert, med unntak av tre stykker (61, 62, 64), var kasus-kontroll studier, der en kontrollgruppe med friske individer var inkludert for sammenligning med pasientgruppen. Av disse 10 studiene rapporterte alle utenom (52) og (54), om økt forekomst av WMH hos pasientgruppen med bipolar lidelse i forhold til kontrollgruppen. Av de 8 studiene hadde 5 (53, 55, 59, 60, 63) statistisk signifikant økt forekomst hos kontrollene. Tighe et al. (52) rapporterte om en lineær trend med økende forekomst WMH med økende alvorlighetsgrad av diagnose. Rej et al. (54) var den eneste av alle de inkluderte studiene som viste en økt forekomst av WMH hos kontrollene i forhold til pasientgruppen. Denne studien inkluderte pasienter med bipolar lidelse. De tre studiene (61, 62, 64) som ikke hadde kontrollgruppe, rapporterte alle om statistisk signifikant økt forekomst av WMH hos en av sine pasientundergrupper. De fleste studiene viser resultater som peker i samme retning, men likevel var det en påfallende heterogenitet mellom studiene, både med tanke på design, hvilken måte de har vurdert lesjoner på, hvilke statistiske metoder som er brukt og hvilke resultater som ble oppnådd. Det var derfor vurdert som vanskelig å lage noen meta-analyse i forbindelse med litteraturstudien.

Resultatene fra de fleste av studiene styrker hypotesen om at det er økt forekomst av WMH ved affektive psykiske lidelser sammenlignet med friske kontroller. Den ene studien med schizofrenipasienter (62) sammenlignet forekomst hos pasienter med affektive lidelser, den hadde ikke noen kontrollgruppe. Derfor kan vi ut fra denne litteraturstudien si lite om forekomst av WMH og pasienter med schizofreni.

4.2 Betydning av lokalisasjon

Alle studiene som ble inkludert undersøkte forekomst av WMH i hele hjernen, enten vurdert kvantitativt ved måling av volum (52, 54-60, 63), eller kvalitativt med vurdering av lesjonenes alvorlighetsgrad (53, 64) eller om lesjonene var tilstede eller ikke (61, 62). Kieseppa et al. og Serafini et al. (53, 61) klassifiserte lesjonene ut fra lokalisasjon som dype (DWMH) eller periventrikulære (PWMH). Kieseppa et al. (53) fant økt forekomst av både DWMH og PWMH hos pasientene med alvorligst type bipolar lidelse, sammenlignet med friske kontroller. Serafini et al. (61) hadde ikke kontrollgruppe, men fant økt forekomst av både DWMH og PWMH hos pasientgruppen med bipolar lidelse som hadde lav innsikt for mani. Studiene viste dermed ingen forskjell i forekomst mellom de to lokalisasjonene av lesjoner. Rolstad et al. (59) undersøkte kun volum av dype WMH. Studien rapporterte økt forekomst blant pasienter med bipolar lidelse, sammenlignet med friske kontroller. Studiene vi har inkludert sier dermed lite om betydningen av lokalisasjonen til lesjonene, hvilket gjør det vanskeligere å si noe om underliggende patofysiologi.

4.3 Betydning av alder

4.3.1 Gjennomsnittlig alder blant deltakerne

Hvit substans lesjoner er et vanlig funn på MR blant eldre, og økende alder er en av de viktigste risikofaktorene for WMH (66). Gjennomsnittlig alder i deltakergruppene i hver av studiene er vist i Tabell 1. Av de 13 inkluderte studiene hadde 5 studier (52, 53, 55, 59, 61) deltakergrupper med gjennomsnittlig alder på <50 år. Syv studier (54, 56-58, 60, 63, 64) hadde deltakergrupper med gjennomsnittlig alder >50 år. Yoshida et al (62) undersøkte to kohorter med pasienter der den ene gruppen hadde en gjennomsnittlig alder <50 år og en gruppe hadde gjennomsnittlig alder >50 år. Tre av studiene med gjennomsnittlig alder <50 år (53, 55, 59) fant signifikant økt forekomst av WMH blant pasientgruppen sammenlignet med kontrollene. Av studiene med gjennomsnittlig alder >50 år viste 2 studier (60, 63) signifikant økt forekomst av WMH blant pasientgruppen sammenlignet med kontrollene. Tre andre studier med >50 år i gjennomsnittlig alder (56-58) viste også økt forekomst av WMH blant pasienter sammenlignet med kontroller, men disse funnene var ikke statistisk signifikante.

