

Kognitivna oškodovanost pri amiotrofični lateralni sklerozi – nevropsihološka perspektiva

Cognitive impairment in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a neuropsychological perspective

Vita Štukovnik,¹ Janez Zidar,² Grega Repovš³

¹ Služba za nevrorehabilitacijo, Nevrološka klinika, UKC Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

² Inštitut za klinično nevrofiziologijo, Nevrološka klinika, UKC Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

³ Filozofska fakulteta, Aškerčeva 2, 1000 Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

dr. Vita Štukovnik, univ. dipl. psih.;
vita.stukovnik@kclj.si,
tel: 01 522 3209

Ključne besede:

amiotrofična lateralna skleroza, kognitivne funkcije, kognitivna oškodovanost, nevropsihološke raziskave, motorična oškodovanost

Key words:

amyotrophic lateral sclerosis, cognitive functions, cognitive impairment, neuropsychological research, motor impairment

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2013;
82: page 755–66

Prispelo: 13. feb. 2013,
Sprejeto: 7. maj 2013

Izvleček

Tradicionalno velja, da je amiotrofična lateralna skleroza (ALS) izključno bolezen motoričnega sistema možganov. Novejše raziskave kažejo, da strukturne in patološke spremembe pri ALS zajemajo tudi nemotorične predele ter da so nekatere od teh sprememb povezane s kognitivno oškodovanostjo bolnikov. Narava in obseg kognitivnih sprememb pri ALS še vedno nista natančno opredeljena. Obstoječe raziskave se razlikujejo v svojih ugotovitvah tako glede prizadetih kognitivnih funkcij kakor tudi glede pogostosti in obsega kognitivnih sprememb. Poseben problem ocenjevanja kognitivnih funkcij bolnikov z ALS in možen razlog za obstoječe neskladnosti v izsledkih je motorična oškodovanost bolnikov z ALS. Standardni nevropsihološki testi, ki se uporabljajo za ocenjevanje kognicije, namreč pogosto zahtevajo neokrnjene motorične sposobnosti pisanja ali govora, v večini dosedanjih nevropsiholoških raziskav pa motorične oškodovanosti pri ocenjevanju kognicije niso ustrezno nadzorovali. V pričujočem članku opozarjamo na visoko pogostost in raznolikost kognitivnih motenj pri ALS. Povzemamo poglobitve nevropsihološke izsledke in opredeljujemo možnosti in najnovejša priporočila za ugotavljanje tovrstne oškodovanosti pri bolnikih z ALS v kliničnem okolju. Posebna pozornost je pri tem namenjena problemu motorične oškodovanosti pri bolnikih z ALS. V članku opozorimo tudi na večplasten pomen (pre)poznavanja kognitivnih motenj pri tej bolezni ter na še vedno nezadostno seznanjenost bolnikov in svojcev s to problematiko.

Abstract:

Traditionally, ALS has been viewed as a disease of the motor neuron system, characterized by degeneration of both the upper and lower motor neurons, with no compromise to cognitive functions. However, recent studies have shown that structural and pathological changes are not confined to motor areas and that these changes correlate with cognitive dysfunction. Despite these findings, the nature and the extent of cognitive changes in ALS have not yet been clearly defined. Studies differ in their findings with regard to the identification of affected cognitive domains, frequency, and extent of the impairment. The problem of cognitive evaluation in patients with ALS, and a possible reason for disparities between studies, is motor impairment in patients with ALS: many standard neuropsychological tests used for the evaluation of cognitive functions rely on participants' intact motor function, but most previous studies have not appropriately accounted for motor impairment in ALS. In this review we highlight the high prevalence and variability of cognitive change in ALS. Major neuropsychological findings in this field are summarized. We also outline the options and latest recommendations for neuropsychological evaluation of ALS patients' cognitive change in the clinical setting. Special emphasis is given to the problem of motor impairment in ALS. We highlight the multilayer importance of reliable identification of cognitive change in this disease, including implications for clinical work.

1. Uvod

Amiotrofična lateralna skleroza (ALS) je s približno 86 % vseh primerov najpogostejša oblika bolezni motoričnega nevrona.¹ Gre

za hitro napredujočo degenerativno bolezen motoričnega živčnega sistema s starostjo odvisnim nastopom in trajanjem. ALS se

tipično prične žariščno, najpogosteje v spodnjih udih telesa (spinalna oblika bolezni), v 20 % primerov pa je pričetek bulbaren.² Z napredovanjem so v kasnejših fazah bolezni prizadeti vsi telesni segmenti, bolnik postaja vse slabše gibljiv in končno paraliziran. Bolezen se zaradi šibkosti dihalnih mišic običajno v treh do štirih letih po nastopu simptomov konča s smrtjo.³ Najpogosteje prizadene posameznike med šestdesetim ali sedemdesetim letom starosti, zbolijo pa tudi mlajši ljudje.² Čeprav mehanizmov nastanka še ne razumemo dobro, nedavne raziskave podpirajo hipotezo, da je ALS kompleksna genetska bolezen. Približno 5 % bolnikov ima dedno obliko bolezni (familiarna oz. fALS)⁴. Genov, ki povzročajo fALS, je več. Najpogostejši genetski vzrok so mutacije gena C9ORF72.^{5,6} Preostalih 95 % primerov bolezni je sporadičnih (sALS), čeprav so med temi bolniki tudi taki z mutacijami v genih, ki povzročajo ALS. Klinično se fALS ne razlikuje pomembno od sALS.

Tradicionalno velja, da je ALS izključno bolezen motoričnega sistema možganov, ki pri obolelem ne prizadene kognitivnih in emocionalnih funkcij. Novejše raziskave pa kažejo, da strukturne in patološke spremembe pri ALS zajemajo tudi nemotorične predele možganov ter da so nekatere od teh sprememb povezane s kognitivno oškodovanostjo bolnikov. Sprva so kognitivno oškodovanost pri tej bolezni našli le pri tistih redkih bolnikih s frontotemporalno demenco.⁷⁻¹¹ Blažja oškodovanost kognitivnih funkcij, vezanih predvsem na delovanje frontalnih in temporalnih režnjev, pa se danes ugotavlja tudi pri skoraj polovici vseh nedementnih bolnikov z ALS.¹²⁻¹⁸ Frontotemporalni vzorec oškodovanosti kognicije potrjujejo tudi strukturne¹⁹⁻²¹ in funkcijske²²⁻²⁵ slikovne študije ter nevropatološke raziskave.²⁶⁻²⁹ Zaradi naštetega vse bolj prevladuje mnenje, da je ALS multisistemska bolezen. Navedene raziskave kažejo tudi, da je stopnja kognitivne oškodovanosti pri ALS zelo variabilna in se spreminja zvezno, od normalnega funkcioniranja v eni skrajnosti, prek blagih, klinično neprepoznavnih motenj v funkcioniranju frontalnih in temporalnih režnjev, do demence v drugi skrajnosti.

Članek opozarja na veliko pogostost in raznolikost kognitivnih motenj pri ALS ter kritično ovrednoti večplastni pomen njihovega (pre)poznovanja pri tej bolezni. Povzema poglobljene nevropsihološke izsledke in opredeljuje možnosti in najnovejša priporočila za ugotavljanje tovrstne oškodovanosti pri bolnikih z ALS tudi v kliničnem okolju. Pri tem avtorji posebno pozornost namenjamo problemu motorične oškodovanosti pri bolnikih z ALS, ki lahko pomembno interferira z uporabo klasičnih nevropsiholoških diagnostičnih inventarjev in veljavnostjo njihovih izsledkov.

