

UNIVERZA NA PRIMORSKEM
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

ZAKLJUČNA NALOGA
KOGNITIVNA IN VEDENJSKA OŠKODOVANOST
BOLNIKOV Z AMIOTROFIČNO LATERALNO
SKLEROZO (ALS)

UNIVERZA NA PRIMORSKEM
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

Zaključna naloga

**Kognitivna in vedenjska oškodovanost bolnikov z amiotrofično
lateralno sklerozo (ALS)**

Cognitive and behavioral impairment in patients with amyotrophic lateral
sclerosis (ALS)

Ime in priimek: Kaja Petek

Študijski program: Biopsihologija

Mentor: doc. dr. Blaž Koritnik

Somentor: prof. dr. Ernest Ženko

Koper, september 2017

Ključna dokumentacijska informacija

Ime in PRIIMEK: Kaja PETEK

Naslov zaključne naloge: Kognitivna in vedenjska oškodovanost bolnikov z amiotrofično lateralno sklerozo (ALS)

Kraj: Koper

Leto: 2017

Število listov: 46 Število slik: 1 Število tabel: 5

Število referenc: 52

Mentor: doc. dr. Blaž Koritnik

Somentor: prof. dr. Ernest Ženko

Ključne besede: amiotrofična lateralna sklerozo, kognitivne spremembe, vedenjske spremembe, frontotemporalna demenca

Izvleček:

Zaključna naloga s pomočjo sistematičnega pregleda obstoječe znanstvene literature omogoča celosten vpogled in razumevanje neuro-bio-psiholoških vidikov kognitivno-vedenjskih sprememb pri bolnikih z amiotrofično lateralno sklerozo (ALS). Predstavlja rezultate raziskave, v kateri so avtorji s pomočjo slovenske različice Edinburškega kognitivnega in vedenjskega presejalnega testa za ALS (ECAS) ocenjevali kognitivno in vedenjsko stanje bolnikov z ALS.

V raziskavi je sodelovalo 28 bolnikov z ALS, ki jih obravnavajo v Skupini za ALS na Kliničnem inštitutu za klinično nevrofiziologijo (KIKN) Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani, testiranja pa so potekala v sklopu ambulantnih pregledov. Pri reševanju vprašalnika o vedenjskih spremembah je sodelovalo 20 svojcev, ki so bolnike spremljali pri pregledu. Podatke o starosti ob nastopu bolezni, trajanju od prejetja diagnoze, fenotipu pričetka bolezni ter morebitnih predhodnih zdravljenjih nevroloških ali psihiatričnih motenj smo pridobili iz zdravstvene dokumentacije. Lečeči nevrolog je na dan pregleda označil tudi fazo bolezni v skladu s protokolom za določanje stopnje bolezni ALS King's staging. Vsi zbrani podatki so bili obdelani v programu SPSS, s katerim smo izvedli statistično analizo.

Rezultati so pokazali prisotnost kognitivne okvare pri dobrih 15 % vzorca, enak odstotek pa je izkazal tudi vedenjske spremembe. Najpogosteje okvarjene so bile pri bolnikih jezikovne in izvršilne funkcije. Zaradi majhne velikosti vzorca statistično značilne korelacije med stopnjo bolezni ALS in kognitivno oškodovanostjo ter tipom pričetka bolezni in kognitivno oškodovanostjo nismo uspeli dokazati. Rezultati kažejo, da se kognitivno-vedenjske spremembe v slovenski populaciji bolnikov z ALS ne razlikujejo bistveno od sprememb ugotovljenih v predhodnih študijah.

Key words documentation

Name and SURNAME: Kaja PETEK

Title of the final project paper: Cognitive and behavioural impairment in patients with amyotrophic lateral sclerosis

Place: Koper

Year: 2017

Number of pages: 46 Number of figures: 1 Number of tables: 5

Number of references: 52

Mentor: Assist. Prof. Blaž Koritnik, PhD

Co-Mentor: Prof. Ernest Ženko, PhD

Keywords: amyotrophic lateral sclerosis, cognitive changes, behavioural changes, frontotemporal dementia

Abstract:

With a review of current neuroscientific findings, this thesis offers an overview of neuro-bio-psychological aspects of cognitive-behavioural changes in patients with ALS. It presents findings from a study in which the authors use Slovenian version of the Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen to evaluate the cognitive-behavioural state of patients with ALS.

