

UNIVERZA NA PRIMORSKEM  
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN  
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

ZAKLJUČNA NALOGA

MOTNJE SOCIALNE KOGNICIJE IN  
EMOCIONALNEGA PROCESIRANJA PRI  
AMIOTROFIČNI LATERALNI SKLEROZI

UNIVERZA NA PRIMORSKEM  
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN  
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

Zaključna naloga

**Motnje socialne kognicije in emocionalnega procesiranja pri  
amiotrofični lateralni sklerozi**

(Impairment of social cognition and emotional processing in amyotrophic  
lateral sclerosis)

Ime in priimek: Sara Kadenšek

Študijski program: Biopsihologija

Mentor: doc. dr. Blaž Koritnik

Somentor: asist. dr. Simon Brezovar

Koper, avgust 2017

## Ključna dokumentacijska informacija

Ime in PRIIMEK: Sara KADENŠEK

Naslov zaključne naloge: Motnje socialne kognicije in emocionalnega procesiranja pri amiotrofični lateralni sklerozi

Kraj: Koper

Leto: 2017

Število listov: 39

Število referenc: 75

Mentor: Assoc. Prof. Blaž Koritnik, PhD

Somentor: Assist. Simon Brezovar, PhD

Ključne besede: amiotrofična lateralna skleroza, socialna kognicija, PBA, emocionalno procesiranje, nevrodegenerativne bolezni

Izvleček: Amiotrofična lateralna skleroza (ALS) je nevrodegenerativna bolezen, ki prizadene motorični sistem. Začne se v udih, bulbarno ali v respiratornem sistemu. Z napredovanjem bolezni prihaja do postopne paralize, onemogočeno je gibanje, požiranje in govor, nazadnje tudi dihanje. Bolniki umrejo zaradi odpovedi respiratornega sistema.

ALS je tesno povezan z okvaro kognitivnih funkcij. Namen naloge je bil opisati, kaj je vzrok kognitivnih sprememb, zakaj prihaja do motenj socialne kognicije in emocionalnega procesiranja. Preučevali smo pojav patološkega joka in smeha, osredotočili smo tudi na zrcalne nevrone, teorijo uma, pojav apatije. V ta namen smo pregledali obstoječo literaturo. Poleg ALS obstajajo druge nevrodegenerativne bolezni, pri katerih nastajajo podobne motnje socialne kognicije in emocionalnega procesiranja. Kognitivne deficite opažamo tudi pri Huntingtonovi bolezni, Alzheimerjevi bolezni, Parkinsonovi bolezni in frontotemporalni demenci (FTD). Ugotavljamo, da sta ALS in FTD tesno povezani.

Zaključujemo, da na dolžino preživetja pri bolnikih z ALS vplivajo motnje kognicije; prisotnost FTD, prisotnost apatije in žarišče simptomov.

V prihodnosti lahko pričakujemo porast raziskav na področju socialne kognicije.

### Key words documentation

Name and SURNAME: Sara KADENŠEK

Title of the final project paper: Impairment of social cognition and emotional processing in amyotrophic lateral sclerosis

Place: Koper

Year: 2017

Number of pages: 39

Number of references: 75

Mentor: doc. dr. Blaž Koritnik

Co-Mentor: asist. dr. Simon Brezovar

Keywords: amyotrophic lateral sclerosis, social cognition, PBA, emotional processing, neurodegenerative diseases

Abstract: Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease which affects the motor system. ALS tends to be focal in onset, with a particular group of muscles affected first. Limb onset is by far the commonest, followed by bulbar and respiratory onset. Progression of the disease leads to gradual paralysis, movement impairment, dysphagia, dysarthria and respiratory failure. Patients die due to respiratory system failure.

ALS is closely associated with cognitive impairment. The purpose of the thesis was to describe the cause of cognitive changes and the cause of social cognition and emotional processing malfunction. We studied the phenomenon of pathological laughing and crying. We also focused on mirror neurons, the theory of mind, and apathy. For that purpose we reviewed existing studies on this topic.

There are also other neurodegenerative diseases with impairment in social cognition and emotional processing. Cognitive deficits are also observed in Huntington's disease, Alzheimer's disease, Parkinson's disease and frontotemporal dementia (FTD). We found out that ALS and FTD are closely associated.

In conclusion, the survival rates in ALS patients are affected by cognitive impairment, the presence of FTD, the presence of apathy and the symptoms onset.

In the future we can expect more research on social cognition.

## ZAHVALA

Za sprejem mentorstva in somentorstva ter strokovno pomoč in navodila pri nastajanju zaključne naloge se zahvaljujem mentorju dr. Blažu Koritniku in somentorju dr. Simonu Brezovarju. Hvala za usmerjanje in vzpodbudne besede.

Največja zahvala gre družini, ki mi omogoča študij. Mami in ati, hvala, da me vselej podpirata.

Hvala prijateljem, partnerju in vsem, ki so v tem času vplivali name, da sem sedaj tu, kjer sem.

## KAZALO VSEBINE

1	UVOD .....	1
1.1	Namen dela in raziskovalna vprašanja.....	3
2	ZNAČILNOSTI AMIOTROFIČNE LATERALNE SKLEROZE .....	4
2.1	Nastop bolezni .....	4
2.1.1	Začetek v okončinah .....	4
2.1.2	Bulbarno žarišče.....	5
2.1.3	Žarišče v respiratornem sistemu .....	5
2.2	Stopnje bolezni ALS.....	5
3	Diagnoza .....	6
3.1	Zdravljenje .....	7
4	EMOCIONALNO PROCESIRANJE PRI ALS .....	8
4.1	Patološki smeh in jok .....	8
4.1.1	Patofiziologija .....	9
4.1.2	Diferencialna diagnostika .....	9
4.1.3	Zdravljenje .....	9
4.1.4	PBA pri ALS.....	10
4.1.5	PBA pri ostalih nevrodegenerativnih boleznih .....	10
5	SOCIALNA KOGNICIJA .....	11
5.1	Socialne sheme.....	12
5.2	Zrcalni nevroni.....	12
5.3	Apatija.....	13
5.4	Socialna kognicija in poškodovane regije pri bolnikih z ALS .....	15
5.4.1	Teorija uma .....	16
5.5	ALS v povezavi s FTD .....	17
5.6	Socialna kognicija in emocionalno procesiranje pri drugih nevrodegenerativnih boleznih.....	19
5.6.1	Frontotemporalna demenca.....	19
5.6.2	Alzheimerjeva bolezen.....	19
5.6.3	Huntingtonova bolezen .....	20
5.6.4	Parkinsonova bolezen .....	21
6	SKLEPI.....	23
7	LITERATURA IN VIRI .....	25

## SEZNAM KRATIC

- AD = Alzheimerjeva bolezen (ang. *Alzheimer's disease*)  
ALS = amiotrofična lateralna skleroza (ang. *amyotrophic lateral sclerosis*)  
AON = mreža za opazovanje dejanj (ang. *action-observing network*)  
bvFTD = vedenjska oblika frontotemporalne demence  
CNS-LS = lestvica labilnosti Centra za nevrološke študije (ang. *Center for Neurologic Study – lability scale*)  
CŽS = centralni živčni sistem  
EMG = elektromiografija  
fMRI = funkcijska magnetna resonanca  
FTD = frontotemporalna demenca  
HD = Huntingtonova bolezen (ang. *Huntington's disease*)  
IEED = nehotena motnja čustvenega izražanja (ang. *involuntary emotional expression disorder*)  
PBA = psevdobulbularni afekt (ang. *pseudobulbular affect*)  
PD = Parkinsonova bolezen (ang. *Parkinson's disease*)  
PLACS = lestvica patološkega smeha in joka (ang. *Pathological Laughing and Crying Scale*)  
PLC = patološki jok in smeh (ang. *pathological laughing and crying*)  
RMET = test branja čustev iz oči (ang. *Reading the Eye of the Mind in the Eyes Test*)  
SSRI = selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (ang. *selective serotonin reuptake inhibitors*)  
TBI = travmatska poškodba možganov (ang. *traumatic brain injury*)  
TCA = triciklični antridepresivi (ang. *tricyclic antidepressants*)  
TMS = transkranijska magnetna stimulacija  
ToM = teorija uma (ang. *Theory of Mind*)  
ToM-PT = razumevanje perspektive drugega (ang. *taking perspective of other's mental states*)

## 1 UVOD

Amiotrofična lateralna skleroza (ALS) je bila prvič poimenovana leta 1865. Poimenoval in opisal jo je francoski nevrolog Jean-Martin Charcot. Opisal je razlike med tem sindromom in progresivno mišično atrofijo dveh pacientov (Friedman and Freedman, 1950). Veliko njegovih kliničnih spoznanj ostaja resničnih do današnjega dne. Od leta 1990 dalje raste zanimanje za ALS, tako klinično, kot tudi znanstveno.

ALS je degenerativna bolezen, za katero je značilno postopno propadanje zgornjih in spodnjih motoričnih nevronov v možganih in hrbtenjači. Bolezen se navadno prične žariščno. Pojavi se lahko v udih, bulbarno (v področju možganskih živcev) ali v respiratornem sistemu (Kiernan idr., 2011). Stanje se slabša z mišično šibkostjo in atrofijo. Bolezen ima slabo prognozo s povprečnim preživetjem med 24 in 36 meseci. Smrt nastopi zaradi odpovedi respiratornega sistema (Moura idr., 2015).

Diagnoza vključuje elektrofiziološke, klinične, laboratorijske in nevropatološke ugotovitve, ki izključujejo druge vzroke motenj motoričnega nevrona. ALS se pojavi pri približno 4 osebah na 100.000. Na leto bolezen prizadene 1 na 100.000 oseb (Havins, 2014). ALS je neozdravljiva, vendar obstaja zdravilo riluzol, ki za nekaj mesecev podaljša življenje bolnika (Petrov, Mansfield, Moussy in Hermine, 2017).

V opisih Charcota pri bolnikih z ALS ni bilo opisanih kognitivnih sprememb. Še nedavno je prevladovalo mnenje, da je ALS zgolj motnja motoričnega sistema. Leta 1892 je Pierre Marie pisal o čustveni labilnosti in kognitivnih spremembah pri pacientih z ALS, vključno z razdražljivostjo, blodnjami in halucinacijami (Achi in Rudnicki, 2012).

Novejše študije kažejo na to, da se pri bolnikih pojavljajo demenca in spremembe vedenja s čustveno labilnostjo. Skoraj polovica pacientov z ALS ima kognitivne motnje. Med 10 in 15 % pacientov z ALS ima frontotemporalno demenco (FTD) (Goldstein in Abrahams, 2013). Nedementni pacienti z ALS kažejo blažje kognitivne in vedenjske simptome (Watermeyer idr., 2015). Približno 50 % pacientov ima zmerne kognitivne primanjkljaje (Unglik idr., 2016). Če se simptomi pri ALS začnejo bulbarno, se bolniki soočajo z večjim kognitivnim primanjkljajem, kar pa je povezano s krajšim preživetjem (Goldstein in Abrahams, 2013).

Socialna kognicija je teoretični koncept v socialni psihologiji (Arzenšek, 2012) in je definirana kot sposobnost ustvarjanja predstav in presoje o čustvenih in kognitivnih mentalnih stanjih (Abu-Akel in Shamay-Tsoory, 2011, po Burke idr., 2016). Je multidimenzionalen konstrukt, ki vključuje področja, kot so čustveno procesiranje, socialna percepcija in atributivni stil (Bora, Walterfang in Velakoulis, 2015). Pri bolnikih z ALS je



socialna kognicija oškodovana. Oškodovana socialna kognicija je povezana z zmanjšanim odzivom v anteriorni insuli in ekstrasriatnih vidnih področjih (Lulé idr., 2005).

Patološki jok in smeh (PLC) ali psevdobulbularni afekt (PBA) je del mnogih nevroloških bolezni in je zelo pogost pri pacientih z ALS (Hübers idr., 2016). PBA je nevrološki sindrom, za katerega so značilni pogosti, nekontrolirani čustveni izbruhi joka in/ali smeha, in je ponavadi pretiran in neprimeren odziv glede na dražljaj. PBA se razvije zaradi nevroloških bolezni, kapi ali travmatske poškodbe možganov (TBI) (Work, Colamonic, Bradley in Kaye, 2011). PBA povzroča neprimerno izražanje v določenem kontekstu, bodisi zaradi neskladnosti s trenutnim dogajanjem, bodisi zaradi pretiranega izražanja, ki je drugačen od pacientovega klasičnega delovanja. V obeh primerih je stanje patološko, saj neustrezen smeh ali jok v socialnem okolju za bolnika in njegove bližnje povzroča še večje trpljenje (Parvizi idr., 2009).