4.3.2 Aldersforskjeller innad i studiene

Kun tre av studiene (53, 55, 63) oppga å ha kontrollert for alder i beskrivelsen av statistiske analyser. Disse tre studiene rapporterte alle om signifikant økt forekomst av lesjoner blant pasientgruppen sammenlignet med kontrollgruppen. To av de 13 studiene (60, 62) oppga signifikant forskjell i alder mellom de undersøkte gruppene. Syv studier (54, 56-59, 61, 64) oppga at gruppene som ble sammenlignet enten var aldersmatchet ved inklusjon, eller viste seg å ikke ha signifikant forskjell i alder ved sammenligning av gruppene (Det ble brukt t-test eller Wilcoxon test for sammenligning, signifikant verdi dersom $p < 0.05$). Tighe et al. (52) var den eneste inkluderte studien som verken oppga om de hadde kontrollert for alder, eller om det var signifikant forskjell i alder mellom gruppene de undersøkte.

4.3.3 Betydning for resultater

Resultatene fra studiene er forenlig med at lesjonene i befolkningen øker med økende alder. I den eldste gruppen av studier hadde kun Hybels et al (63) kontrollert for alder. I den yngste gruppen hadde Kieseppa et al. og Birner et al. (53, 55) kontrollert for alder. Blant den eldste gruppen av studier var det flere studier ($n=3$) med ikke-signifikant forskjell i WMH mellom pasienter og kontroller enn i den yngste gruppen ($n=1$). I den yngste gruppen, der gjennomsnittlig alder < 50 år, viste kun Tighe et al. (52) ikke-signifikant økende forekomst av WMH blant pasientgruppen sammenlignet med kontrollene. Tighe et al. (52) hadde ikke oppgitt om det var kontrollert for alder, eller om gruppene var matchet for alder. Den ene studien av alle de inkluderte (54) som viste en signifikant økt forekomst av lesjoner blant kontrollene sammenlignet med pasientene var blant studiene med > 50 år i gjennomsnittlig alder, denne studien hadde ikke kontrollert for alder, men oppga at gruppene var aldersmatchet. Siden få av studiene vi inkluderte hadde kontrollert for alder kan det tyde på at den økte forekomsten av lesjoner med økende alder visker ut forskjellen i forekomst mellom psykiatriske pasienter og friske kontroller. Det kan bety at fremtidig forskning må undersøke yngre deltakere for å finne svar på betydningen av lesjoner hos psykiatriske pasienter.

4.4 Schizofrenistudier

Søket som ble utført med påfølgende inklusjon av egnete studier genererte flest studier med pasienter med bipolar lidelse eller alvorlig depresjon. Kun en studie hadde undersøkt pasienter med schizofreni, på tross av at schizofreni var en av diagnosene vi hadde inkludert i søkestrategien. Dette er forenlig med hypotesen vår om at vi ville finne flere studier der pasienter med bipolar lidelse var inkludert, enn studier med schizofrenipasienter. Det kan tyde på at det finnes færre studier som har undersøkt lesjoner hos denne pasientgruppen. Det kan også skyldes publikasjonsbias, ved at studier som ikke har gjort signifikante funn på økt forekomst av lesjoner hos schizofrenipasienter ikke blir publisert i like stor grad som de studiene med positive funn. Dersom dette er tilfellet kan det bety at de studiene som er gjort ikke har vist noen større forekomst av WMH blant schizofrenipasienter og at det heller ikke er noen assosiasjon mellom WMH og schizofreni. Dette blir spekulasjoner, da vår litteraturstudie fant for lite materiale til at vi kan konkludere noe om denne pasientgruppen.