2. ALS z demenco

Povezava med demenco in ALS je bila prepoznana že v prvi polovici dvajsetega stoletja,³⁰ danes pa je splošno sprejeta.^{10,31-34} Za sindrom ALS s pridruženo demenco se v literaturi danes najpogosteje uporablja izraz »ALS z demenco« (ALS-d, ang. »ALS dementia complex«).

Demenca, ki je pri ALS prepoznana najpogosteje, je klinično skoraj identična frontotemporalni demenci (FTD).³⁵ FTD sestoji iz treh različnih kliničnih sindromov, ki vsi nastanejo zaradi žariščne atrofije frontalnih in sprednjih temporalnih možganskih režnjev.³⁶ Najpogosteje opisana oblika pri bolnikih z ALS je frontalna oblika FTD (fvFTD). Sicer pri FTD opredeljujemo še ne-fluentno progresivno afazijo, ki jo označuje motena govorna produkcija s fonološkimi in gramatičnimi napakami ter težavami s priklicem besed in semantično demenco z oškodovanostjo poimenovanja in razumevanja v kontekstu sicer tekoče, gramatično pravilne govorne produkcije.^{37,38} Kognitivne in vedenjske spremembe povezane s fvFTD se razlikujejo glede na najpomembnejše prizadete nevroanatomske poti. Vedenjsko postanejo nekateri bolniki dezinhibirani, odkrenljivi, s socialno neprimernim vedenjem in malo zanimanja za druge. Nevropatološke spremembe so pri njih omejene predvsem na orbitofrontalna medialna in sprednja temporalna področja. Drugi bolniki z oškodovanostjo širšega frontotemporalnega področja (vključno z dolzolateralno prefrontalno skorjo), pa lahko, nasprotno,

postanejo apatični, inertni, mentalno rigidi, perseverativni, s pomanjkanjem volje in upadom mentalnega napora. Tretja skupina so bolniki s stereotipnim, ritualističnim vedenjem, ki je povezano z obširnimi spremembami v striatumu. Najpogosteje prepoznana oblika kognitivne oškodovanosti pri ALS je frontalni disksekutivni sindrom, ki se najbolj nanaša na drugo prej opredeljeno skupino.

Nevropsihološke raziskave kažejo, da se bolniki z ALS-d ne razlikujejo od bolnikov s FTD. Najpogosteje so oškodovani na nevropsiholoških testih, ki jih povezujemo z delovanjem frontalnih možganskih režnjev,^{32,33,39-44} medtem ko spomin ni ali pa je zelo malo prizadet (Tabela 1). Z uporabo jezikovnih testov lahko pri bolnikih z ALS-d ugotovimo tudi disfazijo.

Mnogi navajajo tudi pomembne vedenjske spremembe, ki so skladne s klasično FTD.⁴⁵⁻⁴⁷ Vključujejo lahko evforijo, indiferentnost in osebnostne spremembe.^{9,14,48} Diagnostični pristop, ki temelji zgolj na pregledu kognitivnih funkcij, lahko zato spregleda bolnike z zgodnjo ali blago ALS-d, pri katerih se te vedenjske spremembe pojavijo v kontekstu neokrnjene kognicije.

Sindrom ALS-d označuje 3–5 % vseh obolelih z ALS,^{7-11,49-51} in sicer tako bolnike s sALS kot tiste s fALS.⁵² Znaki demence se časovno lahko pojavijo za znaki ALS, sočasno z njimi ali pa kot prvi bolezenski znak,⁵² kar se ugotavlja najpogosteje. Čas med pojavom kognitivnih in telesnih simptomov lahko traja od nekaj mesecev do sedem let, s povprečjem dveh let.^{9,16,48,52,53-55} Nekateri avtorji,^{14,52,56} vendar ne vsi,^{57,58} ugotavljajo, da je ALS-d pogosteje povezana z bulbarnim

Tabela 1: Pregled nevropsiholoških raziskav pri ALS-d.

Leto	Prvi avtor	Nevropsihološki testi, ki so pokazali oškodovano funkcijo	Nevropsihološki testi, ki so pokazali normalno funkcijo
1990	Neary ⁴²	Letter and category verbal fluency, BNT, WCST, WAIS, Interpretation of proverbs, Paired associate learning, Weigl's block task	Money road map, Koh's block figures, Warrington memory test, Delayed verbal recall
1992	Peavy ⁴⁴	Letter verbal fluency, BNT, WAIS, Stroop, Mattis dementia rating scale, Go-no-go	Weschler memory scale, Parietal lobe battery, JLO, Cancellation test
1999	Gentileschi ⁴⁵	Category verbal fluency, BNT, Stroop, Milan overall dementia Assessment, MMSE, Weigl's sorting Test, Verbal judgements, Silly sentences, Verbal forward span, Paired word learning, Corsi's supra-Span spatial learning, Autobiographical memory questionnaire, Semantic questionnaire, Token test, Digit Cancellation	Raven's coloured progressive Matrices, Arithmetic judgements, Corsi's forward Spatial span, Long story recall, Associative matching task, Overlapping figures test, Street's completion test, JLO, Elithorn's perceptual maze test, Dual task
1999	Vercelletto ⁴⁶	MMSE, Letter and category verbal fluency, WCST, Stroop, Aphasia Test	Weschler memory scale, Rey Words
2002	Morretti R ⁴⁷	MMSE, Letter verbal fluency, WCST, Stroop, NPI, PASAT, Interpretation of proverbs, Bilingual aphasia test	Raven's standard progressive matrices, Similarities subtest of WAIS-R, Digit span, Story retrieval, Past events retrieval, JLO, Koh's block

BNT: Boston naming test; JLO: Judgement of line orientation; MMSE: Mini mental state examination; NPI: Neuropsychiatric inventory; PASAT: Paced auditory serial addition task; WAIS: Weschsler adult intelligence scale, WCST: Wisconsin card sorting task.

*Imena vseh testov so navedena v izvirniku, ker v Sloveniji za več izmed njih nimamo na voljo standardiziranih slovenskih različic.

kot spinalnim nastopom bolezni. Preživetje je pri ALS-d krajše kot pri klasični obliki bolezni.^{59,60} Tudi v primerjavi z bolniki s FTD imajo bolniki z ALS-d slabšo napoved izida bolezni.⁶¹

Pri bolnikih z ALS in demenco, ki se primarno kaže z motnjami spomina (kot npr. pri Alzheimerjevi bolezni), skrajšanja preživetja niso našli.^{57,62}

3. Vzorec kognitivne oškodovanosti pri ALS

Nevropsihološke raziskave v zadnjih 15 letih odkrivajo blage in specifične kognitivne spremembe tudi pri nedementnih bolnikih z ALS. Najpogosteje se oškodovanost prepoznava na področju izvršilnih funkcij^{12,13,16,18,25} ter v manjši meri na spominskem¹⁷ in jezikovnem področju.^{14,15,18} Blaga kognitivna oškodovanost je pri bolnikih z ALS veliko pogostejša kot slika ALS-d, saj je značilna za 50 % vseh bolnikov z ALS.^{16,58,6} Raziskave kažejo, da pri bolnikih s kognitivno oškodovanostjo, ki ne dosega stopnje demence, vzorec frontotemporalne disfunkcije prav tako sovпада s skrajšanim preživetjem. Bolniki z ALS z diseksekutivno simptomatiko imajo krajše preživetje kot tisti z oškodovanostjo jezikovnih ali vidno-prostorskih funkcij, pri katerih se ugotavlja enako preživetje kot pri kognitivno brezhibnih bolnikih.^{64,65}