Najbolj pogost vedenjski simptom od začetka razvoja ALS je apatija, ki se lahko kaže v več oblikah: vedenjski, kognitivni ali čustveni. Gre za veliko izgubo iniciative in šibko čustvovanje (Radakovic idr., 2016). Apatija je kritični prognostični dejavnik pri ALS, saj je zmerna do huda apatija povezana s krajšim preživetjem (Caga idr., 2016).

Pri bolnikih z ALS ugotavljajo prizadetost na ravni teorije uma (ToM). To je kognitivna sposobnost, ki omogoča, da ljudje pripisujemo sebi in drugim duševna stanja (Goldman, 2012). Z napredovanjem bolezni postaja vse bolj prizadeta (Jelsone-Swain idr., 2015).

Spremembe vedenja in socialne kognicije pri ALS so podobne kot spremembe pri FTD (Goldstein in Abrahams, 2013). Vse več je dokazov, da sta FTD in ALS povezana. Pri pacientih s FTD, pri katerih se kasneje razvije ALS, se lahko pojavijo psihotični simptomi. To je problematično, saj je lahko bolniku postavljena napačna diagnoza, dokler ne nastopijo motorični problemi in postane jasno, da gre za ALS (Lillo, Garcin, Hornberger, Bak in Hodges, 2010). Napoved preživetja za paciente z ALS-FTD je slabša kot za paciente, ki imajo samo ALS ali samo FTD (Achi in Rudnicki, 2012).

ALS ni edina nevrodegenerativna bolezen, ki prizadene socialno kognicijo oziroma zmožnost prepoznavanja čustev. Študije kažejo, da se tovrstne težave pojavijo tudi pri naslednjih nevrodegenerativnih boleznih: FTD, Alzheimerjeva bolezen (AD), Huntingtonova bolezen (HD), Parkinsonova bolezen (PD), in druge. Ljudje z AD kažejo primanjkljaj v socialnem procesiranju, imajo slabšo zmožnost dekodiranja smeri pogleda. Prav tako zaznavanje smeri pogleda pri AD vpliva na družbeno komunikacijo (Insch, Slessor, Warrington in Phillips, 2017). Bolniki s FTD s težavo prepoznavajo obrazne izraze in čustva. V družbi se ne obnašajo socialni situaciji primerno. Imajo težave z izražanjem

osnovnih in socialnih čustev (Snowden idr., 2008). Bolniki s HD se soočajo z oslabljenim prepoznavanjem jeze in strahu (Henley idr., 2012), ter prepoznavanjem gnusa (Sprengelmeyer, Rausch, Eysel in Przuntek, 1998). PB povzroča zmanjšano prepoznavanje čustev (Bora idr., 2015) in poslabšanje teorije uma (Bora, Walterfang in Velakoulis, 2015).

## **1.1 Namen dela in raziskovalna vprašanja**

Namen zaključne naloge je preučiti literaturo, ki se je ukvarjala s spremembami socialne kognicije ter emocionalnega procesiranja pri bolnikih z ALS.

Najprej smo želeli na podlagi obstoječih raziskav ugotoviti, do katerih kognitivnih sprememb pride tekom razvoja bolezni in zakaj. Pojasnili smo, da ALS ni zgolj bolezen motoričnega nevrona, ampak da ima zelo velik vpliv na kognitivne funkcije.

Zanimalo nas je, zakaj sta socialna kognicija in prepoznavanje čustev pri nekaterih bolnikih drugačna od ostalih. Želeli smo ugotoviti, kateri so ključni vzroki in spremembe, ki vodijo do določenega kognitivnega izida.

Nazadnje smo se osredotočili na motnje socialne kognicije in emocionalnega procesiranja pri drugih nevrodegenerativnih boleznih in jih primerjali med seboj.

Za raziskovanje področja ALS in z njo povezane motnje socialne kognicije in emocionalnega procesiranja smo se odločili, ker je ALS zaradi neozdravljivosti v nevroznanosti še vedno pereča tema raziskovanja. Vsako leto je objavljenih več raziskav, ki so v pomoč pri razumevanju ALS tako za znanost, kot tudi za svojce in bolnike. Menimo, da je na tem področju še veliko prostora za raziskovanje, predvsem socialne kognicije in čustvenih procesov.

## **2 ZNAČILNOSTI AMIOTROFIČNE LATERALNE SKLEROZE**

ALS je hitro napredujoča nevrodegenerativna bolezen (Burke idr., 2016), ki primarno prizadene motorični sistem, zanjo pa je značilna postopna okvara tako spodnjih kot tudi zgornjih motoričnih nevronov. Bolezen motoričnega nevrona vodi do progresivne paralize in se konča s smrtjo (McDermott in Shaw, 2008).

### **2.1 Nastop bolezni**

ALS je sporadična bolezen, ki se najpogosteje razvije v srednji in pozni odraslosti, s pričetkom med šestdesetim in sedemdesetim letom. V 5 % primerov se pojavi tudi pri mlajših pacientih (McDermott in Shaw, 2008).

ALS se prične žariščno, tipično v udih, kar se kaže s simptomi in znaki okvare zgornjega in spodnjega motoričnega nevrona (Kiernan idr., 2011). Okvara spodnjih motoričnih nevronov se kaže kot šibkost, mišične atrofije in fascikulacije, tj. ponavljajoče se, nehotene mišične kontrakcije. Okvara zgornjih motoričnih nevronov povzroča spastičnost, šibkost in živahne kitne reflekse (Kirbiš idr., 2015).

Primarno se bolezen lahko pojavi tudi bulbarno, kar vpliva na govor in požiranje (Kiernan idr., 2011). Bolezen se redkeje pojavi kot izolirana okvara zgornjega motoričnega nevrona, tj. primarna lateralna skleroza, ali kot izolirana okvara spodnjega motoričnega nevrona, tj. progresivna mišična atrofija (McDermott in Shaw, 2008).

Klasično ALS nastopi žariščno. Ponavadi se začne v okončinah (spinalna oblika), nadaljuje bulbarno in končna z respiratornimi težavami (McDermott in Shaw, 2008). Začetek bolezni je v 70 % primerov spinalen in v 25 % bulbaren. V 5 % primerov se bolezen začne s prizadetostjo dihalnih mišic in se nato širi v ostale regije (Kiernan idr., 2011). Kirbiš idr. (2015) so z retrospektivno raziskavo opisali pojavnost oblik ALS v Sloveniji. Zajeli so vse bolnike obravnavane med 2003 in 2012. 66,1 % ljudi je imelo obliko bolezni s spinalnim začetkom, 25,2 % pa z bulbarnim.

#### **2.1.1 Začetek v okončinah**

V zgornjih okončinah se simptomi pojavijo kot asimetrična distalna oslabitev, kar pacientom onemogoča enoročno rokovanje s predmeti. Težave se lahko kažejo tako, da bolnikom začnejo stvari padati iz rok. Prihaja do težav pri uporabi ključev, pri pisanju, odpiranju steklenic. Zgodnji simptomi v spodnjih okončinah se kažejo s padajočim stopalom, občutkom večje teže ene ali obeh nog. Obstaja večja nevarnost padcev. Pacienti se srečujejo

s težavami pri hoji po stopnicah, pri vstajanju z nižjega stola, in izjemno utrujenostjo med hojo (McDermott in Shaw, 2008).

### **2.1.2 Bulbarno žarišče**

Bulbarno se bolezen začne pri 20 % bolnikov. Prvi znak je upočasnen govor, na kar vpliva slabša gibljivost jezika, ki se pojavi zaradi zmanjšanja in fascikulacij jezične mišice. Kasneje, ko so težave z govorom zelo opazne, se pojavi disfagija (težave s požiranjem) (McDermott in Shaw, 2008). Pri ženskah je pojavnost ALS z bulbarnim žariščem večja, in ima slabšo prognozo kot ALS s spinalnim začetkom (Chio idr., 2009). Bulbarni simptomi, ki povzročajo psevdobulbularno paralizo, so povezani tudi s čustveno labilnostjo in neprimernim jokom in smehom (McDermott in Shaw, 2008).

PBA se zgodi v povezavi z več nevrološkimi boleznimi: ALS, ekstrapiramidne in cerebelarne bolezni, multipla skleroza, možganske poškodbe, AD, kap, možganski tumor. Bistvene so psihološke posledice in vpliv na socialne interakcije. Pogosto ga zamenjujejo za motnjo razpoloženja, depresijo ali bipolarno motnjo. Vendar obstajajo značilnosti, ki jih lahko klinično prepoznamo in izmerimo z veljavnimi lestvicami, in tako potrdimo PBA. S tem je omogočeno ustrezno zdravljenje. PBA je povezan z disfunkcijo serotonergičnega in glutamatergičnega sistema (Ahmed in Simmons, 2013).

### **2.1.3 Žarišče v respiratornem sistemu**

Najredkeje se bolezen prične v mišicah odgovornih za dihanje. Pacienti težje dihamo in imajo kratko sapo. Ponoči se pojavlja hipoventilacija, kar vpliva na kakovost spanja (McDermott in Shaw, 2008). Respiratorni začetek ima negativno prognozo (Chio idr., 2009). Simptomi se kažejo s hipertenzijo, dispnejo in kašljem. Pri večini bolnikov se pojavijo dispneja, ortopneja in hiperkapnija (Oh idr., 2017).

## **2.2 Stopnje bolezni ALS**

Z namenom univerzalnega merjenja poteka bolezni so angleški in španski raziskovalci s King's College London definirali sistem King's Staging, ki zajema štiri stopnje bolezni. Ti stadiji objektivno merijo napredovanje bolezni, in pomagajo pri oskrbi pacientov in načrtovanju kliničnih raziskav (Roche idr., 2012).

Roche idr. (2012) so s študijo dokazali, da se določeni klinični mejniki z napredovanjem bolezni pojavijo ob predvidenem času. Razvili so sistem stopenj razvoja bolezni:

Stopnja 1: Začetek simptomov (vključenost prve regije centralnega živčnega sistema)

Stopnja 2A: Diagnoza

Stopnja 2B: Vključenost druge regije CŽS

Stopnja 3: Vključenost tretje regije CŽS

Stopnja 4A: Vključitev gastrostomije

Stopnja 4B: Potreba po pomoči pri dihanju

Prve tri stopnje zajemajo vključevanje regij, tj. bulbarno, žarišče v okončinah, žarišče v respiratornem sistemu. Število vključenih regij pove stopnjo bolezni. Stopnja 4 je dosežena, če nastopijo zapleti s požiranjem in dihanjem, in bolnik pri tem potrebuje pomoč (Balendra idr., 2015).

Roche idr. (2012) ugotavljajo, da se diagnoza postavi na 35 % napredovanja bolezni, vključenost druge regije na 38 %, vključenost tretje regije na 61 %, potreba po gastrostomiji na 77 % in potreba po neinvazivni ventilaciji na 80 % bolezni.

Stopnje potekajo po vrsti, nemogoča je vrnitev na prejšnjo stopnjo. Mogoče pa je preskočiti stopnje, vendar le naprej (Balendra idr., 2015).

### 3 DIAGNOZA

Na 400 ljudi se ALS razvije pri 1 posamezniku, ki je star med 50 in 70 let. Vzrok za nastanek še vedno ni znan, vendar obstaja pomembna genska komponenta, ki v nekaj primerih povzroča razvoj (Knibb idr., 2016). V 95 % primerov v družini ni zgodovine bolezni, vendar študije kažejo, da je možnost za razvoj bolezni za 9 do 17-krat večja, če jo ima brat, sestra ali starši (Fang idr., 2009, po Al-Chalabi idr., 2010). V zvezi z razvojem bolezni ALS so identificirali številne gene (SOD1, TARDBP, FUS, VAPB, ANG in OPTN), v katerih mutacija, tako v družinah, kot v sporadičnih primerih, povzroča ALS. Bolnikov z gensko obliko je 2 % (Al-Chalabi idr., 2010). Pomemben gen, ki je vzrok za ALS in tudi FTD je C9ORF72 (van Blitterswijk, DeJesus-Hernandez in Rademakers, 2012).