4.5 Utvalgsstørrelse i studiene

Flere av studiene vi inkluderte hadde relativt små utvalgspopulasjoner. Fem av studiene (52-54, 56, 57) hadde $n < 50$ deltakere i pasientgruppen og eventuelt kontrollgruppen (tall beskrevet her er for hver av undergruppene i studiene). Tre av studiene (55, 59, 64) hadde $n = 50-100$ deltakere i pasientgruppen og eventuelt kontrollgruppen. Tre studier (60, 61, 63) hadde $n > 100$ deltakere i sine grupper. Gildengers et al. (58) hadde en pasientgruppe med $n = 50-100$ deltakere og en kontrollgruppe med $n < 50$ deltakere. Yoshida et al. (62) hadde en pasientgruppe med $n = 50-100$ deltakere og en pasientgruppe med $n < 50$ deltakere. Varierende utvalgsstørrelser mellom studiene gir ulik tyngde for studienes resultater, og kan medvirke til variasjon i resultatene. I vår litteraturstudie blir det vanskelig å trekke konklusjoner ut fra resultatene, da mange av studiene hadde svært små populasjonsgrupper.

4.6 Årsaker til lesjoner hos BD og MDD

Hvit substans lesjoner er ofte asymptomatiske, men har også vist seg å være sterkt relatert til blant annet cerebrovaskulære sykdommer, psykiatriske tilstander eller inflammatoriske sykdommer (67). Økende alder i tillegg til hypertensjon er de viktigste risikofaktorene for WMH. Nevropatologiske undersøkelser kan tyde på at hyperintensiteter primært reflekterer ischemisk skade (40). Lesjonene kjennetegnes blant annet av myelin- og aksontap, men den patogene mekanismen er fortsatt uklar (67). Studier fra tidligere viser at det er økt forekomst

av WMH hos pasienter med affektive lidelser, men vi vet fortsatt ikke hvorfor disse pasientene har høyere forekomst. Er lesjonene en årsaksfaktor til de psykiatriske lidelsene? Eller er lesjonene en konsekvens av de psykiatriske lidelsene?

Pasienter med bipolar lidelse, særlig type I, har større forekomst av blant annet hjerte- og karsykdommer enn den øvrige befolkningen (68). Det styrker hypotesen om at lesjoner forårsakes av karpatologi. Schizofrenipasienter har også økt forekomst av hjerte- og karsykdommer, dermed ser det ikke ut til at det alene er årsaken til økt mengde lesjoner hos bipolare pasienter, ettersom schizofrenipasienter ikke har vist å ha samme forekomst.

Tidligere studier har beskrevet at lesjonene ofte ses sammen med kar affisert av småkarsykdom. Det antas at karene medvirker til dannelsen av lesjoner gjennom kronisk hypoperfusjon av hvit substans, som gir brudd i blod-hjerne-barrieren og medfører kronisk lekkasje av plasma i hvit substans (11). Denne hypotesen passer med at vaskulære risikofaktorer er sterkt assosiert med WMH.

4.7 Terminologi

I arbeidet med litteraturstudien ble vi møtt med en utfordring i terminologien innen fagområdet. Det er, som beskrevet i innledningen, mange ulike termer og definisjoner på det vi her omtaler som hvit substans hyperintensiteter eller lesjoner. Tidligere systematiske oversiktsartikler på området har også rapportert dette som et potensielt problem ved sammenstilling og oppsummering av forskning. De ulike vitenskapelige studiene bruker ikke de samme termene og det opereres med ulike definisjoner for termene. I litteratursøket vårt inkluderte vi flest mulige termer for lesjonene for å få med flest mulig av studiene på området. Men vi tar i betraktning at mangel på samstemthet i terminologien kan ha påvirket vårt resultat både for søket og i tolkningen av studiene vi inkluderte.

5 Konklusjon

De fleste studiene som ble inkludert i litteraturstudien bekrefter hypotesen om at det er økt forekomst av hvit substans lesjoner blant pasienter med bipolar lidelse og alvorlig depresjon, det vil si innenfor affektiv spektrum, sammenlignet med friske kontroller. Kun en studie med schizofrenipasienter ble inkludert, vi kan dermed ikke si noe sikkert om denne pasientgruppen.