Izvršilne funkcije

Izvršilne funkcije tradicionalno obravnavamo kot mentalne procese višjega reda, ki nadzorujejo in organizirajo druge kognitivne procese.⁶⁶ Predstavljajo heterogeni skupek funkcij, ki omogočajo reševanje problemov, odziv na novosti in so ključne v uravnavanju vedenja, inhibiciji odzivov, motivaciji ter nekaterih prvinah spominskega delovanja.⁶⁶

Med izvršilnimi funkcijami je pri bolnikih z ALS najpogosteje prizadeta fluentnost,^{12,13,16,18,25} ki je mera generativnosti, strategij priklica ter kratkoročnega spomina.¹² Raziskave v največji meri poročajo o besedni fluentnosti ter kažejo, da sta pri bolnikih z ALS oškodovani ortografska be-

sedna fluentnost, ki jo preverjamo z nalogami tvorjenja besed na izbrano črko pod določenimi pogoji in s časovno omejitvijo^{12,13,17,18,24,58,67-72} in semantična besedna fluentnost, ki jo ocenjujemo kot sposobnost tvorjenja besed v določeni semantični kategoriji.^{12,63} Potrebno je omeniti, da nekatere raziskave oškodovanosti semantične fluentnosti niso potrdile.⁷³ Zmanjšano učinkovitost besedne fluentnosti pri bolnikih z ALS se na podlagi slikovnih preiskav povezuje predvsem s slabšo razvitostjo lokaliziranih predelov leve hemisfere, zlasti dorzolateralne prefrontalne skorje (DLPFC).²² Čeprav se deficiti v besedni fluentnosti najpogosteje prepoznajo v povezavi z izvršilno disfunkcijo, lahko pri bolnikih ALS k znižani fluentnosti prispeva tudi dejanska jezikovna oškodovanost.⁶⁸

Poleg oškodovanosti besedne fluentnosti se zasledijo tudi spremembe v učinkovitosti nebesedne fluentnosti, na primer na testih tvorjenja nesmiselnih vzorcev.⁷⁴ Ludolph²⁵ tako poroča o pogostih perseverativnih napakah pri bolnikih z ALS, ki velikokrat kršijo tudi pravila reševanja naloge. Podobno neupoštevanje pravil reševanja ugotavlja tudi Abrahamsova,⁶³ ki pa v nasprotju z Ludolphom ne poroča o perseverativnih napakah.

Številne, čeprav ne vse,¹³ raziskave pri bolnikih z ALS poročajo tudi o pomembno oškodovani sposobnosti izmenjavanja nizov (*angl.* set shifting).^{69,75-78} Pri tem gre za sposobnosti konceptualizacije abstraktnih kategorij ter izmenjave kognitivnih nizov glede na nagrado in kazen.⁷⁸ To sposobnost so pri zdravih posameznikih povezali z delovanjem temporalnih in asociacijskih vidnih predelov, malih možganov ter zlasti polja DLPFC.⁷⁸

Poleg raziskav fluentnosti, ki vsaj delno temelji na sposobnosti začenjanja naloge, zasledimo tudi raziskave sprememb v sposobnosti kognitivne inhibicije, najpogosteje s poskusnim vzorcem t. i. Stroopovega učinka.⁷⁹ Izsledki teh raziskav niso konsistentni, saj nekatere poročajo o zmanjšani učinkovitosti,^{69,80} ki naj bi predstavljala znak slabše integritete prefrontalne možganske skorje,⁸¹ medtem ko druge razlik niso našle.^{24,25,76}

Pozornost

Nevropsihološke raziskave pri bolnikih z ALS kažejo tudi na zmanjšano učinkovitost pozornosti. Motnje pozornostnega sistema so tukaj pogosto vezane na frontalne režnje.^{58,82} Ocena pozornosti pri teh bolnikih je pomembna, saj ima lahko dezinhbiran tip bolnikov skoraj normalne rezultate na tradicionalnih testih izvršilnih funkcij, vendar kaže pomembno oškodovan odziv na testih selektivne pozornosti.⁸³ Ugotovitve o motenem sistemu pozornosti pri bolnikih z ALS se nanašajo tudi na vzdrževano pozornost.^{58,69,70} Chari pa je opozoril, da do težav s pozornostjo pride šele v pogojih večje kognitivne obremenjenosti.⁸²

Spomin

Dokazi za oškodovano spominsko delovanje pri bolnikih z ALS so v primerjavi z ugotovitvami sprememb v izvršilnem sistemu manj zanesljivi. Pri preverjanju besednega spomina z nalogami takojšnjega priklica gradiva so nekateri ugotovili normalno delovanje bolnikov z ALS,^{18,25,70,84} drugi pa so pri njih ugotovili pomembne motnje.^{58,73,80} Podobne neskladnosti med raziskavami so tudi na področju prepoznave besed. Nekateri jih niso ugotovili,^{58,69,72,73} drugi pa.^{18,24,68,80} V enem od novejših poročil so opozorili tudi na oteženo prepoznavanje besed z emocionalnim pomenom.⁸⁵ Skladnost ugotovitev je večja v raziskavah odloženega besednega priklica. Poročila o raziskavah pri bolnikih z ALS, z izjemo Hanagasijeve in sodelavcev,⁸⁰ poročajo o normalnem odloženem besednem priklicu.^{70,71,73,84} Velja tudi, da sposobnost asociativnega učenja pri bolnikih z ALS ni motena.^{13,24,67,68}

Tudi rezultati nevropsiholoških raziskav nebesednega spomina niso enotni. Nekatere raziskave ugotavljajo oškodovan priklic informacij tako po krajšem^{24,70} kot tudi daljšem časovnem intervalu,^{75,86} druge pa o teh težavah ne poročajo.^{25,63,76}

Neary je že v enem od prvih preglednih člankov s področja kognicije pri ALS postavil hipotezo,⁸³ da je slaba učinkovitost pri spominskih nalogah verjetneje posledica neuspešnega kodiranja informacij kot pa težav s priklicem. Slednje podpira predpo-

stavko, da so spominske motnje pri ALS predvsem odraz motnje izvršilnih procesov. Kasnejše raziskave, v katerih so podrobneje preučevali procese, odgovorne za spominske spremembe pri bolnikih z ALS,^{17,85,87} so to domnevo potrdile.