Diagnoza temelji na interpretaciji kliničnih simptomov ter izključitvi morebitnih drugih bolezni (Cellura, Spataro, Taiello in La Bella, 2012). Če je bolnik na začetni stopnji in se simptomi začenjajo pojavljati, je potrebno nekaj tednov ali mesecev opazovati stanje in simptome (McDermott in Shaw, 2008). Študija Cellura idr. (2012) dokazuje, da je kljub izboljšanim pripomočkom, vzpostavljanju natančnih kliničnih meril in kljub večji ozaveščenosti javnosti, zamik pri postavljeni diagnozi ALS skoraj eno leto. Zamik ni nikoli manj kot osem mesecev, kljub temu, da pacienti obiščejo zdravnika po približno treh mesecih od pojava simptomov. Diagnostični zamik je krajši, če ima pacient bulbarno žarišče. Pri teh se diagnoza postavi po približno 8 do 10 mesecih.

ALS je v več primerih zamenjana za druge bolezni, npr. hernijo medvretenčne ploščice, sindrom benignih fascikulacij, miozitis z inkluzijskimi telesci idr. (McDermott in Shaw, 2008). Za skrajšanje diagnostične zamude je potrebna skrbna in obsežna študija EMG in živčnega prevajanja (Cellura idr., 2012).

Pri postavljanju diagnoze je potrebno predstaviti principe dobre prakse. Diagnozo je potrebno predstaviti iskreno, vendar ob tem ohranjati upanje. Nujno je poudariti, kaj pozitivnega je moč storiti (McDermott in Shaw, 2008). Borasio, Sloan, in Pongratz (1998) trdijo, da je način, kako nevrolog pacientu predstavi diagnozo, zelo pomemben korak. Informacije naj bi bile postopoma podane, s poudarkom na pozitivnih aspektih, in z navzočnostjo sorodnikov. Zdravnik naj bi vzpodbujal pacienta, da postavlja vprašanja. Pacient mora biti obveščen, da ima progresivno bolezen, za katero ni zdravila.

### **3.1 Zdravljenje**

ALS je neozdravljiva bolezen. 50 % pacientov umre v 30 mesecih od začetka pojavljanja simptomov. Okoli 20 % pacientov preživi med 5 do 10 leti od prvega pojava simptomov (Kiernan idr., 2011). Zaenkrat še ni zdravila, ki bi ustavilo ALS, poznamo pa načine simptomatskega zdravljenja. Pri tem se najpogosteje uporablja zdravilo riluzol, glutamatni antagonist, ki za nekaj mesecev podaljša življenje bolnika (Petrov idr., 2017). Zoccolella idr. (2007) so s populacijsko študijo ugotovili, da se je z zdravilom riluzol za 10 % zmanjšala smrtnost v enem letu in za 6 mesecev podaljšala življenjska doba pacientov. Kot prva študija predpostavljajo, da je zdravljenje z riluzolom učinkovitejše pri starejših bolnikih. Največje izboljšanje je bilo opazno med pacienti z bulbarnim žariščem simptomov, pri katerih se je življenjska doba podaljšala za 8 mesecev. Pri pacientih z začetkom v udih ni bilo pomembnih razlik.

V veliko pomoč so neinvazivni prenosljivi pripomočki za dihanje. Pacient ponoči uporablja ventilator z masko, ki ima dve stopnji pozitivnih zračnih pritiskov (BiPAP). Z napredovanjem bolezni pacienti nosijo maske tudi čez dan. Uporaba neinvazivne ventilacije naj bi pri pacientih z dobro bulbarno funkcijo podaljšala življenje za sedem mesecev (McDermott in Shaw, 2008).

## 4 EMOCIONALNO PROCESIRANJE PRI ALS

V preteklosti je veljalo, da so pri ALS okvarjeni zgolj motorični nevroni, kar pomeni, da bolezen prizadene predvsem motoriko, ne pa toliko kognitivnih ter drugih psihičnih procesov. Novejše raziskave pa kažejo, da ALS zajema tudi dele možganov, ki so povezane s kognitivnimi sposobnostmi (Štukovnik, Zidar in Repovš, 2013). Pri bolnikih z ALS se že v začetnih fazah pojavljajo multimodalne motnje, ki vključujejo kognitivne in vedenjske motnje, s čimer se spopada približno 35 % pacientov z ALS, 15 % pa ima FTD. Kljub temu, da so o psiholoških težavah pri bolnikih z ALS poročale že študije pred 80 leti, je kognitivna plat še vedno slabo raziskana (Jelsone-Swain, Persad, Burkard in Welsh, 2015).

### 4.1 Patološki smeh in jok

Že dolgo je znano, da so čustvene spremembe povezane z okvarami možganov. Allman, Hope in Fairburn (1990) to stanje poimenujejo *pretirana čustvenost* (ang. emotionalism), ki je v tesni povezavi s kapjo, multiplo sklerozo, možganskimi tumorji, demenco in ALS.

Klinično stanje je poznano po več imenih. V uporabi so termini *pseudobulburalni afekt* (PBA) (ang. pseudobulbar affect), *čustvena nestabilnost* (ang. emotional lability), *čustvena inkontinenca* (ang. emotional incontinence) ter *patološki smeh in jok* (PLC) (ang. pathological laughing and crying) (Parvizi idr., 2009). Poznano pa je tudi pod imenom *nehotena motnja čustvenega izražanja* (IEED) (ang. involuntary emotional expression disorder) (Brooks, 2007).

Čustvena *izkušnja* (ang. emotional *experience*) je subjektiven občutek v neki čustveni situaciji, čustveno *izražanje* (ang. emotional *expression*) pa je objektivno obnašanje, ki se dogaja v neki situaciji. Čustveno izražanje zajema spremembe v avtonomnih funkcijah, kot npr. bitje srca in skeletne premike, npr. izrazi na obrazu. Med tem, ko veliko psihiatričnih stanj vodi do problemov s čustveno izkušnjo (npr. motnje razpoloženja), imajo pacienti z nevrološkimi motnjami težave z disregulacijo čustvenega izražanja. Pri teh bolnikih se večinoma pojavlja izražanje smeha in joka. Pri nekaterih se pojavlja samo smeh, pri drugih samo jok, pri drugih bolnikih oboje. Ti pacienti ne jočejo in se ne smejujejo ves čas, ko pa se, je ta jok ali smeh občutno drugačen od normalnega smeha in joka. Ker se to pojavlja ob neprimernem času v nekem socialnem okolju, to povzroča socialno oviranost in še večje trpljenje zaradi same bolezni (Parvizi idr., 2009).

Večina bolnikov se zaveda, kakšne so kognitivne, socialne in čustvene norme v družbenem okolju in kontekstu. Veliko se jih zaradi nenadnih izbruhov slabo počuti, saj ne morejo narediti nič, da bi preprečili pojav čustva. Klinično gledano je problematika pri teh pacientih

drugačna kot pri motnji razpoloženja. Pri njej vsesplošna in trajna sprememba čustvenih izkušenj povzroča prekomerno, a skladno čustveno izražanje. Z razliko od motenj razpoloženja neprimerno čustveno izražanje pri teh pacientih ni trajno, temveč nenadno in epizodično. Pri pacientih je izražanje smeha ali joka neskladno ali celo kontradiktorno trenutnemu razpoloženju in čustveni valenci. Zgodi se lahko kaotično, brez jasnega sprožilnega dejavnika. Čustvena ekspresija joka ali smeha je pretirana v intenzivnosti in pogostosti v primerjavi s preteklim čustvovanjem bolnika. Npr., bolnik, ki ni nikoli jokal, razvije pogoste epizode joka, ki so pretirani v določenem kontekstu (Parvizi idr., 2009).

#### **4.1.1 Patofiziologija**

Patofiziologija PLC je zapletena in vključuje več različnih nevroanatomskih sistemov. Večina pacientov, pri katerih je potrjen PLC, ima difuzno okvaro plasti bele snovi tik pod možgansko skorjo. Tako ni mogoče jasno videti povezave med lokacijo lezije in kliničnim fenotipom. V nekaterih primerih so bile opisane lezije omejene na specifične možganske regije (Parvizi idr., 2009). V povezavi s PLC so pomembni mali možgani. Iz možganske skorje do ponsa in do malih možganov potekajo poti, ki nadzirajo tako motorične, kot tudi kognitivne in čustvene funkcije. Pri pacientih z možganskimi okvarami lahko pride do nepravilnosti, kar se kaže kot čustvena labilnost. Pacienti z multiplo sistemsko atrofijo cerebrealnega tipa imajo večjo možnost za razvoj PBA. Mali možgani naj bi igrali ključno vlogo pri ustvarjanju čustvenih odgovorov in oblikovanju primernih odzivov glede na človekovo razpoloženje v socialni situaciji. Zaradi napak v vlaknih, ki prehajajo iz možganske skorje do jeder v ponsu, pride do PBA (Ahmed in Simmons, 2013). Hübers idr. (2016) so v študiji z 10 bolniki z ALS in 10 zdravimi kontrolami, ki so se ujemali po spolu, izobrazbi in starosti, ugotovili, da ima pomembno vlogo pri razvoju PLC frontalni korteks, natančneje zmanjšana inhibicija frontalnega dela.

#### **4.1.2 Diferencialna diagnostika**

PBA je lahko zamenljiv z depresijo. Pomembno merilo za postavitve diagnoze je trajanje. Depresija ponavadi traja dlje, nekaj tednov do mesecev, med tem ko je epizoda joka pri PBA zelo kratka. Intenziven čustven odziv in neskladje med razpoloženjem in čustvenim izrazom so še ostale karakteristike PBA, ki niso značilne za depresijo. Pri pacientih s PBA ponavadi ni motenj spanja in izgube apetita (Ahmed in Simmons, 2013).

#### **4.1.3 Zdravljenje**

Zdravila, ki se uporabljajo pri zdravljenju motenj razpoloženja, so prav tako učinkovita za zdravljenje patološkega joka in smeha, čeprav pri tem obstajajo omejitve (Parvizi idr., 2009).



Cilj zdravljenja PBA je zmanjšati pogostost in intenzivnost epizod joka in smeha. Tarče zdravljenja so noradrenalin, serotonin ali glutamat, z uporabo tricikličnih antidepresivov (TCA), ki so selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI). Serotonergično delovanje SSRI in TCA je najpomembnejši terapevtski mehanizem pri zdravljenju PBA, in sicer s povečanjem razpoložljivosti serotonina v sinapsah v kortikolimbičnih in cerebelarnih poteh. SSRI imajo relativno ozek mehanizem delovanja, ki je usmerjen v povečanje serotonergične funkcije, medtem ko TCA spreminjajo širši nabor funkcij neurotransmiterja (Ahmed in Simmons, 2013). Work, Colamonic, Bradley in Kaye (2011) ugotavljajo, da 40 % bolnikov s PBA jemlje zdravila, ki zmanjšujejo simptome, to so TCA, drugi antidepresivi in antipsihotiki. Bolniki, ki ne sprejmejo zdravljenja PBA, v večini navajajo, da epizode smeha in joka ne vplivajo pomembno na njihovo kvaliteto življenja, in da so drugi zdravstveni problemi bolj pomembni od teh epizod.

#### **4.1.4 PBA pri ALS**

V novejših študijah patološki smeh in jok imenujejo psevdobulbularni afekt. PBA se večinoma pojavi v začetni fazi ALS (Tortelli idr., 2016). PBA je nevrolško stanje, za katerega so značilne nenadzorovane epizode smeha ali joka, ki so prekomerne in neskladne s pacientovimi trenutnimi čustvi in situacijo. PBA se pojavi kot stranski učinek poleg ALS še pri mnogih nevrolških stanjih, vendar je kljub temu slabo prepoznan in velikokrat nezdravljen. Lahko se pojavi pri multipli sklerozi, TBI, AD, PD in drugih. PBA je povezan z možganskimi regijami v frontalnem režnju in s potmi do možganskega debla, malih možganov, ki vključujejo sisteme odgovorne za motoriko in čustveno izražanje (Brooks, Crumacker, Fellus, Kantor, in Kaye, 2013). Thakore in Piro (2017) v študiji, v kateri je sodelovalo 705 bolnikov z ALS, ugotavljata, da ima 30 % PBA. Skoraj 43 % bolnikov s PBA ima bulbarni začetek ALS in 69 % ima dizartrijo, tj. nejasen in počasen govor, ali disfagijo, tj. motnje požiranja. Primerjali so jok in smeh, in ugotovili, da je več pacientov doseglo večje število točk na vprašanjih z jokom. Velik vpliv ima spol. 64.7 % žensk z PBA pretežno joče in 64.4 % moških se pretežno smeji. Tisti pacienti, ki so imeli bolj dominanten smeh, so v večini mlajši.