Studiene som ble inkludert var tverrsnittstudier, med unntak av to studier (63, 64) som hadde longitudinelt studiedesign, men disse studiene undersøkte kun WMH ved ett tidspunkt og var dermed av tverrsnittsdesign i forhold til lesjonsmål. Tverrsnittsdesignet gjør at vi ikke kan konkludere med årsakssammenhenger.

En annen begrensning i litteraturstudien er at mange av studiene som ble inkludert hadde små utvalgsstørrelser, det gir mindre styrke til studienes funn som dermed kan være resultat av tilfeldighet.

Litteratursøket omfattet et søk i Medline database, vi utforsket ikke såkalt gråsonelitteratur eller andre kilder utenom Medline. Det er en begrensning i litteraturstudien og kan bety at det finnes litteratur innen fagfeltet som vi ikke har inkludert. Spørsmålet om det er behov for flere studier som undersøker WMH blant pasienter med alvorlige psykiske lidelser blir ut fra vår studie stående åpent. Resultatene våre kan tyde på at det trengs flere studier, men konklusjonen er ikke endelig med tanke på litteraturstudiens begrensninger.

Hvit substans lesjoner kan være av klinisk betydning for pasienter med alvorlige psykiske lidelser, men vi vet fortsatt ikke hvordan. For pasientene kan det ha betydning for diagnostikk, det kan ha konsekvenser for prognose og utfall av lidelsen, og det kan ha betydning for behandling.

Litteraturstudien belyser den komplekse sammenhengen mellom WMH og psykiatri. For fremtidige studier vil arbeidet med å skille ut konfunderende faktorer -som alder og vaskulære risikofaktorer- bli viktig. Det finnes kanskje flere konfunderende faktorer som vi ikke vet om ennå og som kan være med på å forklare spredningen i resultatene fra studier innen fagfeltet.

Resultatene fra litteraturstudien bekrefter hypotesen om at pasienter med alvorlige psykiske lidelser har høyere forekomst av hvit substans lesjoner enn friske kontroller, men årsakene bak lesjonene og hvilken klinisk betydning de har trengs det mer forskning på for å kunne besvare.

Litteraturliste

1. Brand SJ, Moller M, Harvey BH. A Review of Biomarkers in Mood and Psychotic Disorders: A Dissection of Clinical vs. Preclinical Correlates. *Current neuropharmacology*. 2015;13(3):324-68.
2. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *Lancet*. 2016;388(10039):86-97.
3. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(3):241-51.
4. Legehåndbok NE. Depresjon Norsk Elektronisk Legehåndbok [updated 26.11.2018]. Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/psykiatri/tilstander-og-sykdommer/depresjoner/depresjon/>.
5. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *The Lancet Neurology*. 2013;12(8):822-38.
6. Hachinski VC, Potter P, Merskey H. Leuko-araiosis. *Archives of neurology*. 1987;44(1):21-3.
7. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *The Lancet Neurology*. 2013;12(8):822-38.
8. Awad IA, Spetzler RF, Hodak JA, Awad CA, Carey R. Incidental subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging in the elderly. I. Correlation with age and cerebrovascular risk factors. *Stroke*. 1986;17(6):1084-9.
9. de Leeuw FE, de Groot JC, Achten E, Oudkerk M, Ramos LM, Heijboer R, et al. Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2001;70(1):9-14.
10. Kim KW, MacFall JR, Payne ME. Classification of White Matter Lesions on Magnetic Resonance Imaging in Elderly Persons. *Biological Psychiatry*. 2008;64(4):273-80.
11. Debette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c3666.
12. Habes M, Erus G, Toledo JB, Zhang T, Bryan N, Launer LJ, et al. White matter hyperintensities and imaging patterns of brain ageing in the general population. *Brain : a journal of neurology*. 2016;139(Pt 4):1164-79.
13. Ylikoski A, Erkinjuntti T, Raininko R, Sarna S, Sulkava R, Tilvis R. White matter hyperintensities on MRI in the neurologically nondiseased elderly. Analysis of cohorts of consecutive subjects aged 55 to 85 years living at home. *Stroke*. 1995;26(7):1171-7.
14. Launer LJ. Epidemiology of white matter lesions. *Top Magn Reson Imaging*. 2004;15(6):365-7.
15. Raz N, Rodrigue KM, Kennedy KM, Acker JD. Vascular health and longitudinal changes in brain and cognition in middle-aged and older adults. *Neuropsychology*. 2007;21(2):149-57.
16. Inzitari D, Pracucci G, Poggesi A, Carlucci G, Barkhof F, Chabriat H, et al. Changes in white matter as determinant of global functional decline in older independent outpatients: three year follow-up of LADIS (leukoaraiosis and disability) study cohort. *Bmj*. 2009;339:b2477.