Jezikovne funkcije

O oškodovanih jezikovnih funkcijah poročajo tudi pri nedementnih bolnikih z ALS. Pri teh je opisana tako nefluentna afazija,⁸⁸ kot tudi oškodovanost razumevanja glagolov ob ohranjenem razumevanju samostalnikov in pridevnikov.⁸⁹ Najpogosteje imajo bolniki težave pri konfrontacijskem poimenovanju,^{15,17,58,68,80,84} pri katerem so poleg nezmožnosti poimenovanja ugotovili tudi parafrazije,¹⁸ skrajšano dolžino fraze⁵¹ ter primanjkljaje v konstruiranju fraze.⁷⁰ Jezikovne spremembe pri bolnikih z ALS brez demence so opisali šele nedavno. V opisih največkrat poudarjajo, da gre pri tem najverjetneje za povezavo z izvršilno oškodovanostjo in ne s sindromom disfazije. Nekateri pa jezikovnih sprememb sploh niso našli.^{12,24,25,72}

Vidno-prostorske funkcije

Vidno-prostorske funkcije se nanašajo na heterogeno skupino procesov, ki vključujejo pozornost, zaznavo ter prepoznavo objektov in zmožnost prostorske konstrukcije. Raziskave kažejo, da so vidno-prostorske funkcije pri večini bolnikov z ALS dobro ohranjene.^{24,58,72,80} Strong s sodelavci pa pri teh bolnikih ugotavlja nekaj vidno-zaznavnih primanjkljajev.¹⁸ Bolniki z ALS in FTD imajo pogosto težave z navigacijo v lastnem domačem okolju, lokacijo objektov ter identifikacijo lastnega doma na zemljevidu.⁹⁰

Socialna kognicija in emocionalno procesiranje

Socialna kognicija, ki je ključna za normalne medčloveške odnose, je v sklopu FTD pogosto prizadeta. Lough s sodelavci⁹¹ je pokazal, da imajo bolniki s fvFTD oškodovano prepoznavo vseh emocij, še zlasti jeze in gnusa, kar lahko delno razloži težave teh bolnikov pri prepoznavi socialnih kršitev.

Svojci teh bolnikov pa prepoznavajo pri njih tudi moteno empatijo. Izsledki torej kažejo, da je socialno sklepanje pri fvFTD moteno v več vidikih. Nedavne raziskave so proučevale verjetnost oškodovane socialne kognicije tudi pri bolnikih z ALS. Lule s sodelavci⁹² je bolnikom s sALS predstavila 52 slik z emocionalno vsebino, ob čemer so raziskovalci beležili njihova subjektivna poročila prijetnosti in vzbujenosti ter obenem s funkcijskim magnetorezonančnim slikanjem (fMRI) spremljali možganski odziv na emocionalno vsebino. Avtorji ugotavljajo, da kažejo bolniki z ALS v primerjavi z zdravimi preiskovanci zmanjšan odziv v anteriorni insuli in ekstrastriatnih vidnih področjih in povzemajo, da se z boleznijo zmanjša čustveni odziv na nevronske in vedenjske ravni delovanja.

Vedenjske spremembe

Danes so vedenjske spremembe prepoznane kot pogosta značilnost ALS. Ocenjevalne lestvice, kot so Neuropsychiatric Inventory (NPI), Frontal Behavior Inventory (FBI) in Frontal System Behavior Scale (FSBS), so pokazale, da je do 63 % bolnikov z ALS apatičnih, razdražljivih, nefleksibilnih, nemirnih in dezinhbiranih.^{52,93,94} Apatija in težave s socialno presojo so bile pogostejše prepoznane pri bolnikih z bulbarnim kot spinalnim nastopom bolezni.⁹⁴ Pomembno je, da apatijo, ki je eden najpogostejših vedenjskih simptomov,⁹³ s pomočjo natančne zdravstvene anamneze in uporabe validiranih ocenjevalnih lestvic ustrezno ločimo od depresije, utrudljivosti in respiracijske disfunkcije.

4. Klinične spremenljivke in kognitivna oškodovanost pri ALS

O kognitivnih spremembah, tako demenci kot blagi kognitivni oškodovanosti, poročajo raziskave zlasti pri bolnikih, pri katerih se je bolezen začela z bulbarnimi simptomi.^{16,95} Kognitivna oškodovanost naj bi bila prav tako večja pri bolnikih v napredovalnih fazah bolezni,^{18,55,84,96} čeprav vse raziskave tega ne potrjujejo.^{12,67,97} Upad kognitivnih sposobnosti naj bi bil v primerjavi

s slabšanjem mišične moči pri nedementnih bolnikih z ALS počasen proces.⁹⁷

5. Ocenjevanje kognitivnih funkcij pri bolnikih z ALS

Obširni nevropsihološki pregledi pri bolnikih z ALS zaradi narave bolezni in s tem povezane utrudljivosti bolnikov pogosto niso mogoči ali so oteženi. Konsenza glede merjenja kognitivne oškodovanosti pri ALS danes še nimamo,⁹⁸ je pa trenutno na tem področju aktivnih več zdravstvenih organizacij v tujini (Northeast ALS Consortium, NIH). Nekateri raziskovalci so v zadnjem času za ugotavljanje kognitivnih in vedenjskih sprememb pri ALS razvili krajše presejalne pripomočke. ALS Cognitive Behavioral Screen⁹⁹ npr. vključuje 15 postavk dolge vprašalnik za svojce o vedenjskih spremembah bolnikov z ALS, ter osem postavk dolgo oceno bolnikovih kognitivnih funkcij. Pripomoček je bil v tujini nedavno validiran. V slovenskem okolju standardiziranih presejalnih pripomočkov za oceno kognitivne disfunkcije pri ALS še nimamo, kar bo ena pomembnejših nalog na tem področju za prihodnost. Pomembno pa se je zavedati, da lahko s takšnimi presejalnimi postopki le ugotovimo kognitivni upad, za natančnejšo opredelitev vrste in stopnje pa je običajno potreben celosten nevropsihološki pregled z uporabo specifičnih nevropsiholoških preizkusov. Posebna previdnost je potrebna pri uporabi »klasičnih« presejalnih postopkov (npr. Kratki preizkus spoznavnih sposobnosti¹⁰⁰), ki niso bili razviti za prepoznavanje frontotemporalne demence in izvršilnih motenj. Zaradi slabe občutljivosti za prepoznavanje kognitivnega upada, ki je značilen za bolnike z ALS, lahko uporaba takšnih presejalnih testov vodi v lažno negativne rezultate.¹⁰¹

Pregled raziskav pokaže, da se pri nevropsihološkem ocenjevanju kognitivnega upada pri ALS v ta namen večinoma uporabljajo »klasični«, standardizirani nevropsihološki preizkusi. Pomembna težava pri klasičnem nevropsihološkem ocenjevanju bolnikov z ALS pa je njihova mišična šibkost, ki prizadene bulbarne in/ali spinalne mišice. Ker najpogosteje uporabljani

preizkusi kognicije v raziskavah ALS (npr. Stroopov barvno besedni test, Test besedne fluentnosti, Test kompleksnega mentalnega sledenja) večinoma temeljijo na neokrnjenih motoričnih sposobnostih preiskovancev, je učinkovitost ocenjevanja in zanesljivost izsledkov zmanjšana. Na težave ocenjevanja jezikovnih funkcij pri bolnikih z ALS z motnjami govora so sicer opozorili že pred dobrim desetletjem,¹¹ čeprav jih v svojih raziskavah ustrezno obravnavajo le redki. Večina se problemu motorične oškodovanosti skuša izogniti tako, da izberejo le bolnike brez težje dizartrije ali mišične šibkosti v zgornjih udih.^{12,18,24,25,63,67,70,80,102,103,104,105} Tak izbor pa je pristranski in lahko vpliva na izsledke raziskave. Le redki pa so problem skušali rešiti z izbiro nevropsiholoških testov, na katere zmanjšana gibalna sposobnost ne vpliva.^{51,68,844,104} Abrahamsova je prva za ocenjevanje besedne fluentnosti uporabila indeks, ki upošteva tudi motorično hitrost,^{12,67,68} drugi pa ga uporabljajo le izjemoma.^{106,107}