#### **4.1.5 PBA pri ostalih neurodegenerativnih boleznih**

Work idr. (2011) so v raziskavo vključili bolnike z nevrolškimi boleznimi, ki so tesno povezane s PBA: ALS, multipla skleroza, kap, AD, TBI, in PD. Uporabili so PLACS (lestvica patološkega smeha in joka) in CNS-LS (lestvica labilnosti Centra za nevrolške študije). Ugotovili so, da ima PBA 32.5 % pacientov z ALS, ki so bili vključeni v raziskavo. PBA ima tudi 9.2 % pacientov z AD, 9.8 % pacientov z multiplo sklerozo, 5.0 % pacientov s PD, 4.7 % pacientov s kapjo in 17.4 % pacientov s TBI. Z lestvicami so ugotovili, da je

največ bolnikov s PBA pri ALS in najmanj pri PD. Prisotnost PBA pri ALS je povezana s hujšim fenotipom bolezni in z vključenostjo bulbarnega zgornjega motoričnega nevrona (Tortelli idr., 2016).

## 5 SOCIALNA KOGNICIJA

Socialna kognicija je pristop v socialni psihologiji (Arzenšek, 2012). Nanaša se na to, kako ljudje razmišljajo o sebi in drugih v socialnem svetu (Penn, Sanna in Roberts, 2008) in zajema procese, ki temeljijo na družbenih sodbah in vedenju (Smith in Semin, 2007). Socialno kognicijo lahko širše pojasnimo kot zmožnost predstavljanja in izražanje čustvenih in kognitivnih mentalnih stanj. Zajema kognitivne procese kot so zmožnost gledanja v oči, prepoznavanje čustev, deljeno pozornost in razlikovanje med sabo in drugimi (Abu-Akel in Shamay-Tsoory, 2011, po Burke idr., 2016).

Človek je že od rojstva socialno bitje. V prvih urah življenja dojenčki selektivno gledajo na slike shematskih človeških obrazov in aktivno reproducirajo obrazno mimiko in geste. Aktivno socialno vedenje se pospešeno začne razvijati med 1. in 2. mesecem (Carpenter, Nagell, Tomasello, Butterworth in Moore, 1998). V sedemdesetih letih prejšnjega stoletja so raziskovalci prepoznali tri načine, preko katerih se ljudje vključujemo v interakcije z drugimi. To so delitev pozornosti (ang. *sharing attention*), spremljanje pozornosti (ang. *following attention*) in usmerjenje pozornosti (ang. *directing attention*). Študije so pokazale, kako dojenčki (pri približno 9 mesecih) prehajajo iz diadne interakcije z osebo ali objektom, do triadne interakcije, pri kateri *delijo* pozornost do objekta z drugo osebo. Študije dojenčkov starih med 2 in 14 mesecev so raziskovale obseg, v katerem otroci *sledijo* smeri pogleda odraslega do predmeta. S študijami so hoteli ugotoviti, pri kateri starosti dojenček razume, da imajo druge osebe interes in pozornost, ki ji naj sledijo. Spet drugi so preučevali uporabo gestikulacij dojenčka za *usmerjanje* druge osebe do objektov, ki jih zanimajo (Carpenter idr., 1998).

Da lahko razumemo namene, čustva in prepričanja drugih, je pomembno uspešno sprejemanje odločitev v socialnem okolju, kar igra pomembno vlogo pri socialni kogniciji. Zrcalni sistem nam omogoča, da razumemo motive drugih ljudi. Empatija nam omogoča, da razumemo in delimo čustva in občutke z drugimi. ToM nam omogoča, da razumemo bolj abstraktne koncepte, kot so prepričanja, želje drugih. Za vse to uporabljamo specifične nevronske mreže, ki se ukvarjajo z obdelavo duševnih stanj v sebi, da bi razumeli iste duševne procese v drugih (Frith in Singer, 2008).

## 5.1 Socialne sheme

Socialne sheme so kognitivne strukture, ki vsebujejo védenje o socialnem svetu. Shemo razumemo kot mentalno strukturo, ki vsebuje pričakovanja in védenje o svetu. Sem spadajo pričakovanja o ljudeh, socialnih vlogah, dogodkih in kako se obnašati v določeni situaciji. Teorija o shemah govori o tem, da človek uporablja določene mentalne strukture za izbor in proces informacij iz socialnega okolja (Augoustinos in Walker, 1999). Shem se naučimo preko izkušenj in socializacije in nam omogočajo kontrolo socialnega sveta. Mentalne strukture nam pomagajo razumeti kompleksnost socialnega življenja, koncept sheme pa poudarja naš vložek v socialni realnosti.

Sheme vplivajo na to, katere socialne informacije bodo kodirane in priklicane iz spomina. Tekom razvoja postajajo bolj in bolj kompleksne, bogate, vsebujejo več detajlov (Augoustinos in Walker, 1999).

## 5.2 Zrcalni nevroni

Zrcalni nevroni so multimodalni nevroni, ki nastopajo med izvajanjem in opazovanjem dejanj in igrajo ključno vlogo pri socialni kogniciji. Prvič so bili odkriti pri opicah s tehniko, pri kateri so z elektrodami, vstavljenimi v možgane, snemali možgansko aktivnost. Študije so bile omejene na motorični del možganov in so pokazale, da se zrcalni nevroni pri opicah nahajajo v področjih F5 in PF (Spaulding, 2013). V človeških možganih se zrcalni nevroni nahajajo v premotorični možganski skorji, in v delih posterioorne parietalne možganske skorje, natančneje v rostralnem delu spodnjega parietalnega lobusa, inferiornega dela precentralnega girusa in posteriornem delu inferiornega frontalnega girusa (Jacob, 2008). Pri študijah na ljudeh so uporabljali funkcijsko magnetno resonanco (fMRI) in transkranijsko magnetno stimulacijo (TMS). fMRI je neinvazivna metoda, s pomočjo katere se meri pretok krvi v specifičnih delih možganov. Posledično se na ta način ugotavljajo spremembe v nevronski aktivnosti v teh predelih. TMS je neinvazivna metoda, pri kateri se spreminja magnetno polje okoli možganov. S sproščanjem šibkih električnih tokov je omogočena začasna in prehodna oslabitev delovanja določenega dela možganov, in takrat poteka psihološka preiskava, da bi ugotovili, na kakšen način so oslABLJENE psihološke funkcije (Spaulding, 2013).

Tako pri živalih, kot tudi pri ljudeh so ugotovili, da so deli možganov, kjer se nahajajo zrcalni nevroni, odgovorni za senzorično vodenje giba in izvedbo načrtovanih gibov. Obstajata dve vrsti zrcalnih nevronov: strogo skladni in splošno skladni (Spaulding, 2013). Prvi se aktivirajo za izvedbo ali opazovanje določenega ozko interpretiranega vedenja, npr. če opica opazuje ali izvrši dejanje, da bo vzela orešček. Široko skladni zrcalni nevroni se zrcalijo na način, ki je manj ozko razlagan, tj. določena skupina široko zrcalnih nevronov se bo sprožila,

ko opica uporabi roko, da pobere orešček, ali ko opazuje drugo opico, kako orešček pobira z nogo (Spaulding, 2013). Ker zrcaljenje pogosto zaznamuje medosebno ujemanje in posnemanje kognitivnega ali mentalnega dogodka, je socialna interakcija. Vključuje dve osebi, ki si delita isto duševno stanje. Obstajajo trdni dokazi, da je zrcalni sistem ključen pri empatiji in posnemanju (Goldman, 2008).

Uspešna socialna interakcija zelo pogosto zahteva razumevanje drugih čustvenih in motivacijskih stanj, tj. naša sposobnost sočutja. Zmožnost empatije je tesno povezana z zrcalnimi nevroni. Empatija vključuje pojave kot so sočutje, čustveno prevzemanje in prevzemanje kognitivne perspektive. Omogoča nam hitrejšo in natančnejšo napovedovanje potreb in dejanj drugih ljudi, prav tako ima ključno vlogo pri komunikaciji (Vignemont in Singer, 2006). Empatija zahteva zavedanje, da je naše afektivno stanje izzvalo afektivno stanje druge osebe (Frith in Singer, 2008).

### 5.3 Apatija

Apatija je opredeljena kot zmanjšana motivacija, ki vpliva na čustveno, kognitivno in vedenjsko funkcijo. Je sindrom, za katerega je značilno pomanjkanje motivacije, zanimanja, skrbi, ciljev, čustvene odzivnosti, kognitivne aktivnosti. Je verjetno najpogostejša psihovedenjska sprememba pri bolnikih z možganskimi boleznimi. Povezana je z nevrodegenerativnimi boleznimi kot so AD, PD, ALS, FTD, shizofrenija idr. Klinične in nevropatološke preiskave kažejo na to, da je pri apatiji okvarjeno frontalno subkortikalno omrežje, predvsem tisto, ki povezuje ventromedialno prefrontalno možgansko skorjo z regijami v bazalnih ganglijah (Chase, 2011).

Robert idr. (2009) postavljajo štiri kriterije (A-D) po katerih lahko postavimo diagnozo apatije. (A) Diagnozo postavimo, ko je pri bolniku zmanjšana motivacija prisotna vsaj 4 tedne. Zmanjšanje motivacije razumemo kot manjšo raven funkcioniranja v primerjavi s pacientovo predhodno motivacijo, oziroma funkcioniranje, ki ni dosledno z njegovo kulturo ali starostno skupino. (B) Prisotne morajo biti dve ali tri dimenzije apatije (izguba ali zmanjšanje k cilju usmerjenega vedenja, tj. zmanjšano iskanje socialnih aktivnosti, začenjanja pogovora, odzivanja na pogovor; izguba ali zmanjšanje k cilju usmerjene kognitivne aktivnosti, tj. izguba spontanij idej in radovednosti; izguba ali zmanjšanje čustev, tj. izguba čustvenega odziva na pozitivne ali negativne dražljaje, malo čustvene reakcije), ki sta prisotni večino časa in najmanj 4 tedne. (C) Tretji kriterij pomeni, da omenjeni simptomi v prvih dveh postavkah povzročajo klinično pomembno poslabšanje na osebnih, socialnih, poklicnih in drugih področjih delovanja. (D) Simptomi A-B niso izključno telesne motnje, motorične motnje, zmanjšana raven zavesti ali neposreden fiziološki učinek snovi.

Unglik idr. (2016) v svoji študiji bolnikov z ALS ugotavljajo, da so nekatere strategije reševanja težav povezane s čustvi, apatijo in psihopatološkimi simptomi, kot so anksioznost in depresija. Med strategije reševanja težav spadajo čustvena regulacija, iskanje dobrega počutja, spopadanje z distrakcijami, instrumentalno reševanje težav, paliativno reševanje težav in kognitivno izogibanje. Opazili so negativno korelacijo med pozitivnimi čustvi in naslednjimi dimenzijami: apatija, anksioznost in depresija. Ugotavljajo, da obstaja pozitivna povezava med negativnimi čustvi in apatijo, iz česar sklepajo, da so čustva malo prizadeta oz. zamegljena. Rezultati so pokazali pozitivno korelacijo med anksioznimi in depresivnimi simptomi ter med temi dimenzijami in rezultati apatije. Simptomi anksioznosti, depresije in apatije so pozitivno korelirani s čustveno regulacijo in negativno korelirani s strategijami reševanja težav. Uporabili so različne strategije spoprijemanja s težavami. Med njimi sta bili najbolj pogosti čustvena regulacija (posameznik poskuša regulirati čustva povezana z zaskrbljenostjo glede bolezni) in iskanje dobrega počutja (prizadevanje za izboljšanje počutja). Unglik idr. (2016) opažajo, da moški doživljajo manj negativnih čustev kot ženske. Prav tako uporabljajo strategijo čustvene regulacije manj intenzivno kot ženske. Pomembne razlike so tudi med pacienti s simptomi depresije in tistimi, ki teh simptomov nimajo. Depresivni pacienti pogosteje doživljajo negativna čustva. Kažejo več anksioznosti, več apatije in večinoma uporabljajo strategijo čustvene regulacije in paliativno strategijo. Pacienti brez depresije uporabljajo strategiji kognitivnega izogibanja in soočanje z distrakcijami. Čustvena regulacija in paliativna strategija (biti v postelji in zaspati) so bili pozitivno korelirani z negativnimi čustvi, apatijo, depresijo in anksioznostjo. Soočanje z distrakcijami in kognitivno izogibanje so pozitivno korelirani s pozitivnimi čustvi in negativno korelirani z anksioznostjo, depresijo in apatijo. Opazili so negativno korelacijo med pozitivnimi čustvi in dimenzijami: apatija, anksioznost in depresija.