17. de Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, van Gijn J, Hofman A, Jolles J, et al. Cerebral white matter lesions and cognitive function: the Rotterdam Scan Study. *Annals of neurology*. 2000;47(2):145-51.
18. Filippi M, Dousset V, McFarland HF, Miller DH, Grossman RI. Role of magnetic resonance imaging in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis: consensus report of the White Matter Study Group. *J Magn Reson Imaging*. 2002;15(5):499-504.
19. Ainiala H, Dastidar P, Loukkola J, Lehtimäki T, Korpela M, Peltola J, et al. Cerebral MRI abnormalities and their association with neuropsychiatric manifestations in SLE: a population-based study. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2005;34(5):376-82.
20. Altshuler LL, Curran JG, Hauser P, Mintz J, Denicoff K, Post R. T2 hyperintensities in bipolar disorder: magnetic resonance imaging comparison and literature meta-analysis. *The American journal of psychiatry*. 1995;152(8):1139-44.
21. Beyer JL, Young R, Kuchibhatla M, Krishnan KR. Hyperintense MRI lesions in bipolar disorder: A meta-analysis and review. *International review of psychiatry (Abingdon, England)*. 2009;21(4):394-409.
22. Gunde EVA, Blagdon R, Hajek T. White matter hyperintensities – from medical comorbidities to bipolar disorders and back. *Annals of medicine*. 2011;43(8):571-80.
23. Kempton MJ, Geddes JR, Ettinger U, Williams SR, Grasby PM. Meta-analysis, database, and meta-regression of 98 structural imaging studies in bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry*. 2008;65(9):1017-32.
24. Herrmann LL, Le Masurier M, Ebmeier KP. White matter hyperintensities in late life depression: a systematic review. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2008;79(6):619-24.
25. Firbank MJ, Teodorczuk A, Van Der Flier WM, Gouw AA, Wallin A, Erkinjuntti T, et al. Relationship between progression of brain white matter changes and late-life depression: 3-year results from the LADIS study. *British Journal of Psychiatry*. 2018;201(1):40-5.
26. Filley CM. White matter: beyond focal disconnection. *Neurologic clinics*. 2011;29(1):81-97, viii.
27. Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, Schmidt R, Kleinert G, Payer F, et al. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology*. 1993;43(9):1683-9.
28. Griffanti L, Jenkinson M, Suri S, Zsoldos E, Mahmood A, Filippini N, et al. Classification and characterization of periventricular and deep white matter hyperintensities on MRI: A study in older adults. *NeuroImage*. 2018;170:174-81.
29. Kim KW, MacFall JR, Payne ME. Classification of white matter lesions on magnetic resonance imaging in elderly persons. *Biol Psychiatry*. 2008;64(4):273-80.
30. Debette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;341.
31. Griffanti L, Jenkinson M, Suri S, Zsoldos E, Mahmood A, Filippini N, et al. Classification and characterization of periventricular and deep white matter hyperintensities on MRI: A study in older adults. *NeuroImage*. 2017.
32. Fernando Malee S, Simpson Julie E, Matthews F, Brayne C, Lewis Claire E, Barber R, et al. White Matter Lesions in an Unselected Cohort of the Elderly. *Stroke*. 2006;37(6):1391-8.
33. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR American journal of roentgenology*. 1987;149(2):351-6.
34. KA K, 1. amanuensis dr med sin, NTNU og St Olavs Hospital Kompendium i nevreradiologi Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet, nettside for timeplan til studenter [Kompendium laget for undervisning av studenter på medisinstudiet ved NTNU].