Na Inštitutu za klinično nevrofiziologijo (Univerzitetni klinični center Ljubljana) smo v nedavni raziskavi¹⁰⁸ z uporabo posebej prilagojenih in od motorične funkcije neodvisnih preizkusov pokazali, da je pri ocenjevanju kognitivnih funkcij pri ALS s standardnimi nevropsihološkimi preizkusi zaradi možnega motečega vpliva nujno ustrezno nadzorovati motorično oškodovanost bolnikov. Ob ustrezni prilagoditvi teh preizkusov pa je bil najbolj občutljiv za identifikiranje bolnikov s kognitivno oškodovanostjo preizkus leksikalne besedne fluentnosti. Rezultati potrjujejo predhodne izsledke, ki konsistentno potrjujejo občutljivost testa leksikalne besedne fluentnosti pri prepoznavanju kognitivnih motenj pri bolnikih z ALS.^{2,13,17,18,24,58,67-72}

V isti raziskavi smo z uporabo ekološko veljavnega oz. naturalističnega preizkusa izvršilnih funkcij pokazali tudi, da imajo bolniki z ALS pomembne kognitivne motnje, ki lahko interferirajo z učinkovitim izvrševanjem njihovih vsakodnevnih dejavnosti, npr. z oblikovanjem in sledenjem kompleksnejši shemi jemanja zdravil. Glede na obstoječo literaturo gre za prvo nevropsihološko opredelitev možne oškodovano-

sti vsakodnevnega delovanja pri bolnikih z ALS, saj so bili za oceno kognitivnega upada v dosedanjih raziskavah v uporabi predvsem preizkusi, vezani na strogo laboratorijsko okolje. Ti pa imajo nizko veljavnost za napovedovanje kognitivnih izidov v dejanskem življenju. Izsledki raziskave kažejo, da je ekološko veljavni preizkus Test razvrščanja zdravil – MST¹⁰⁹ potencialno pomembno orodje v diagnosticiranju kognitivnih motenj pri bolnikih z ALS, še posebej tistih, ki lahko opozarjajo na okrnjeno zmožnost izvršilnega delovanja bolnikov v vsakodnevnem življenju.

Če povzamemo, osnovna opredelitev kognitivnega upada pri ALS je mogoča z novjšimi presejalnimi postopki, razvitimi posebej v ta namen (standardizacija v Sloveniji bo še potrebna), natančnejša opredelitev vrste in stopnje pa običajno zahteva nevropsihološki pregled. Pri tem je nujno treba ustrezno nadzorovati motorično oškodovanost preiskovancev. Kot najbolj občutljivejši kratki preizkus za zaznavanje kognitivne (izvršilne) oškodovanosti se je doslej izkazal preizkus leksikalne besedne fluentnosti. Najnovejše raziskave pa opozarjajo tudi na pomen uporabe ekološko veljavnih preizkusov kognitivnih funkcij pri tej bolezni.

6. Pomen ugotavljanja kognitivne oškodovanosti pri ALS

Natančnejša opredelitev kognitivnih sprememb pri bolnikih z ALS pomembno prispeva k spoznavanju narave bolezni in osvetljuje mehanizme njene patogeneze. Hkrati pa ima lahko ugotovljena oškodovanost tudi pomemben praktičen pomen v obravnavi bolnikov pa tudi njihovih svojcev. Eno ključnih področij, kjer je vedenje o kognitivni ohranjenosti bolnikov bistveno, je načrtovanje zdravljenja in nege bolnikov. Diagnoza ALS je travmatična izkušnja tako za obolelega kot tudi za njegove bližnje. Soočanje z napredovanjem bolezni, ki neprestano prinaša nove telesne, duševne in socialne izgube, pogosto zahteva od obolelega pomembne odločitve in izbire. Te vključujejo na primer odločitve za postopke lajša-

nja dihanih težav z neinvazivnim umetnim predihavanjem,¹¹⁰ uporabo komunikacijskih pripomočkov ob oškodovanih govornih sposobnostih in vstavitve endoskopske perkutane gastrostome za prehranjevanje ob oteženem požiranju¹¹¹ – ali pa odločitev, da bolezen napreduje brez navedenih posegov. Za sprejemanje tako težkih z življenjem povezanih odločitev pa je ohranjena kognicija bistvenega pomena.¹⁰¹

Raziskave kažejo, da so bolniki z ALS-d veliko manj dovzetni za klinične ukrepe za izboljšanje kakovosti življenja, vključno z neinvazivnim umetnim predihavanjem,⁵⁹ vstavitvijo perkutane gastrostome⁹⁹ ter delovno in fizikalno terapijo. Ker lahko te paliativne metode zdravljenja bistveno izboljšajo kakovost življenja bolnikov z ALS,¹¹² podaljšujejo pa tudi samo preživetje obolelih,^{113,114} je ustrezna prepoznava in obravnavna kognitivnega upada ključnega pomena. Kognitivna oškodovanost pri tem nima pomembnih posledic le za življenje bolnika, temveč tudi za njegove svojce. Nedavna raziskava je pokazala, da je breme nege in oskrbovanja bolnikov s kognitivno oškodovanostjo večje kot pri kognitivno ohranjenih bolnikih.¹⁰¹ Ker večino bolnikov negujejo doma, številne do smrti,¹¹⁵ je vedenje o obstoju in naravi kognitivne oškodovanosti pomembno tako za soočanje s tem kot tudi za ustrezno prilagoditev skrbi za bolnike.

Zaključek

Čeprav so ALS tradicionalno pojmovali kot bolezen motoričnega sistema možganov, novejša raziskava kažejo, da gre za multisistemsko motnjo, ki pomembno prizadene tudi kognitivne funkcije obolelih. V nekaj odstotkih je ALS povezana z razvojem frontotemporalne demence, pri bistveno večjem

deležu bolnikov pa lahko zaznamo blago kognitivno oškodovanost brez demence, najpogosteje izvršilnih funkcij. Raziskave še vedno niso enotne glede narave in obsega kognitivnih sprememb pri ALS. V tem pregledu ugotavljamo, da so lahko eden možnih razlogov za to uporabljene diagnostični preizkusi. Večina raziskav za oceno kognicije pri ALS uporablja namreč klasične nevropsihološke preizkuse, ki zahtevajo neokrnjene motorične zmožnosti preiskovancev, te pa so pri ALS prizadete že zgodaj v poteku bolezni. Potrebo po nadzoru motorike pri pregledu kognitivnih funkcij smo avtorji članka potrdili tudi v nedavni raziskavi z neposredno primerjavo izidov uporabe za motoriko prilagojenih oz. neprilagojenih preizkusov. Prihodnje delo na področju oblikovanja diagnostičnega inventarja za kognitivno oškodovanost pri ALS mora torej temeljiti ne le na izbiri in/ali oblikovanju občutljivih preizkusov, temveč morajo biti le-ti tudi takšni, da bodo z upoštevanjem motorične oškodovanosti preiskovancev najbolj zvesto odražali objektivno kognitivno oškodovanost. Več pozornosti pa bo potrebno nameniti tudi ustreznemu seznanjanju bolnikov o možnih kognitivnih spremembah. Kljub danes splošno sprejemu dejstvu o kognitivnih primanjkljajih pri ALS večina bolnikov in svojcev s tem vidikom bolezni še vedno ni ustrezno seznanjena. Nedavne raziskave namreč kažejo, da zdravniki pogosteje ustrezno seznanijo bolnika s telesnimi simptomi bolezni (npr. težave s hojo, mišična šibkost) kot z možnostjo nastopa kognitivnih sprememb in drugih psiholoških simptomov.¹¹⁶ Bolniki in svojci imajo manj informacij o psihološki vidiki bolezni, čeprav v veliki večini poročajo, da bi si informacijo o možnosti kognitivnega upada ali demence pri tej bolezni želeli.¹¹⁶