Apatija je eden glavnih napovednikov preživetja pri bolnikih z ALS. Stopnja apatije je bistveno povezana s smrtnostjo. Caga idr. (2016) so v študiji primerjali paciente z ALS z različnimi stopnjami apatije. Tekom raziskave je umrlo devet pacientov v skupini brez apatije (38 %), 12 v skupini z blago apatijo (34 %) in 12 v skupini z zmerno do hudo apatijo (86 %). Pacienti z zmerno do hudo apatijo so živeli najkrajši čas. Pacienti brez apatije so živeli 51,9 mesecev, pacienti z blago apatijo 46,9 mesecev in tisti z zmerno do hudo 21,7 mesecev. Tsujimoto idr. (2011) ugotavljajo, da je apatija povezana z degeneracijo frontalnega režnja (prefrontalni korteks, predvsem orbitofrontalni korteks in dorzolateralni prefrontalni korteks in desni frontalni girus), kar morda kaže na povezanost ALS s FTD.

## 5.4 Socialna kognicija in poškodovane regije pri bolnikih z ALS

Številne študije kažejo, da je socialna kognicija pri bolnikih z ALS oškodovana. To se kaže v zmanjšanem odzivu v anteriorni insuli in ekstrastriatnih vidnih področjih v primerjavi z zdravimi preiskovanci (Lulé idr., 2005). V večini primerov ALS vpliva na dorzalne in medialne regije (Goldstein in Abrahams, 2013).

Bulbarni začetek simptomov je povezan z večjo kognitivno vpletenostjo, kar pa je povezano s krajšim preživetjem. Pri bolnikih z ALS ugotavljajo zmanjšano sposobnost prepoznavanja obraznega čustvenega izražanja, težave s predelavo izrazov na obrazu, in presojo duševnih stanj, ki jih sicer prepoznavamo iz očesnih izrazov. Nekateri bolniki imajo težave z razumevanjem in prepoznavanjem intonacije in ritma govora. Ritem in intonacija govora kažeta na čustveno stanje govorca. Oboje ima ključno vlogo pri pomenu povedanega (Goldstein in Abrahams, 2013).

Lulé idr. (2005) so s študijo s fMRI dokazali spremembe v čustvenem procesiranju. Pacienti z ALS so imeli imeli pozitivnejši odnos do neke čustvene situacije in imeli bolj uravnoteženo stanje vznemirjenosti, kot zdrave kontrole. Vznemirjenost je korelirala z zmanjšano aktivnostjo v anteriorni insuli. Študija podpira dejstvo, da so pacienti v prvi fazi bolezni, kljub slabi diagnozi ostali pozitivni in čustveno stabilni. Bolniki so bolj dovzetni za mirne in nevtralne slike, in doživljajo nevznemirljive dražljaje bolj vznemirljive kot kontrole. Vznemirljive slike so bolniki ocenili kot manj vznemirljive v primerjavi s kontrolami. Čustveni odzivi bolnikov z ALS so spremenjeni v smeri pozitivne valence in zmanjšanje vznemirjenosti za ekstremne čustvene dražljaje. Ugotovitve Lulé idr. (2005) nasprotujejo splošnemu prepričanju, da so bolniki z ALS čustveno nezainteresirani ali preobčutljivi.

Palmieri idr. (2010) so v svoji študiji s fMRI dokazali, da imajo zdrave kontrole pri čustvenem odločanju in spominskem prepoznavanju nalog večjo aktivacijo v desni hemisferi za neprijetne besede v primerjavi z nevtralnimi. Pri istih nalogah so pacienti imeli aktivacijo za negativne besede v levi hemisferi. Analiza je pokazala pomembno večjo aktivacijo v levem inferiornem frontalnem girusu pacientov, medtem ko so kontrole imele pomembno večjo aktivacijo v desnem srednjem frontalnem girusu, tj. možganska regija, ki zajema funkcije povezane z jezikom, natančneje s procesiranjem besed s čustveno valenco. Bolniki z ALS kažejo v primerjavi s kontrolami večjo nenormalno lateralizacijo pri emocionalnem procesiranju, predvsem za neprijetne besede. Do tega pride zaradi povečane aktivacije v levi hemisferi in zmanjšani aktivaciji možganov v desni hemisferi.

Obe hemisferi procesirata čustva, vendar je vsaka hemisfera specializirana za določen tip čustev, večinoma v frontalnem korteksu. Leva hemisfera je dominantna za pozitivna čustva, desna pa za negativna. V primeru nepravilnega funkcioniranja desne hemisfere nastopijo

težave pri procesiranju negativnih čustev, to pa potrjuje povezavo med pacienti ALS in FTD, ki imajo težave s prepoznavanjem čustev, predvsem negativnih (Palmieri idr., 2010).

Bolniki z ALS imajo lahko težave pri interpretaciji čustev prebranih iz izraza na obrazu, tudi če nimajo kognitivnih primanjkljajev, kar pa lahko vpliva na odnose s sorodniki in negovalci ter posledično njihovim odločanjem glede zdravljenja (Chow, Miller, Hayashi in Geschwind, 1999).

Socialno kognicijo pri bolnikih z ALS merijo s testom Reading the Mind in the Eyes (RMET). RMET je sestavljen iz fotografij očesnih regij človeškega obraza. Udeleženci morajo glede na videno izbrati med štirimi možnimi duševnimi oz. čustvenimi stanji, npr. prestrašen, zdolgočasen, razburjen, razdražen. Zastavljen je na način, da lahko udeleženci povedo ali s prstom pokažejo na rešitve. Test RMET ni bil razvit izključno za ALS. Uporablja se pri številnih nevroloških stanjih, npr. pri HD, demenca Lewyjevih telesc, PD, epilepsija itd. (Burke idr., 2016).

#### 5.4.1 Teorija uma

Na večino socialnih interakcij (bolj kot samo vedenje in motivacija drugih) vplivajo naša abstraktna prepričanja o tem s kom komuniciramo oziroma s kom smo v interakciji. Ko komuniciramo z drugo osebo, predvidevamo, da imajo mišljenje, kot je naše, in da poskušajo na podlagi vsebine teh misli, želja in prepričanj napovedati vedenje. To pomeni imeti teorijo uma (ToM) (ang. *theory of mind*) (Frith in Singer, 2008).

ToM se nanaša na kognitivne sposobnosti pripisati duševna stanja (prepričanja, namene, želje) sebi in drugim (Goldman, 2012) in vključuje tako nevroanatomske kot tudi nevrokemične ravni. Kortikalne in subkortikalne regije so organizirane v omrežja, ki omogočajo sposobnost kognitivnih in afektivnih mentalnih stanj zase in za druge (Abu-Akel in Shamay-Tsoory, 2011). ToM je kritična sposobnost prilagajanja našemu kompleksnemu socialnemu okolju. Je specializirana sposobnost vezana na aktivnost v prepoznavni mreži v možganih, ki procesira mentalna stanja. Splošno je ToM vezan na razumevanje mentalnih reprezentacij (Bora, Walterfang in Velakoulis, 2015).

ToM opisujemo kot zmožnost biti v čevljih nekoga drugega. Glavna značilnost ToM je razumeti dejanja drugega s tem, da opazujemo njegovo premikanje, npr. kako sega po skodelici, in si razlagamo pomen tega premika, tj. da dvigne skodelico. Hkrati posameznik razume tudi namen in cilj tega dejanja, tj. piti in pogasiti žejo (Jelsone-Swain idr., 2015). Mnogi verjamejo, da je zmožnost razumevanja dejanja drugega mogoče zaradi zrcalnih nevronov in zaradi omrežja možganov, ki ga poznamo pod imenom *omrežje za opazovanje*

*dejanj* (AON) (ang. *action-observation network*) (Kilner, 2011). ALS povzroča, da z napredovanjem bolezni postanejo prizadeti tudi kompleksni motorični sistemi, socialne kognitivne funkcije in ToM (Jelsone-Swain idr., 2015).

Raziskovanje sposobnosti ToM pri različnih nevrodegenerativnih motnjah je pomembno. Vzorci primanjkljajev med motnjami se lahko razlikujejo glede na to, kako različni nevropatološki procesi vplivajo na nevroanatomske substrate komponent ToM med začetkom bolezni in njenim napredovanjem (Bora, Walterfang in Velakoulis, 2015). Področja, ki igrajo pomembno vlogo pri ToM, vključujejo: medialni frontalni korteks, temporalno parietalni stik, superiorni temporalni sulcus in temporalni pol (Goldman, 2008).

Bolniki z ALS imajo na testih ToM pomembna odstopanja. Bora (2017) opisuje ToM kot heterogeni konstruk, ki zajema zmožnost razumevanja perspektive drugega (ToM-PT) in dekodiranje (ToM-dekodiranje). ToM-dekodiranje merijo z RMET, ostale naloge (*prepoznavanje faux pas v kratkih zgodbah*, tj. prepoznavanje besed ali vedenj, ki so neprimerne v socialnem okolju, *test presoje preferenc*, *test risank in zgodb*, in *The Awareness of Social Influence Test*) pa merijo ToM-PT. O mislih, prepričanjih in čustvih drugih sklepamo na podlagi percepcije oziroma čustvenih znakov. V študijo je bilo vključenih 389 nedementnih bolnikov in 471 zdravih kontrol. Večina pacientov je imelo spinalni začetek bolezni. Rezultati so pokazali, da so pri bolnikih v primerjavi s kontrolami znatno poslabšana socialna kognicija, prepoznavanje čustev in ToM. ToM-PT je bila pri bolnikih z ALS še posebej prizadeta. Pri ToM-dekodiranju je bila pomembna, a manjša oslabitev. (Bora, 2017). Bora (2017) ugotavlja, da primanjkljaj pri ToM-PT pri pacientih z ALS povzročajo spremembe v frontalnem režnju in inzularnih ter subkortikalnih povezavah. Van der Hulst, Bak in Abrahams (2015) so prav tako primerjali bolnike z ALS in zdrave kontrole. Ugotovili so, da bolniki kažejo značilno poslabšanje ToM; 36 % preiskovancev kaže poslabšanje afektivne teorije uma in 27 % poslabšanje kognitivne teorije uma.

## 5.5 ALS v povezavi s FTD

V zadnjih desetih letih je več pozornosti usmerjene na povezanost FTD in ALS. Delež bolnikov z ALS kaže očitne znake FTD, prav tako tudi nekateri pacienti s FTD razvijajo značilnosti ALS. Pri FTD razlikujemo dve klinični stanji: vedenjska oblika frontotemporalne demence (bvFTD) (ang. *behavioral frontotemporal dementia*) in progresivna afazija, ki se deli na semantično demenco in progresivno nefluentno afazijo (PNFA) (Lillo, Garcin, Hornberger, Bak in Hodges, 2010).

Povezava med ALS in FTD je bila potrjena z napredkom genetike. Večina ALS primerov je sporadičnih, 5 do 10 % pa je genskih. Prvi gen, ki igra veliko vlogo pri podedovani ALS je gen superoksidne dismutaze (SOD1) za katerega se domneva, da je odgovoren za 20 %



podedovane ALS. Med SOD1 in demenco ni povezave. V primerjavi z ALS na razvoj FTD bolj vpliva zgodovina bolezni v družini (Achi in Rudnicki, 2012). Kar 40 do 45 % pacientov s FTD je imelo to bolezen v družini (Chow idr., 1999)

Študije socialne kognicije pri sporadičnem začetku ALS pomagajo razumeti kognitivne oslabitve, ki povezuje ALS s FTD. Ugotovitve kažejo, da je lahko znaten delež pacientov z ALS povezan z bvFTD, pri čemer gre za disfunkcijo tako dorsolateralnega prefrontalnega, kot tudi orbitofrontalnega in medialnega prefrontalnega dela (Goldstein in Abrahams, 2013).

Lomen-Hoerth, Anderson in Miller (2002) so pri nekaterih pacientih s FTD, ki niso imeli postavljene diagnoze ALS, ali niso imeli diagnoze v družini, ugotovili prisotnost ALS. Od 36 preiskovancev so pri petih postavili diagnozo ALS, pri dveh je EMG pokazal okvaro spodnjih motoričnih nevronov v enem udu. Pet jih je imelo vidne fascikulacije, šest težave s požiranjem, vsi pa so imeli normalne rezultate na EMG. Pri enem od bolnikov s fascikulacijami in normalnim EMG-jem se je razvila ALS v enem letu.