Available from:

https://www.google.no/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiiqpuH1KfgAhWSKCwKHa0TDD4QFjAAegQICRAC&url=https%3A%2F%2Ftimeplan.medisin.ntnu.no%2Flearnobs_show.php%3Fpage%3Dfetch%26lm_id%3D6247&u sg=AOvVaw0F0sNwW1hWMKF25T2HRLHi.

35. Legehåndbok NE. Magnetisk resonans (MR) Norsk Elektronisk Legehåndbok [updated 05.10.2018 Available from: <https://legehandboka.no/handboken/parakliniske-kapitler/bilediagnostikk/bildeundersokelser/mr/mri/>.
36. Borthne A BM. MR-undersøkelse Store medisinske leksikon [updated 25.01.2019 Available from: <https://sml.snl.no/MR-unders%C3%B8kelse#-Historikk>.
37. Helsedirektoratet. Bruk av MR-sjekkliste Helsedirektoratets nettside 2017 [Available from: <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/1351/L%C3%A6ringsnotat%20MR-sjekkliste.pdf>.
38. Kobari M, Meyer JS, Ichijo M, Oravez WT. Leukoaraiosis: correlation of MR and CT findings with blood flow, atrophy, and cognition. *AJNR American journal of neuroradiology*. 1990;11(2):273-81.
39. Hajek T, Carrey N, Alda M. Neuroanatomical abnormalities as risk factors for bipolar disorder. *Bipolar disorders*. 2005;7(5):393-403.
40. Beyer JL, Young R, Kuchibhatla M, Krishnan KRR. Hyperintense MRI lesions in bipolar disorder: A meta-analysis and review. *International review of psychiatry (Abingdon, England)*. 2009;21(4):394-409.
41. Sagar R, Pattanayak R. Potential biomarkers for bipolar disorder: Where do we stand? *Indian Journal of Medical Research*. 2017;145(1):7-16.
42. Gunde E, Novak T, Kopecek M, Schmidt M, Propper L, Stopkova P, et al. White matter hyperintensities in affected and unaffected late teenage and early adulthood offspring of bipolar parents: A two-center high-risk study. *Journal of Psychiatric Research*. 2011;45(1):76-82.
43. Lyoo IK, Lee HK, Jung JH, Noam GG, Renshaw PF. White matter hyperintensities on magnetic resonance imaging of the brain in children with psychiatric disorders. *Comprehensive Psychiatry*. 2002;43(5):361-8.
44. Sassi RB, Brambilla P, Nicoletti M, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ, et al. White matter hyperintensities in bipolar and unipolar patients with relatively mild-to-moderate illness severity. *Journal of affective disorders*. 2003;77(3):237-45.
45. Zanetti MV, Schaufelberger MS, de Castro CC, Menezes PR, Scazufca M, McGuire PK, et al. White-matter hyperintensities in first-episode psychosis. *The British Journal of Psychiatry*. 2008;193(1):25-30.
46. Krishnan MS, O'Brien JT, Firbank MJ, Pantoni L, Carlucci G, Erkinjuntti T. Relationship between periventricular and deep white matter lesions and depressive symptoms in older people. The LADIS Study. *International journal of geriatric psychiatry*. 2006;21.
47. Herrmann LL, Le Masurier M, Ebmeier KP. White matter hyperintensities in late life depression: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79.
48. Dietsche B, Kircher T, Falkenberg I. Structural brain changes in schizophrenia at different stages of the illness: A selective review of longitudinal magnetic resonance imaging studies. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*. 2017;51(5):500-8.
49. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Annals of internal medicine*. 2009;151(4):W65-94.