Literatura

1. Norris F, Shepherd R, Denys EUK, Mukai E, Elias L, Holden D, et al. Onset, natural history and outcome in idiopathic adult motor neuron disease. *J Neurol Sci* 1993; 118: 48–55.
2. McDermott CJ, Shaw PJ. Diagnosis and management of motor neuron disease. *BMJ* 2008; 336: 658–62.
3. Turner MR, Parton MJ, Shaw CE, Leigh PN, Al Chalabi A. Prolonged survival of motor neuron disease: a descriptive study of the King's database 1990–2002. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 995–7.
4. Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, Chio A, Mitchell D, Swingler RJ, et al.; EURALS. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 385–90.
5. DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, Boxer AL, Baker M, Rutherford NJ, et al. Expan-

- ded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron* 2011; 72: 245–56.
6. Renton AE, Majounie E, Waite A, Simon-Sanchez J, Rollinson S, Gibbs JR, et al. A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron* 2011; 72: 257–68.
 7. Brownell B, Oppenheimer DR, Hughes JT. The central nervous system in motor neurone disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1970; 33: 338–57.
 8. Eisen A, Krieger C. Pathogenic mechanisms in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1993; 20: 286–96.
 9. Hudson AJ. Amyotrophic lateral sclerosis and its association with dementia, parkinsonism and other neurological disorders: a review. *Brain* 1981; 104: 217–47.
 10. Mitsuyama Y. Presenile dementia with motor neuron disease in Japan: clinico-pathological review of 26 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 953–9.
 11. Strong MJ, Grace GM, Orange JB, Leeper HA. Cognition, language, and speech in amyotrophic lateral sclerosis: a review. *J Clin Exp Neuropsychol* 1996; 18(2): 291–303.
 12. Abrahams S, Leigh PN, Harvey A, Vythelingum GN, Grise D, Goldstein LH. Verbal fluency and executive dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Neuropsychologia* 2000; 38: 734–47.
 13. Abrahams S, Leigh PN, Goldstein LH. Cognitive change in ALS: a prospective study. *Neurology* 2005; 64: 1222–6.
 14. Bak TH, Hodges JR. The effects of motor neuron disease on language: further evidence. *Brain Lang* 2004; 89: 354–61.
 15. Cobble M. Language impairment in motor neuron disease. *J Neurol Sci* 1998; 160 Suppl 1: S47–52.
 16. Lomen-Hoerth C, Murphy J, Langmore S, Kramer JH, Olney RK, Miller B. Are amyotrophic lateral sclerosis patients cognitively normal? *Neurology* 2003; 60: 1094–7.
 17. Mantovan MC, Baggio L, Dalla Barba G, Smith P, Pegoraro E, Soraru G, et al. Memory deficits and retrieval processes in ALS. *Eur J Neurol* 2003; 10: 221–7.
 18. Strong MJ, Grace GM, Orange JB, Leeper HA, Menon RS, Aere C. A prospective study of cognitive impairment in ALS. *Neurology* 1999; 53: 1665–70.
 19. Andreadou E, Sgouropoulos P, Varelas P, Gouliamos A, Papageorgiou C. Subcortical frontal lesions on MRI in patients with motor neurone disease. *Neuroradiology* 1998; 40: 298–302.
 20. Kato S, Hayashi H, Yagishita A. Involvement of the frontotemporal lobe and limbic system in amyotrophic lateral sclerosis: as assessed by serial computed tomography and magnetic resonance imaging. *J Neurol Sci* 1993; 116: 52–8.
 21. Kiernan JA, Hudson AJ. Frontal lobe atrophy in motor neuron diseases. *Brain* 1994; 117: 747–57.
 22. Abrahams S, Goldstein LH, Kew JJM, Brooks DJ, Lloyd CM, Frith CD, et al. Frontal lobe dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. A PET study. *Brain* 1996; 119: 2105–20.
 23. Abrahams S, Leigh PN, Kew JJ, Goldstein LH, Lloyd CM, Brooks DJ. A positron emission tomography study of frontal lobe function (verbal fluency) in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 1995; 129 Suppl: 44–6.
 24. Kew JJ, Goldstein LH, Leigh PN, Abrahams S, Cosgrave N, Passingham RE, et al. The relationship between abnormalities of cognitive function and cerebral activation in amyotrophic lateral sclerosis. A neuropsychological and positron emission tomography study. *Brain* 1993; 116: 1399–423.
 25. Ludolph AC, Langen KJ, Regard M, Herzog H, Kemper B, Kuwert T, et al. Frontal lobe function in amyotrophic lateral sclerosis: a neuropsychological and positron emission tomography study. *Acta Neurol Scand* 1992; 85: 81–9.
 26. Kato S, Masaya O, Hayashi H, Kawata A, Shimizu T. Participation of the limbic system and its associated areas in the dementia of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 1994; 126: 62–9.
 27. Okamoto K. Temporal lobe pathology in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathology* 1998; 18: 222–7.
 28. Wightman G, Anderson VER, Martin J, Swash M, Anderton BH, Neary D, et al. Hippocampal and neocortical ubiquitin-immunoreactive inclusions in amyotrophic lateral sclerosis with dementia. *Neurosci Lett* 1992; 139: 269–74.
 29. Wilson CM, Grace GM, Munoz DG, He BP, Strong MJ. Cognitive impairment in sporadic ALS: a pathologic continuum underlying a multisystem disorder. *Neurology* 2001; 57: 651–7.
 30. Meyer A. Über eine der amyotrophischen Lateralsklerose nahestehende Erkrankung mit psychischen Störungen. *Zeitschrift für die Gesamte Neurologie und Psychiatrie* 1929; 121:107–28.
 31. Clark AW, White CL 3rd, Manz HJ, Parhad IM, Curry B, Whitehouse PJ, et al. Primary degenerative dementia without Alzheimer pathology. *Can J Neurol Sci* 1986; 13(4 Suppl): 462–70.
 32. Mitsuyama Y, Takamiya S. Presenile dementia with motor neuron disease in Japan. A new entity? *Arch Neurol* 1979; 36: 592–3.
 33. Morita K, Kaiya H, Ikeda T, Namba M. Presenile dementia combined with amyotrophy: a review of 34 Japanese cases. *Arch Gerontol Geriatr* 1987; 6: 263–77.
 34. Salazar AM, Masters CL, Gajdusek DC, Gibbs CJ Jr. Syndromes of amyotrophic lateral sclerosis and dementia: relation to transmissible Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 1983; 14: 17–26.
 35. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 51: 1546–54.
 36. Weder ND, Aziz R, Wilkins K, Tampi RR. Frontotemporal dementias: a review. *Ann Gen Psychiatry* 2007; 6:15.
 37. McKhann GM, Albert MS, Grossman M, Miller B, Dickson D, Trojanowski JQ; Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease. Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia: report of the Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease. *Arch Neurol* 2001; 58: 1803–9.
 38. Hodges JR, Davies RR, Xuereb JH, Casey B, Broe M, Bak T, et al. Clinicopathological correlates in frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 2004; 56: 399–406.