Lastnosti FTD-ALS se zdijo enake tistim pri bvFTD. To so spremembe osebnosti z apatijo, razdražljivostjo, izgubo empatije, stereotipnim vedenjem in spremembo apetita z večjo željo po sladki hrani. Demenca napreduje hitro, tudi pred nastopom simptomov ALS v okončinah in pred bulbarnimi značilnostmi (Lillo idr., 2010).

Pri pacientih z FTD-ALS se simptomi pričnejo pri približno 50 letih. Simptomi ALS se lahko nenadoma pojavijo, lahko se pojavijo hkrati s FTD, ali pa sledijo znakom in simptomom FTD. Najpogosteje se najprej pojavijo spremembe v kognitivnem funkcioniranju, sledijo pa spremembe na področju motorike. Interval med kognitivnimi motoričnimi težavami je lahko nekaj mesecev do 7 let, z mediano 2 leti (Achi in Rudnicki, 2012).

Pri pacientih s FTD-ALS se kaže blaga do zmerna bilateralna atrofija frontalnega in temporalnega režnja. Blodnje so pri pacientih, ki razvijejo FTD-ALS pogoste, zato je pomembno pri njihovem pojavu v kontekstu vedenjske FTD takoj raziskati ali so prisotni znaki ALS (Lillo idr., 2010). Pri bolnikih z FTD-ALS je spomin relativno ohranjen. Problemi s spominom pa naj bi bili povezani s frontalno disfunkcijo. Pacienti lahko imajo težave pri priklicu informacij ter težave na področju učenja (Massman idr., 1996).

Napoved preživetja za paciente s FTD-ALS je slabša kot za druge oblike FTD (Lillo idr., 2010) ali za paciente, ki imajo samo ALS. Pri tistih, ki so kognitivno oškodovani, vendar nimajo demence, lahko tip frontotemporalne disfunkcije vpliva na preživetje (Achi in Rudnicki, 2012).

## **5.6 Socialna kognicija in emocionalno procesiranje pri drugih nevrodegenerativnih boleznih**

V skupino nevrodegenerativnih boleznih poleg ALS uvrščamo FTD, AD, HD, PD idr., pri katerih prav tako prihaja do sprememb v socialni kogniciji in emocionalnem procesiranju.

### **5.6.1 Frontotemporalna demenca**

FTD je neokortikalna bolezen, ki nastane kot posledica degeneracije frontalnega in anteriornega temporalnega režnja (Snowden idr., 2008). FTD se začne razvijati tipično v srednjih letih, čas preživetja pa je okvirno 8 let (Neary, Snowden, in Mann, 2005). Bistvena značilnost FTD so izrazite spremembe osebnosti in spremembe na področju socialnega funkcioniranja, pojavljajo pa se tudi spremembe v vedenju. Sem spadajo upad socialnega medosebnega ravnanja, slabša regulacija vedenja, čustvena zmedenost, izguba vpogleda, slabša skrb zase, mentalna togost, neprilagodljivost, prehranske spremembe (Bathgate, Snowden, Varma, Blackshaw in Neary, 2001). Začetni znaki FTD zajemajo psihiatrične težave, kot so alkoholizem ali depresija, ki so sicer pogoste v splošni situaciji, zato lahko prizadeti posamezniki ne dobijo ustrezne diagnoze (Chow idr., 1999).

Pri FTD je problematično prepoznavanje obraznih izrazov in čustev, kar prispeva k težavam pacientov pri socialnih situacijah. Ne kažejo žalosti, prizadetosti, npr. na pogrebih, in ne sočustvujejo (npr., ko gre prijatelju slabo). V primerjavi s HD, bolniki s FTD slabše prepoznavajo čustva. Bolniki imajo težave pri izražanju tako osnovnih čustev (sreča, jeza, žalost, strah, presenečenje, gnus), kot tudi socialnih čustev (sram, empatija, sočustvovanje), kar ločuje FTD od AD in vaskularne demence (Snowden idr., 2008). Tudi Bathgate idr. (2001) v svoji študiji ugotavljajo, da pri FTD prihaja do izgube osnovnih čustev, npr. strah, in socialnih čustev, npr. sram. Za paciente je značilna sebičnost, dezinhibicija, razdražljivost, pomanjkanje higiene, apatija in izguba interesa, večja želja po sladki hrani, hiposeksualnost.

### **5.6.2 Alzheimerjeva bolezen**

AD v primerjavi s FTD večinoma ni vidnih razlik na področju socialne kognicije do poznega razvoja bolezni. Kljub temu imajo nekateri posamezniki z AD motnje socialne kognicije že v začetnih fazah bolezni (Cosentino idr., 2014). Za AD so značilne spremembe v spominu, v vidno-prostorskih funkcijah in jeziku (Bathgate idr., 2001). V zelo zgodnji stopnji bolezni so ugotovljeni primanjkljaji pri prepoznavanju znanih obrazov (Keane, Calder, Hodges in Young, 2002). Pacienti kažejo podobne primanjkljaje na testih prepoznavanja čustev kot tisti s FTD, vendar pacienti z AD ne kažejo enakih vedenjskih sprememb v zgodnji stopnji bolezni (Miller idr., 2012). V njihovi študiji je bilo ugotovljeno, da imajo bolniki z AD pri

vseh treh nalogah oslABLJENO čustvovanje, vendar pa kažejo manj sprememb v vedenju. Možno je, da pacienti z AD uporabljajo druge čustvene znake kot zdravi ljudje (npr. telesna drža, geste itd.).

Pri bolnikih z AD se pojavlja problem socialnega procesiranja pri nalogah, ki zahtevajo razumevanje drugih mentalnih stanj. V raziskavi Insch idr. (2017) so ugotovili, da so bolniki z AD pokazali težave pri jasnem razbiranju drobnih manipulacij v smeri pogleda. Prav tako so imeli težave pri refleksivnem sledenju očesnega pogleda drugega. Bolniki z AD imajo težave pri razbiranju informacij o mentalnih stanjih, tj. emocije, interesi. V isti študiji ugotavljajo, da so prejšnje raziskave o demenci in socialnem procesiranju uporabljale kompleksne naloge z uporabo nalog teorije uma, kar težko daje relevantne rezultate. Na začetni stopnji AD je značilna ohranjena socialna kognicija, ki ostaja nedotaknjena v naslednjih fazah bolezni. Kljub temu se nekateri pacienti srečajo s spremenjeno socialno kognicijo že v zgodnjih fazah bolezni (Cosentino idr., 2014).

Ljudje z AD so bili znatno slabši pri dekodiranju smeri pogleda (ang. *Decoding eye gaze direction*) v primerjavi s kontrolami iste starosti. Pokazali so primerljive rezultate s kontrolami pri sledenju pogleda (ang. *Gaze following*). Zaznavanje pogleda (ang. *Gaze detection*) je naučena kognitivna sposobnost, med tem ko je sledenje pogledu prirojen in refleksen proces. Zaznavanje pogleda zajema človekovo izbiro, ali bo nekdo gleda proti njim ali stran od njih. Rezultati kažejo na primanjkljaj socialne percepcije pri bolnikih z AD. Sposobnost sledenju smeri pogleda (ang. *Gaze direction detecting*) ima pomembno posledico za socialne funkcije in psihološke blaginje pri ljudeh, ki živijo z diagnozo. Ljudje so bili posneti v 15 minutnem pogovoru s partnerjem. Tendence za ohranjanje očesnega stika se med socialno interakcijo ohranja (Insch idr., 2017).

### 5.6.3 Huntingtonova bolezen

HD je avtosomno dominantna, progresivna bolezen, ki v prvi vrsti prizadene področje striatuma v bazalnih ganglijih (Rosas idr., 2008). Nukleus kavdatus in putamen sta prav tako zgodnji mesti patoloških sprememb (Snowden idr., 2008). Za bolezen so značilni nehoteni gibi (pravimo jim zgibki), poleg motorične oslabitve pa se že zgodaj v razvoju bolezni pojavijo tudi kognitivne težave. Bolniki imajo težave predvsem z organizacijo dnevnih aktivnosti, kar je posledica zmanjšane fleksibilnosti ter motenj načrtovanja (Lawrence, Sahakian in Robbins, 1998). Pri pacientih je oslABLJENO prepoznavanje jeze in strahu (Henley idr., 2012), ter nesorazmerno poslabšana sposobnost prepoznavanja čustvenega izražanja gnusa. Obrazno izražanje gnusa se aktivira v strukturah desni putamen in levi korteks insule, kjer je povečana aktivnost v posteriornem delu desnega cingulatnega girusa (Sprengelmeyer, Rausch, Eysel in Przuntek, 1998). Največja in najbolj konsistentna okvara pri pacientih v

HD je motnja pri procesiranju čustva jeze. Težave s prepoznavanjem jeze lahko pripelje do motenj izvajanja in motenj pri sprejemanju jeze (Snowden idr., 2008). Rezultati študije Henleyja in sodelavcev (2012) kažejo, da je HD povezana z oslabljenim prepoznavanjem negativnih čustev. Že dolga leta pred začetkom motoričnih problemov, je pri bolnikih moč zaznati začetke okvar procesiranja čustev. Bolnikih s FTD in HD imajo primanjkljaj pri prepoznavanju čustev, kar prispeva k težavam pacientov v socialnih situacijah (Snowden idr., 2003) in nagnjenosti pacientov k napačni razlagi socialnih interakcij (Snowden idr., 2008).

#### 5.6.4 Parkinsonova bolezen

PD je progresivna nevrodegenerativna bolezen, ki nastane kot posledica propadanja dopaminergičnih nevronov v črni substanci. Pozneje začnejo propadati tudi ostale subkortikalne in kortikalne regije. Zanj je značilna tetrada motoričnih simptomov: tremor, bradikenezija, rigidnost in posturalna nestabilnost. Prav tako zajema nevropsihiatrične simptome, npr. težave s spanjem in kognitivne motnje. Pri PD je opazno zmanjšana socialna kognicija, zlasti prepoznavanje čustev (Bora idr., 2015). Bolniki s PD so na testih socialne kognicije indirektnega govora pri reševanju izredno samozavestni in ne prepoznajo napak v interpretaciji (McNamara, Holtgraves, Durso in Harris, 2010).

Pri PD je okvarjena ToM, vendar šele v poznejših fazah bolezni. ToM je bistveno poslabšana pri verbalnih in vizualnih nalogah. Okvara ToM prispeva k poslabšanju vsakodnevnega delovanja pri PD (Bora, Walterfang in Velakoulis, 2015).

Pacienti s imajo težave z alternativnimi izbirami (ang. *Counterfactuals*), tj. psihološki koncept, ki vključuje oblikovanje možnih alternativ nekim dogodkom, ki so se že zgodili. To igra veliko vlogo pri kognitivnih procesih, kot so konceptualno učenje, odločanje, socialna kognicija, prilagajanje razpoloženja in izboljšanje učinkovitosti. Če imajo pacienti primanjkljaj pri formiranju alternativnih izbir, se bodo težje znašli v socialnih situacijah, s težavo bodo oblikovali načrte ali primerjali alternativne možnosti. Neučinkovitost vpliva na temeljne socialne interakcije, saj se pacienti ne zavedajo, da so njihove socialne komunikacijske spretnosti (zmožnost držati rdečo nit, podati dovolj informacij pri pogovoru, dati pravi odgovor itd.) prizadete. Bolniki s PD v primerjavi s kontrolami manj verjetneje ustvarjajo alternativne izbire, ko se spominjajo nekega negativnega dogodka iz preteklosti. Poslabšanje je verjetno povezano s frontalno disfunkcijo (McNamara, Durso, Brown in Lynch, 2003).

Bolniki s PD se soočajo s hipomimijo, ki zaradi zmanjšane hitrosti in koordinacije v obraznih mišicah omejuje ustrezne čustvene izraze na obrazu. To je simptom pri katerem izgleda, kot

da so pacienti bolj depresivni, manj socialni in manj kognitivno sposobni. Hipomimija negativno vpliva na blaginjo v družbenem okolju (Gunnery, Habermann, Saint-Hilaire, Thomas in Tickle-Degnen, 2016).