50. Hastings C, Fisher CA. Searching for proof: Creating and using an actionable PICO question. *Nursing management*. 2014;45(8):9-12.
51. McHugh ML. Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochemia medica*. 2012;22(3):276-82.
52. Tighe SK, Reading SA, Rivkin P, Caffo B, Schweizer B, Pearlson G, et al. Total white matter hyperintensity volume in bipolar disorder patients and their healthy relatives. *Bipolar Disorders*. 2012;14(8):888-93.
53. Kieseppa T, Mantyla R, Tuulio-Henriksson A, Luoma K, Mantere O, Ketokivi M, et al. White matter hyperintensities and cognitive performance in adult patients with bipolar I, bipolar II, and major depressive disorders. *European Psychiatry: the Journal of the Association of European Psychiatrists*. 2014;29(4):226-32.
54. Rej S, Butters MA, Aizenstein HJ, Begley A, Tsay J, Reynolds CF, 3rd, et al. Neuroimaging and neurocognitive abnormalities associated with bipolar disorder in old age. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2014;29(4):421-7.
55. Birner A, Seiler S, Lackner N, Bengesser SA, Queissner R, Fellendorf FT, et al. Cerebral White Matter Lesions and Affective Episodes Correlate in Male Individuals with Bipolar Disorder. *PLoS ONE [Electronic Resource]*. 2015;10(8):e0135313.
56. Devantier TA, Norgaard BL, Poulsen MK, Garde E, Ovrehus KA, Marwan M, et al. White Matter Lesions, Carotid and Coronary Atherosclerosis in Late-Onset Depression and Healthy Controls. *Psychosomatics*. 2016;57(4):369-77.
57. Lotrich FE, Butters MA, Aizenstein H, Marron MM, Reynolds CF, 3rd, Gildengers AG. The relationship between interleukin-1 receptor antagonist and cognitive function in older adults with bipolar disorder. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2014;29(6):635-44.
58. Gildengers AG, Butters MA, Aizenstein HJ, Marron MM, Emanuel J, Anderson SJ, et al. Longer lithium exposure is associated with better white matter integrity in older adults with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*. 2015;17(3):248-56.
59. Rolstad S, Abe C, Olsson E, Eckerstrom C, Landen M. Cognitive reserve lessens the burden of white matter lesions on executive functions in bipolar disorder. *Psychological Medicine*. 2016;46(15):3095-104.
60. Taylor WD, Benjamin S, McQuoid DR, Payne ME, Krishnan RR, MacFall JR, et al. AGTR1 gene variation: association with depression and frontotemporal morphology. *Psychiatry Research*. 2012;202(2):104-9.
61. Serafini G, Pompili M, Innamorati M, Girardi N, Strusi L, Amore M, et al. The impact of periventricular white matter lesions in patients with bipolar disorder type I.[Erratum appears in *CNS Spectr*. 2014 Aug;19(4):355; PMID: 24565513]. *Cns Spectrums*. 2016;21(1):23-34.
62. Yoshida M, Kanzaki T, Mizoi M, Nakamura M, Uemura T, Mimori S, et al. Correlation between brain damage, associated biomarkers, and medication in psychiatric inpatients: A cross-sectional study. *Clinica Chimica Acta*. 2017;464:50-6.
63. Hybels CF, Pieper CF, Payne ME, Steffens DC. Late-life Depression Modifies the Association Between Cerebral White Matter Hyperintensities and Functional Decline Among Older Adults. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2016;24(1):42-9.
64. Disabato BM, Morris C, Hranilovich J, D'Angelo GM, Zhou G, Wu N, et al. Comparison of brain structural variables, neuropsychological factors, and treatment outcome in early-onset versus late-onset late-life depression. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2014;22(10):1039-46.
65. Rolstad S, Abe C, Olsson E, Eckerstrom C, Landen M. Cognitive reserve lessens the burden of white matter lesions on executive functions in bipolar disorder. *Psychological medicine*. 2016;46(15):3095-104.

66. Lin Q, Huang WQ, Tzeng CM. Genetic associations of leukoaraiosis indicate pathophysiological mechanisms in white matter lesions etiology. *Reviews in the neurosciences*. 2015;26(3):343-58.
67. Lin J, Wang D, Lan L, Fan Y. Multiple Factors Involved in the Pathogenesis of White Matter Lesions. *BioMed research international*. 2017;2017:9372050.
68. Malt UF AO, Melle I *Lærebok i psykiatri* Oslo: Gyldendal Norsk Forlag AS; 2012. 1 p.