39. Allen IV, Dermott E, Connolly JH, Hurwitz LJ. A study of a patient with the amyotrophic form of Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 1971; 94: 715-24.
40. Cavalleri F, De Renzi E. Amyotrophic lateral sclerosis with dementia. *Acta Neurol Scand* 1994; 89: 391-4.
41. Dickson DW, Horoupian DS, Thal LJ, Davies P, Walkley S, Terry RD. Klüver-Bucy syndrome and amyotrophic lateral sclerosis: a case report with biochemistry, morphometrics, and Golgi study. *Neurology* 1986; 36: 1323-9.
42. Neary D, Snowden JS, Mann DM, Northen B, Goulding PJ, Macdermott N. Frontal lobe dementia and motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 23-32.
43. Sherratt RM, Gibberd FB. Motor neurone disease and dementia: probably Creutzfeldt-Jakob disease. *Proc R Soc Med* 1974; 67: 1063-4.
44. Peavy GM, Herzog AG, Rubin NP, Mesulam MM. Neuropsychological aspects of dementia of motor neuron disease: a report of two cases. *Neurology* 1992; 42: 1004-8.
45. Gentileschi V, Muggia S, Poloni M, Spinnler H. Fronto-temporal dementia and motor neuron disease: a neuropsychological study. *Acta Neurol Scand* 1999; 100: 341-9.
46. Vercelletto M, Ronin M, Huvet M, Magne C, Feve JR. Frontal type dementia preceding amyotrophic lateral sclerosis: a neuropsychological and SPECT study of five clinical cases. *Eur J Neurol* 1999; 6: 295-9.
47. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Carraro N, Cazzato G, Bava A. Complex cognitive disruption in motor neuron disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002; 14: 141-50.
48. Mitsuyama Y. »Presenile dementia with motor neuron disease«. *Dementia* 1993; 4: 137-42.
49. Kew JJM, Leigh PN. Dementia with motor neuron disease. In Rosser M, ed. *Balleire's clinical neurology: unusual dementias*, vol. 1. London: Bailliere Tindal; 1992. p 611-26.
50. Neary D, Snowden JS. Frontal lobe dementia: nosology, neuropsychology and neuropathology. *Brain Cogn* 1996; 31: 176-87.
51. Ringholz GM, Appel SH, Bradshaw M, Cooke NA, Mosnik DM, Schulz PE. Prevalence and patterns of cognitive impairment in sporadic ALS. *Neurology* 2005; 65: 586-90.
52. Lomen-Hoerth C. Characterization of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 17: 337-41.
53. Yoshida M. "Amyotrophic lateral sclerosis with dementia: the clinicopathological spectrum". *Neuropathology* 2004; 24: 87-102.
54. Portet F, Cadilhac C, Touchon J, Camu W. Cognitive impairment in motor neuron disease with bulbar onset. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2001; 2: 23-9.
55. Rakowicz WP, Hodges JR. Dementia and aphasia in motor neuron disease: an underrecognised association? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 881-9.
56. Lillo P, Garcin B, Hornberger M, Bak TH, Hodges JR. Neurobehavioral features in frontotemporal dementia with amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 2010; 67: 826-30.
57. Rippon GA, Scarmeas N, Gordon PH, Murphy PL, Albert SM, Mitsumoto H, et al. An observational study of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 2006; 63: 345-52.
58. Massman PJ, Sims J, Cooke N, Haverkamp LJ, Appel V, Appel SH. Prevalence and correlates of neuropsychological deficits in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 450-5.
59. Olney RK, Murphy J, Forshe D, Garwood E, Miller BL, Langmore S, et al. The effects of executive and behavioral dysfunction on the course of ALS. *Neurology* 2005; 65: 1774-7.
60. Lomen-Hoerth C, Strong MJ. Cognition in amyotrophic lateral sclerosis. In Mitsumoto H, Przedborski S, Gordon P, de Bene M, eds. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. London: Marcel Dekker; 2006. p. 115-38.
61. Josephs KA, Knopman DS, Whitwell JL, Boeve BF, Parisi JE, Petersen, et al. Survival in two variants of tau-negative frontotemporal lobar degeneration: FTL D-U vs FTL D MND. *Neurology* 2005; 65: 645-7.
62. Elamin M, Phukan J, Bede P, Jordan N, Byrne S, Pender N, et al. "Executive dysfunction is a negative prognostic indicator in patients with ALS without dementia". *Neurology* 2011; 76: 1263-9.
63. Abe K, Fujimura H, Toyooka K, Sakoda S, Yorifuji S, Yanagihara T. Cognitive function in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 1997; 148: 95-100.
64. Robertson J, Sanelli T, Xiao S, Yang W, Horne P, Hammond R, et al. Lack of TDP-43 abnormalities in mutant SOD1 transgenic mice shows disparity with ALS. *Neurosci Lett* 2007; 420: 128-32.
65. Mase G, Ros S, Gemma A, Bonfigli L, Carraro N, Cazzato G, et al. ALS with variable phenotypes in a six-generation family caused by leu144phe mutation in the SOD1 gene. *J Neurol Sci* 2001; 191: 11-8.
66. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. *Neuropsychological assessment*. 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2004.
67. Abrahams S, Goldstein LH, Al-Chalabi A, Pickering A, Morris RG, Passingham RE, et al. Relation between cognitive dysfunction and pseudobulbar palsy in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 464-72.
68. Abrahams S, Goldstein LH, Simmons A, Brammer M, Williams SC, Giampietro V, et al. Word retrieval in amyotrophic lateral sclerosis: a functional magnetic resonance imaging study. *Brain* 2004; 127: 1507-17.
69. Frank B, Haas J, Heinze HJ, Stark E, Münte TF. Relation of neuropsychological and magnetic resonance findings in amyotrophic lateral sclerosis: evidence for subgroups. *Clin Neurol Neurosurg* 1997; 99: 79-86.
70. Gallassi R, Montagna P, Morreale A, Lorusso S, Tinuper P, Daidone R, et al. Neuropsychological, electroencephalogram and brain computed tomography findings in motor neuron disease. *Eur Neurol* 1989; 29: 115-20.
71. Paulus KS, Magnano I, Piras MR, Solinas MA, Solinas G, Sau GF, et al. Visual and auditory event-related potentials in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2002; 113: 853-61.