## 6 SKLEPI

S teoretičnim pregledom študij smo predstavili ALS, kronično nevrodegenerativno bolezen, ki je zaenkrat še ne znamo zdraviti. Ugotovili smo, da ALS ni zgolj bolezen motoričnega nevrona, ampak da ima tudi velik vpliv na kognitivne sposobnosti in čustvovanje. ALS je neozdravljiva bolezen in se konča s smrtjo, čas preživetja pa je odvisen od tega, ali se je bolezen začela razvijati v udih, bulbarno ali v respiratornem sistemu. Bulbarni začetek je povezan z večjo kognitivno vpletenostjo, kar pomeni krajše preživetje. Študije so pokazale, da na krajše preživetje vpliva tudi prisotnost apatije in morebitna prisotnost FTD.

Spoznali smo, da se veliko pacientov z ALS, tako kot bolniki z nekaterimi drugimi nevrodegenerativnimi boleznimi, srečuje s patološkim jokom in smehom. Gre za motnjo čustvenega izražanja, ki je posledica možganske okvare. Patološki jok/smeh ima velik vpliv na kvaliteto življenja bolnika, saj se pretirano čustvovanje ali pomanjkanje le-tega pojavlja v katerikoli socialni situaciji, večinoma ob neprimernih času (Parvizi idr., 2009). Pravilno zdravljenje ima pomembno vlogo pri bolnikovem socialnem življenju in tako zmanjša breme pri pacientih (Ahmed in Simmons, 2013).

Ugotovili smo tudi, da je ALS povezan z motnjo v delovanju socialne kognicije, ki pomeni razumevanje sebe in drugih ljudi v socialnem okolju (Penn, Sanna in Roberts, 2008). S primerjavo raziskav smo ugotovili, da so ključni del socialne kognicije zrcalni nevroni, s pomočjo katerih lahko razumemo druge ljudi. Del zrcalnih nevronov se aktivira za izvedbo ali opazovanje nekega vedenja, drugi pa se aktivirajo med izvedbo giba (Spaulding, 2013). Oškodovana socialna kognicija pri bolnikih z ALS se kaže kot slabše prepoznavanje obraznih čustvenih reakcij ter slabša zmožnost prepoznavanja očesnih izrazov. Prav tako bolniki govorijo s spremenjenim ritmom in intonacijo (Goldstein in Abrahams, 2013). Raziskava Lulé idr. (2005) je pokazala spremembe v čustvenem procesiranju bolnikov. V študiji so raziskovali pozitivne in negativne odnose bolnikov do določene situacije in ugotovili, da imajo bolniki z ALS bolj pozitiven odnos do neke čustvene situacije kot kontrole, in da so bolj dovzetni za mirne in nevtralne slike.

Pri socialnih stikih je pomembna empatija, ki je tesno povezana z zrcalnimi nevroni, in omogoča napovedovanje potreb in stanj drugih oseb (de Vignemont in Singer, 2006). Zmanjšano motivacijo, čustveno odzivnost in kognitivno aktivnost imenujemo apatija. Opisali smo, da prisotnost apatije pri ALS napoveduje preživetje, saj so pacienti z zmerno do hudo obliko apatije živeli krajši čas (Caga idr., 2016).

Osredotočili smo se tudi na teorijo uma, ki omogoča pripisovanje duševnih stanj sebi in drugim (Goldman, 2012), pomembna pa je tudi zaradi prilagajanja socialnemu okolju (Bora,

Walterfang in Velakoulis, 2015). Na podlagi študije Van der Hulsta, Baka in Abrahamsa (2015) smo ugotovili, da se pri bolnikih z ALS pojavijo težave na področju teorije uma, kar morda prispeva k vedenjskim značilnostim apatije in zmanjšanju uvida.

Če povzamemo, zrcalni sistem omogoča, da razumemo motive drugih ljudi. Empatija nam pomaga razumeti in deliti čustva in občutke z drugimi. ToM nam omogoča, da razumemo bolj abstraktne koncepte, kot so prepričanja, želje drugih. Za vse to uporabljamo specifične nevronske mreže, ki se ukvarjajo z obdelavo duševnih stanj v nas, z namenom razumeti iste duševne procese v drugih (Frith in Singer, 2008).

Novejše raziskave potrjujejo povezanost FTD (zlasti vedenjsko obliko) in ALS. Simptomi pri bolnikih s FTD-ALS se kažejo s spremembo apetita, izgubo empatije, razdražljivostjo ter vedenjskimi spremembami (Lillo idr., 2010). Prepoznavanje FTD pri bolnikih z ALS je pomembno (Lillo idr., 2010), saj imajo pacienti brez demence manj vedenjskih simptomov ter bolj ugoden potek bolezni (Goldstein in Abrahams, 2013). V primeru, da ima pacient FTD in ALS je njihovo preživetje krajše od tistih, ki imajo samo FTD ali samo ALS (Achi in Rudnicki, 2012).

Ob koncu diplomske naloge smo preverili še, kako je s socialno kognicijo pri nekaterih drugih nevrodegenerativnih boleznih (FTD, AD, HD in PD). Patološki smeh in jok se najpogosteje pojavlja pri ALS, najredkejši pa pri PD (Work idr. 2011). Bolniki s FTD, tako kot bolniki z ALS, slabše prepoznavajo obrazne izraze in čustva (Snowden idr., 2008). Pri določenih posameznikih z AD je že v začetku ravoja bolezni opazna motnja socialne kognicije (Cosentino idr., 2014). Bolniki s HD slabše prepoznavajo jezo, strah (Henley idr., 2012) in gnus (Sprengelmeyer idr., 1998). PD povzroča zmanjšano socialno kognicijo (Bora idr., 2015) in teorijo uma (Bora, Walterfang in Velakoulis, 2015).

Na podlagi študije obstoječih raziskav lahko zaključimo, da je ALS izjemno huda bolezen, katere diagnoza vpliva tako na bolnika samega, kot tudi na njegove najbližje. Spoznali smo, da bolezen ne prizadene zgolj motorike, temveč tudi socialno kognicijo. Rezultati študij zadnjega desetletja so utrdili idejo, da predstavljajo nemotorični simptomi sestavni del ALS.. Nadaljnje raziskave na tem področju bodo pomagale pri razumevanju vprašanj socialne kognicije, ki še ostajajo odprta.

## 7 LITERATURA IN VIRI

- Abu-Akel, A. in Shamay-Tsoory, S. (2011). Neuroanatomical and neurochemical bases of theory of mind. *Neuropsychologia*, 49(11), 2971–2984.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.07.012>
- Achi, E. Y. in Rudnicki, S. A. (2012). ALS and Frontotemporal Dysfunction: A Review *Neurology Research International*, 2012.  
<https://doi.org/10.1155/2012/806306>
- Ahmed, A. in Simmons, Z. (2013). Pseudobulbar affect: prevalence and management. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 9, 483–489.  
<https://doi.org/10.2147/TCRM.S53906>
- Al-Chalabi, A., Fang, F., Hanby, M. F., Leigh, P. N., Shaw, C. E., Ye, W. in Rijdsdijk, F. (2010). An estimate of amyotrophic lateral sclerosis heritability using twin data. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 81(12), 1324–1326.  
<https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.207464>
- Allman, P., Hope, R. A. in Fairburn, C. G. (1990). Emotionalism following brain damage: a complex phenomenon. *Postgraduate Medical Journal*, 66(780), 818–821.
- Arzenšek, A. (2012). Raziskovanje kognitivnih shem kot individualnih ali skupinskih struktur. *Psihološka Obzorja / Horizons of Psychology*, 21(1), 39–49.  
<https://doi.org/10.20419/2012.21.357>
- Augoustinos, M. in Walker, I. (1999). *Social cognition: an integrated introduction*. London: Sage. Pridobljeno s  
[https://www.hse.ru/data/2011/04/03/1211638031/Augoustinos,%20Walker%20\\_%20Social%20cognition.pdf](https://www.hse.ru/data/2011/04/03/1211638031/Augoustinos,%20Walker%20_%20Social%20cognition.pdf)
- Balendra, R., Jones, A., Jivraj, N., Steen, I. N., Young, C. A., Shaw, P. J., ... Al-Chalabi, A. (2015). Use of clinical staging in amyotrophic lateral sclerosis for phase 3 clinical trials. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 86(1), 45–49.  
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-306865>
- Bathgate, D., Snowden, J. S., Varma, A., Blackshaw, A. in Neary, D. (2001). Behaviour in frontotemporal dementia, Alzheimer's disease and vascular dementia. *Acta Neurologica Scandinavica*, 103(6), 367–378.
- Bora, E. (2017). Meta-analysis of social cognition in amyotrophic lateral sclerosis. *Cortex*, 88, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.11.012>



- Bora, E., Walterfang, M. in Velakoulis, D. (2015). Theory of mind in Parkinson's disease: A meta-analysis. *Behavioural Brain Research*, 292, 515–520. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.07.012>
- Borasio, G. D., Sloan, R. in Pongratz, D. E. (1998). Breaking the news in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 160, S127–S133. [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(98\)00211-1](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(98)00211-1)
- Brooks, B. R. (2007). Involuntary emotional expression disorder: treating the untreated. *CNS Spectrums*, 12(5), 23–27.
- Brooks, B. R., Crumacker, D., Fellus, J., Kantor, D. in Kaye, R. E. (2013). PRISM: A Novel Research Tool to Assess the Prevalence of Pseudobulbar Affect Symptoms across Neurological Conditions. *PLOS ONE*, 8(8), e72232. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072232>
- Burke, T., Pinto-Grau, M., Lonergan, K., Elamin, M., Bede, P., Costello, E., ... Pender, N. (2016). Measurement of Social Cognition in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Population Based Study. *PLOS ONE*, 11(8), e0160850. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160850>
- Caga, J., Turner, M. R., Hsieh, S., Ahmed, R. M., Devenney, E., Ramsey, E., ... Kiernan, M. C. (2016). Apathy is associated with poor prognosis in amyotrophic lateral sclerosis. *European Journal of Neurology*, 23(5), 891–897. <https://doi.org/10.1111/ene.12959>
- Carpenter, M., Nagell, K., Tomasello, M., Butterworth, G. in Moore, C. (1998). Social Cognition, Joint Attention, and Communicative Competence from 9 to 15 Months of Age. *Monographs of the Society for Research in Child Development*, 63(4), i-174. <https://doi.org/10.2307/1166214>
- Cellura, E., Spataro, R., Taiello, A. C. in La Bella, V. (2012). Factors affecting the diagnostic delay in amyotrophic lateral sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 114(6), 550–554. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2011.11.026>
- Chase, T. N. (2011). Apathy in Neuropsychiatric Disease: Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment. *Neurotoxicity Research*, 19(2), 266–278. <https://doi.org/10.1007/s12640-010-9196-9>
- Chio, A., Logroscino, G., Hardiman, O., Swingler, R., Mitchell, D., Beghi, E. in Traynor, B. G. (2009). Prognostic factors in ALS: A critical review. *Amyotrophic Lateral Sclerosis: Official Publication of the World Federation of Neurology Research*

- Group on Motor Neuron Diseases*, 10(5–6), 310–323.  
<https://doi.org/10.3109/17482960802566824>
- Chow, T. W., Miller, B. L., Hayashi, V. N. in Geschwind, D. H. (1999). Inheritance of Frontotemporal Dementia. *Archives of Neurology*, 56(7), 817–822.  
<https://doi.org/10.1001/archneur.56.7.817>
- Cosentino, S., Zahodne, L. B., Brandt, J., Blacker, D., Albert, M., Dubois, B. in Stern, Y. (2014). Social cognition in Alzheimer's disease: A separate construct contributing to dependence. *Alzheimer's & Dementia*, 10(6), 818–826.  
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.12.021>
- de Vignemont, F. in Singer, T. (2006). The empathic brain: how, when and why? *Trends in Cognitive Sciences*, 10(10), 435–441. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2006.08.008>
- Fang, F., Kamel, F., Lichtenstein, P., Bellocco, R., Sparén, P., Sandler, D. P. in Ye, W. (2009). Familial aggregation of amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of Neurology*, 66(1), 94–99. <https://doi.org/10.1002/ana.21580>
- Friedman, A. in Freedman, D. (1950). Amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Nervous & Mental Disease*, 111(1), 1–18. Pridobljeno 26. 4. 2017, s [http://journals.lww.com/jonmd/Fulltext/1950/11110/AMYOTROPHIC\\_LATERAL\\_SCLEROSIS\\_1.aspx](http://journals.lww.com/jonmd/Fulltext/1950/11110/AMYOTROPHIC_LATERAL_SCLEROSIS_1.aspx)
- Frith, C. D. in Singer, T. (2008). The role of social cognition in decision making. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 363(1511), 3875–3886. <https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0156>
- Goldman, A. I. (2008). Mirroring, mindreading, and simulation. *Mirror neuron systems* (311–330). Pridobljeno s [http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-59745-479-7\\_14](http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-59745-479-7_14)
- Goldman, A. I. (2012). *Theory of mind* (Vol. 1). Oxford Handbooks Online. Pridobljeno s [http://diabeto.enseiht.fr/download/perception/Goldman\\_2012.pdf](http://diabeto.enseiht.fr/download/perception/Goldman_2012.pdf)
- Goldstein, L. H. in Abrahams, S. (2013). Changes in cognition and behaviour in amyotrophic lateral sclerosis: nature of impairment and implications for assessment. *The Lancet Neurology*, 12(4), 368–380. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70026-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70026-7)
- Havins, W. (2014). *Apathy, depression, and emotional lability in patients with amyotrophic lateral sclerosis*. University of Houston. Pridobljeno s <http://search.proquest.com/openview/229bb335491251813a49bd41bb6c8b17/1?pq-origsite=gscholar&cbl=18750&diss=y>