28 patients treated by a specialised ALS team at the Institute of Clinical Neurophysiology, University Medical Centre Ljubljana, participated in the study. Patients completed the test during their regular medical check-up. 20 relatives who accompanied the patients also participated at completing the questionnaire about behavioural changes. Data on age at the onset of the disease, the duration of illness from the diagnosis, the phenotype of the onset of the disease, and any previous treatment of neurological or psychiatric disorders were obtained from the health documentation. On the day of the examination, the treating neurologist also marked the stage of the disease according to the ALS King's staging protocol. All collected data were processed in the SPSS program, with which we carried out the statistical analysis.

The results showed the presence of cognitive impairment in 15% of the sample, and the same percentage showed behavioral changes. The most common deficits were found in language and executive functions. Due to the small sample size, statistically significant correlations between the level of ALS disease and cognitive impairment and the type of disease and cognitive impairment failed to be proven. The results show that cognitive-behavioral changes in the Slovenian population of ALS patients do not differ significantly from the changes found in previous studies.

ZAHVALA

Iskreno se zahvaljujem

doc. dr. Blažu Koritniku, za vso mentorsko podporo, s katero ste mi odprli prva vrata v svet klinične nevroznanosti, predvsem pa tudi za navdihujočo srčnost in profesionalen odnos pri svojem delu;

prof. dr. Janezu Zidarju in ge. Stanki Ristič Kovačič, za neuradno mentorstvo, predane izkušnje in znanje, ter celotnemu timu ALS na KIKN Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani, za zaupanje in prijetno sodelovanje;

sodelujočim v raziskavi in ostalim, ki se vztrajno borijo z boleznijo ALS, za zaupanje v nevroznanost;

dr. Viti Štukovnik, za strokovno vodstvo in napotke pri izvajanju testiranj;

prof. dr. Ernestu Ženku za somentorstvo, za vse koristne napotke pri izdelavi zaključne naloge ter stimulaturna predavanja tekom študija;

Davidu in Nevi za predano znanje in pomoč pri statistični obdelavi podatkov;

družini, brez katere moja študijska pot in akademsko udejstvovanje ne bi bila mogoča;

Andražu, za akademski navdih in podporo na začetku te ustvarjalne poti;

sestri Tjaši, prijateljem Marti, Klari, Živi, Maticu, Davidu M., Davidu H., Kevinu in Nikolini, ki ste vseskozi verjeli v moje delo in mi stali ob strani.

KAZALO VSEBINE

1 UVOD.....	1
1.1 Amiotrofična lateralna skleroza skozi prizmo nevropsihološke znanosti.....	1
1.1.1 Multisistemska nevrolška oškodovanost.....	1
1.1.2 Tipi kognitivnih okvar pri ALS in njihovo nevrobiološko ozadje.....	2
1.1.3 Nevrobiološke spremembe procesiranja emocij pri ALS.....	7
1.1.4 Vedenjske spremembe pri ALS in spremembe socialne kognicije.....	10
1.1.5 Komorbidnost amiotrofične lateralne skleroze in frontotemporalne demence.....	13
1.2 Namen dela in raziskovalna vprašanja.....	16
1.2.1 Hipoteze.....	17
2 METODA.....	17
2.1 Vzorec.....	17
2.2 Pripomočki.....	18
2.2.1 Edinburški kognitivni in vedenjski presejalni test za ALS (ECAS).....	18
2.2.2 Sistem za določanje stopnje bolezni ALS King's staging.....	20
2.3 Postopek.....	21
3 REZULTATI.....	23
3.1 Okvara kognitivnih funkcij.....	23
3.1.1 Okvare posameznih sklopov kognitivnih funkcij.....	24
3.2 Korelacija kognitivne okvare s stopnjo bolezni ALS.....	25
3.3 Korelacija med tipom pričetka bolezni ALS in kognitivno okvaro.....	25
4 INTERPRETACIJA.....	26
4.1 Kognitivna oškodovanost.....	27
4.2 Vedenjska spremenjenost.....	27
4.3 Okvare posameznih kognitivnih funkcij.....	28
4.4 Povezava med kognitivno okvaro in stopnjo bolezni ALS.....	29
4.5 Povezava med tipom pričetka bolezni ALS in kognitivno okvaro.....	29
4.6 Omejitve zaključne naloge.....	30
4.7 Pomen zaključne naloge.....	31
5 SKLEPI.....	32
6 LITERATURA IN VIRI.....	33