72. Talbot PR, Goulding PJ, Lloyd JJ, Snowden JS, Neary D, Testa HJ. Inter-relation between »classic« motor neuron disease and frontotemporal dementia: neuropsychological and single photon emission computed tomography study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 541–7.
73. Hartikainen P, Helkala EL, Soininen H, Riekkinen P Sr. Cognitive and memory deficits in untreated Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis patients: a comparative study. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1993; 6: 127–37.
74. Jones-Gotman M, Milner B. Design fluency: the invention of nonsense drawings after focal cortical lesions. *Neuropsychologia* 1977; 15(4–5): 653–74.
75. David AS, Gilham RA. Neuropsychological study of motor neuron disease. *Psychosomatics* 1986; 27: 441–5.
76. Evdokimidis I, Constantinidis TS, Gourtzelidis P, Smyrnis N, Zalonis I, Zis PV, et al. Frontal lobe dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 2002; 195: 25–33.
77. McCullagh S, Moore M, Gawel M, Feinstein A. Pathological laughing and crying in amyotrophic lateral sclerosis: an association with prefrontal cognitive dysfunction. *J Neurol Sci* 1999; 169: 43–8.
78. Berman KF, Ostrem JL, Randolph C, Gold J, Goldberg TE, Coppola R, et al. Physiological activation of a cortical network during performance of the Wisconsin Card Sorting Test: a positron emission tomography study. *Neuropsychologia* 1995; 33: 1027–46.
79. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 1935; 28: 643–62.
80. Hanagasi HA, Gurvit IH, Ermutlu N, Kaptanoglu G, Karamursel S, Idrisoglu HA, et al. Cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: evidence from neuropsychological investigation and event-related potentials. *Brain Res Cogn Brain Res* 2002; 14: 234–44.
81. Ravnkilde B, Videbech P, Rosenberg R, Gjedde A, Gade A. Putative tests of frontal lobe function: a PET-study of brain activation during Stroop's Test and verbal fluency. *J Clin Exp Neuropsychol* 2002; 24: 534–47.
82. Chari G, Shaw PJ, Sahgal A. Nonverbal visual attention, but not recognition memory of learning, processes are impaired in motor neurone disease. *Neuropsychologia* 1996; 34: 377–85.
83. Neary D, Snowden JS, Mann DM. Cognitive change in motor neurone disease/amyotrophic lateral sclerosis (MND/ALS). *J Neurol Sci* 2000; 180: 15–20.
84. Kilani M, Micallef J, Soubrouillard C, Rey-Lardiller D, Demattei C, Dib M, et al. A longitudinal study of the evolution of cognitive function and affective state in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2004; 5: 46–54.
85. Papps B, Abrahams S, Wicks P, Leigh PN, Goldstein LH. Changes in memory for emotional material in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Neuropsychologia* 2005; 43: 1107–14.
86. Williams M. The measurement of memory in clinical practice. *Br J Soc Clin Psychol* 1968; 7: 19–34.
87. Münte TF, Tröger M, Nusser I, Wieringa BM, Matzke M, Johannes S, et al. Recognition memory deficits in amyotrophic lateral sclerosis assessed with event-related brain potentials. *Acta Neurol Scand* 1998; 98: 110–5.
88. Caselli RJ, Windebank AJ, Petersen RC, Komori T, Parisi JE, Okazaki H, et al. Rapidly progressive aphasic dementia and motor neuron disease. *Ann Neurol* 1993; 33: 200–7.
89. Bak TH, O'Donovan DG, Xuereb JH, Boniface S, Hodges JR. Selective impairment of verb processing associated with pathological changes in Brodmann areas 44 and 45 in the motor neuron disease-dementia-aphasia syndrome. *Brain* 2001; 124: 103–20.
90. Barber R, Snowden JS, Craufurd D. Frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: retrospective differentiation using information from informants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 61–70.
91. Lough S, Kipps CM, Treise C, Watson P, Blair JR, Hodges JR. Social reasoning, emotion and empathy in frontotemporal dementia. *Neuropsychologia* 2006; 44: 950–58.
92. Lule D, Kurt A, Jürgens R, Kassubek J, Diekmann V, Kraft E, et al. Emotional responding in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 2005; 252: 1517–24.
93. Grossman AB, Woolley-Levine S, Bradley WG, Miller RG. Detecting neurobehavioral changes in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2007; 8: 56–61.
94. Murphy JM, Vanderpool V, Lomen-Hoerth C. Utility of a brief screening protocol to identify cognitive and behavioural abnormalities in ALS patients. *Neurology* 2006; 66 (suppl): A135.
95. Ferguson TA, Elman LB. Clinical presentation and diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Neuro-Rehabilitation* 2007; 22: 409–16.
96. Robinson KM, Lacey SC, Grugan P, Glosser G, Grossman M, McCluskey LF. Cognitive functioning in sporadic amyotrophic lateral sclerosis: a six month longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 668–70.
97. Schreiber H, Gaigalat T, Wiedemuth-Catrinescu U, Graf M, Uttner I, Muche R, et al. Cognitive function in bulbar- and spinal-onset amyotrophic lateral sclerosis. A longitudinal study in 52 patients. *J Neurol* 2005; 252: 772–81.
98. Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, England JD, Forshew D, Johnston W, et al.; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioral impairment (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2009; 73: 1227–33.
99. Woolley SC, York MK, Moore DH, Strutt AM, Murphy J, Schulz PE, et al. Detecting frontotemporal dysfunction in ALS: utility of the ALS Cognitive Behavioral Screen (ALS-CBS). *Amyotroph Lateral Scler* 2010; 11: 303–11.
100. Rakusa M, Granda G, Kogoj A, Mlakar J, Vodusek DB. Mini-Mental State Examination: standardization and validation for the elderly Slovenian population. *Eur J Neurol* 2006; 13: 141–5.

101. Phukan J, Pender NP, Hardiman O. Cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol* 2007; 6: 994–1003.
102. Gibbons ZC, Snowden JS, Thompson JC, Happe F, Richardson A, Neary D. Inferring thought and action in motor neurone disease. *Neuropsychologia* 2007; 45: 1196–207.
103. Mezzapesa DM, Ceccarelli A, Dicuonzo F, Carella A, De Caro MF, Lopez M, et al. Whole-brain and regional brain atrophy in amyotrophic lateral sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28: 255–9.
104. Röttig D, Leplow B, Eger K, Ludolph AC, Graf M, Zierz S. Only subtle cognitive deficits in non-bulbar amyotrophic lateral sclerosis patients. *J Neurol* 2006; 253: 333–9.
105. Vieregge P, Wauschkuhn B, Heberlein I, Hagenah J, Verleger R. Selective attention is impaired in amyotrophic lateral sclerosis—a study of event-related EEG potentials. *Brain Res Cogn Brain Res* 1999; 8: 27–35.
106. Kim SM, Lee KM, Hong YH, Park KS, Yang JH, Nam HW, et al. Relation between cognitive dysfunction and reduced vital capacity in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 1387–9.
107. Wicks P, Turner MR, Abrahams S, Hammers A, Brooks DJ, Leigh PN, et al. Neuronal loss associated with cognitive performance in amyotrophic lateral sclerosis: an (11C)-flumazenil PET study. *Amyotroph Lateral Scler* 2008; 9: 43–9.
108. Stukovnik V, Zidar J, Podnar S, Repovš G. Amyotrophic lateral sclerosis patients show executive impairments on standard neuropsychological measures and an ecologically valid motor-free test of executive functions. *J Clin Exp Neuropsychol* 2010; 32: 1095–109.
109. Repovš G, Foster E, Hershey T. Medication Scheduling Task – An ecologically relevant executive function task differentially sensitive to neurological disorders. 2010. In press.
110. Eng D. Management guidelines for motor neurone disease patients on non-invasive ventilation at home. *Palliat Med* 2006; 20: 69–79.
111. Leigh PN, Abrahams S, Al-Chalabi A, Ampong MA, Goldstein LH, Johnson J, et al.; King's MND Care and Research Team. The management of motor neurone disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74 Suppl 4:iv32-iv47.
112. Lyall RA, Donaldson N, Fleming T, Wood C, Newsom-Davis I, Polkey MI, et al. A prospective study of quality of life in ALS patients treated with noninvasive ventilation. *Neurology* 2001; 57: 153–6.
113. Lo Coco D, Marchese S, Pesco MC, La Bella V, Piccoli F, Lo Coco A. Noninvasive positive-pressure ventilation in ALS: predictors of tolerance and survival. *Neurology* 2006; 67: 761–5.
114. Radunovic A, Annane D, Jewitt K, Mustfa N. Mechanical ventilation for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (4): CD004427.
115. Rabkin JG, Wagner GJ, Del Bene M. Resilience and distress among amyotrophic lateral sclerosis patients and caregivers. *Psychosom Med* 2000; 62(2): 271–9.
116. Wicks P, Frost J. ALS patients request more information about cognitive symptoms. *Eur J Neurol* 2008; 15: 497–500.