- Henley, S. M. D., Novak, M. J. U., Frost, C., King, J., Tabrizi, S. J. in Warren, J. D. (2012). Emotion recognition in Huntington's disease: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(1), 237–253. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.06.002>
- Hübers, A., Kassubek, J., Grön, G., Gorges, M., Aho-Oezhan, H., Keller, J., ... Ludolph, A. C. (2016). Pathological laughing and crying in amyotrophic lateral sclerosis is related to frontal cortex function. *Journal of Neurology*, 263(9), 1788–1795. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8201-5>
- Insch, P. M., Slessor, G., Warrington, J. in Phillips, L. H. (2017). Gaze detection and gaze cuing in Alzheimer's disease. *Brain and Cognition*, 116, 47–53. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2017.03.004>
- Jacob, P. (2008). What do mirror neurons contribute to human social cognition? *Mind & Language*, 23(2), 190–223.
- Jelsone-Swain, L., Persad, C., Burkard, D. in Welsh, R. C. (2015). Action Processing and Mirror Neuron Function in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis: An fMRI Study. *PLOS ONE*, 10(4), e0119862. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119862>
- Keane, J., Calder, A. J., Hodges, J. R. in Young, A. W. (2002). Face and emotion processing in frontal variant frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*, 40(6), 655–665. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(01\)00156-7](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(01)00156-7)
- Kiernan, M. C., Vucic, S., Cheah, B. C., Turner, M. R., Eisen, A., Hardiman, O., ... Zoing, M. C. (2011). Amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet*, 377(9769), 942–955. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61156-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61156-7)
- Kilner, J. M. (2011). More than one pathway to action understanding. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(8), 352–357. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.06.005>
- Kirbiš, M., Koritnik, B., Leonardis, L., Grošelj, L. D., Klinar, P., Kovačič, S. R. in Zidar, J. (2015). Amyotrophic lateral sclerosis in Slovenia – analysis of patient population at the Ljubljana Institute of Clinical Neurophysiology. *Slovenian Medical Journal*, 84(7–8). Pridobljeno s <http://vestnik.sz.d.si/index.php/ZdravVest/article/view/1273>
- Knibb, J. A., Keren, N., Kulka, A., Leigh, P. N., Martin, S., Shaw, C. E., ... Al-Chalabi, A. (2016). A clinical tool for predicting survival in ALS. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 87(12), 1361–1367. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-312908>

- Lawrence, A. D., Sahakian, B. J. in Robbins, T. W. (1998). Cognitive functions and corticostriatal circuits: insights from Huntington's disease. *Trends in Cognitive Sciences*, 2(10), 379–388. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(98\)01231-5](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(98)01231-5)
- Lillo, P., Garcin, B., Hornberger, M., Bak, T. H. in Hodges, J. R. (2010). Neurobehavioral Features in Frontotemporal Dementia With Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Archives of Neurology*, 67(7), 826–830. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.146>
- Lomen-Hoerth, C., Anderson, T. in Miller, B. (2002). The overlap of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Neurology*, 59(7), 1077–1079.
- Lulé, D., Kurt, A., Jürgens, R., Kassubek, J., Diekmann, V., Kraft, E., ... Anders, S. (2005). Emotional responding in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology*, 252(12), 1517–1524. <https://doi.org/10.1007/s00415-005-0907-8>
- Massman, P. J., Sims, J., Cooke, N., Haverkamp, L. J., Appel, V. in Appel, S. H. (1996). Prevalence and correlates of neuropsychological deficits in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 61(5), 450–455.
- McDermott, C. J. in Shaw, P. J. (2008). Diagnosis and management of motor neurone disease. *BMJ*, 336(7645), 658–662. <https://doi.org/10.1136/bmj.39493.511759.BE>
- McNamara, P., Durso, R., Brown, A. in Lynch, A. (2003). Counterfactual cognitive deficit in persons with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 74(8), 1065–1070. <https://doi.org/10.1136/jnnp.74.8.1065>
- McNamara, P., Holtgraves, T., Durso, R. in Harris, E. (2010). Social cognition of indirect speech: Evidence from Parkinson's disease. *Journal of Neurolinguistics*, 23(2), 162–171. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroling.2009.12.003>
- Miller, L. A., Hsieh, S., Lah, S., Savage, S., Hodges, J. R. in Piguet, O. (2012). One size does not fit all: face emotion processing impairments in semantic dementia, behavioural-variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease are mediated by distinct cognitive deficits. *Behavioural Neurology*, 25(1), 53–60.
- Moura, M. C., Novaes, M. R. C. G., Eduardo, E. J., Zago, Y. S. S. P., Freitas, R. D. N. B. in Casulari, L. A. (2015). Prognostic Factors in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Population-Based Study. *PLoS ONE*, 10(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141500>
- Neary, D., Snowden, J. in Mann, D. (2005). Frontotemporal dementia. *The Lancet Neurology*, 4(11), 771–780. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70223-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70223-4)

- Oh, H., Kang, S. W., Choi, W. A., Lee, J. W., Suh, M. in Kim, E. Y. (2017). Motor Neuron Disease Presenting With Acute Respiratory Failure: A Case Study. *Annals of Rehabilitation Medicine*, 41(2), 328–331. <https://doi.org/10.5535/arm.2017.41.2.328>
- Palmieri, A., Naccarato, M., Abrahams, S., Bonato, M., D'Ascenzo, C., Balestreri, S., ... Sorarù, G. (2010). Right hemisphere dysfunction and emotional processing in ALS: an fMRI study. *Journal of Neurology*, 257(12), 1970–1978. <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5640-2>
- Parvizi, J., Coburn, K. L., Shillcutt, S. D., Coffey, C. E., Lauterbach, E. C. in Mendez, M. F. (2009). Neuroanatomy of Pathological Laughing and Crying: A Report of the American Neuropsychiatric Association Committee on Research. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 21(1), 75–87. <https://doi.org/10.1176/jnp.2009.21.1.75>
- Penn, D. L., Sanna, L. J. in Roberts, D. L. (2008). Social Cognition in Schizophrenia: An Overview. *Schizophrenia Bulletin*, 34(3), 408–411. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn014>
- Petrov, D., Mansfield, C., Moussy, A. in Hermine, O. (2017). ALS Clinical Trials Review: 20 Years of Failure. Are We Any Closer to Registering a New Treatment? *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9(68). <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00068>
- Radakovic, R., Stephenson, L., Colville, S., Swingler, R., Chandran, S. in Abrahams, S. (2016). Multidimensional apathy in ALS: validation of the Dimensional Apathy Scale. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 87(6), 663–669. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-310772>
- Robert, P., Onyike, C. U., Leentjens, A. F. G., Dujardin, K., Aalten, P., Starkstein, S., ... Byrne, J. (2009). Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders. *European Psychiatry*, 24(2), 98–104. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2008.09.001>
- Roche, J. C., Rojas-Garcia, R., Scott, K. M., Scotton, W., Ellis, C. E., Burman, R., ... Al-Chalabi, A. (2012). A proposed staging system for amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*, 135(3), 847–852. <https://doi.org/10.1093/brain/awr351>
- Rosas, H. D., Salat, D. H., Lee, S. Y., Zaleta, A. K., Pappu, V., Fischl, B., ... Hersch, S. M. (2008). Cerebral cortex and the clinical expression of Huntington's disease: complexity and heterogeneity. *Brain: A Journal of Neurology*, 131(4), 1057–1068. <https://doi.org/10.1093/brain/awn025>

- Smith, E. R. in Semin, G. R. (2007). Situated social cognition. *Current Directions in Psychological Science*, 16(3), 132–135.
- Snowden, J. S., Austin, N. A., Sembi, S., Thompson, J. C., Craufurd, D. in Neary, D. (2008). Emotion recognition in Huntington's disease and frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*, 46(11), 2638–2649.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.04.018>
- Snowden, J. S., Gibbons, Z. C., Blackshaw, A., Doubleday, E., Thompson, J., Craufurd, D., ... Neary, D. (2003). Social cognition in frontotemporal dementia and Huntington's disease. *Neuropsychologia*, 41(6), 688–701.
- Spaulding, S. (2013). Mirror neurons and social cognition. *Mind & Language*, 28(2), 233–257.
- Sprengelmeyer, R., Rausch, M., Eysel, U. T. in Przuntek, H. (1998). Neural structures associated with recognition of facial expressions of basic emotions. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 265(1409), 1927–1931.
- Štukovnik, V., Zidar, J., Repovš, G. (2013). Kognitivna oškodovanost pri amiotrofični lateralni sklerozi - nevropsihološka perspektiva. *Zdrav Vestn*, 82(11), 755-766.
- Thakore, N. J. in Pioro, E. P. (2017). Laughter, crying and sadness in ALS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Pridobljeno s  
<http://jnnp.bmj.com/content/early/2017/06/01/jnnp-2017-315622>
- Tortelli, R., Copetti, M., Arcuti, S., Tursi, M., Iurillo, A., Barulli, M. R., ... Logroscino, G. (2016). Pseudobulbar affect (PBA) in an incident ALS cohort: results from the Apulia registry (SLAP). *Journal of Neurology*, 263(2), 316–321.  
<https://doi.org/10.1007/s00415-015-7981-3>
- Tsujimoto, M., Senda, J., Ishihara, T., Niimi, Y., Kawai, Y., Atsuta, N., ... Sobue, G. (2011). Behavioral changes in early ALS correlate with voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging. *Journal of the Neurological Sciences*, 307(1), 34–40.  
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.05.025>
- Unglik, J., Lacomblez, L., Salachas, F., Pradat, P., Bruneteau, G., Lenglet, T., ... Bungener, C. (2016). Emotional feeling, coping strategies and apathy in amyotrophic lateral sclerosis. *European Health Psychologist*, 18, 887.
- van Blitterswijk, M., DeJesus-Hernandez, M., & Rademakers, R. (2012). How do C9ORF72 repeat expansions cause ALS and FTD: can we learn from other non-coding repeat

- expansion disorders? *Current Opinion in Neurology*, 25(6), 689–700.  
<https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32835a3efb>
- van der Hulst, E.-J., Bak, T. H. in Abrahams, S. (2015). Impaired affective and cognitive theory of mind and behavioural change in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 86(11), 1208–1215.  
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-309290>
- Watermeyer, T. J., Brown, R. G., Sidle, K. C. L., Oliver, D. J., Allen, C., Karlsson, J., ... Goldstein, L. H. (2015). Executive dysfunction predicts social cognition impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology*, 262(7), 1681–1690.  
<https://doi.org/10.1007/s00415-015-7761-0>
- Work, S. S., Colamonicio, J. A., Bradley, W. G. in Kaye, R. E. (2011). Pseudobulbar affect: an under-recognized and under-treated neurological disorder. *Advances in Therapy*, 28(7), 586–601. <https://doi.org/10.1007/s12325-011-0031-3>
- Zoccolella, S., Beghi, E., Palagano, G., Fraddosio, A., Guerra, V., Samarelli, V., ... for the SLAP registry. (2007). Riluzole and amyotrophic lateral sclerosis survival: a population-based study in southern Italy: Riluzole and ALS survival in Puglia. *European Journal of Neurology*, 14(3), 262–268. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01575.x>