KAZALO PREGLEDNIC

Tabela 2.01	20
Tabela 3.01	23
Tabela 3.03	24
Tabela 3.04	26
Tabela 4.05	26

KAZALO SLIK IN GRAFIKONOV

Slika 3.01	25
------------------	----

SEZNAM KRATIC

ALS	amiotrofična lateralna skleroza
ALSbi	ALS z vedenjsko okvaro
ALSci	ALS s kognitivno okvaro
ALSci/bi	ALS s kognitivno in vedenjsko okvaro
ALS/FTD	ALS s komorbidno frontotemporalno demenco
bvFTD	vedenjska oblika frontotemporalne demence
DLPFC	dorzolateralna prefrontalna možganska skorja
DTI	difuzijsko magnetnoresonančno slikanje
ECAS	Edinburški kognitivni in vedenjski presejalni preizkus (Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen)
fMRI	funkcijska magnetne resonanca
FTD	frontotemporalna demenca
IMV	invazivna mehanska ventilacija
KIKN	Klinični inštitut za klinično nevrofiziologijo
KPSS	Kratek preizkus spoznavnih sposobnosti
LMND	okvara spodnjega motoričnega nevrona
NIMV	neinvazivna mehanska ventilacija
PEG	perkutana endoskopska gastrostoma
PET	pozitronska emisijska tomografija
PLS	primarna lateralna skleroza
PMA	progresivna mišična atrofija
WCST	Wisconsinski test urejanja kart (Wisconsin Card Sorting Test)

1 UVOD

1.1 Amiotrofična lateralna skleroza skozi prizmo nevropsihološke znanosti

Amiotrofična lateralna skleroza (ALS) je progresivna neurodegenerativna bolezen, ki primarno prizadene motorični živčni sistem. Njeno drugo ime, bolezen motoričnega nevrona, razkriva, da gre za prizadetost motoričnih nevronov v primarni motorični skorji in anteriornem delu hrbtenjače (Irwin, Lippa in Swearer, 2007). Za posameznika to pomeni atrofijo mišičnih vlaken ter postopno izgubo moči in gibljivosti udov, kar vodi v končno nepokretnost, ki zahteva 24-urne oskrbe. Zaradi pogostih zapletov pri požiranju, ki so posledica šibkosti odgovornih mišic, so se nekateri bolniki, zavoljo uspešnega hranjenja in vzdrževanja padajoče telesne teže, primorani odločiti za uporabo perkutane endoskopske gastrostome (PEG). Ob nastopu dihalne nezadostnosti je potrebna uporaba neinvazivne mehanske ventilacije (NIMV), v kasnejših stadijih, ko bolezen močno napreduje, pa pride v poštev tudi invazivna mehanska ventilacija (IMV). Njihove osnovne življenjske potrebe in bivanje so tako še bolj podvržene odvisnosti od svojcev oziroma skrbnikov, pri čemer pa je slej kot prej otežena tudi govorna komunikacija z okolico. Zaradi oslabljenega delovanja govornih mišic je namreč potrebna uporaba računalniškega komunikatorja in neverbalnega sporazumevanja.

Povprečna starost ob nastopu bolezni je med šestdesetim in sedemdesetim letom, redkeje zbolevalo tudi mlajši. Vzroki nastanka bolezni še niso razjasnjeni, se pa znanost nagiba k tezi, da gre za kompleksni genetski mehanizem (Jiménez - Jiménez idr., 2005; Štukovnik, Zidar in Repovš, 2013). Stroka navaja različne ocene dolžine povprečnega preživetja po nastopu simptomov, običajno v razponu od 1 do 5 let (Irwin, Lippa in Swearer, 2007; Kiernan idr., 2011; Kirbiš idr., 2015; Štukovnik, Zidar in Repovš, 2013). Prognoza je odvisna od fenotipa pričetka bolezni, hitrosti napredovanja bolezni, zgodnje prisotnosti prizadetosti dihalnih mišic, prehranskega statusa, starosti ob nastopu simptomov (Kiernan idr., 2011) in časovnega razpona med prvimi simptomi ter postavitvijo diagnoze (Kirbiš idr. 2013). Tragičnost, ki jo pogosto izkušajo prizadeti z ALS, je v ohranjenem delovanju možganskih struktur, ki omogočajo zavestno spremljanje razvoja bolezni in kontinuiranega fizičnega propadanja, zaradi česar imajo bolniki pogosto občutek ujetosti v nefunkcionalnem telesu.

1.1.1 Multisistemska nevrološka oškodovanost

Klinično se bolezen kaže kot sočasen pojav znakov okvare spodnjega motoričnega nevrona (mišična atrofija, fascikulacije in upad mišične moči) in zgornjega motoričnega nevrona

(patološki refleksni odzivi in mišična spastičnost) (Kiernan idr., 2011). Ker atrofija prizadene organizem celostno, so okvarjene tudi govorne in požiralne mišice, zaradi česar govor postane dizartričen, pojavijo se težave s požiranjem, sčasoma pa so prizadete tudi dihalne mišice, zaradi česar pride do odpovedi dihanja in smrti (Kirbiš idr., 2015).

Bolezen se pojavi žariščno, torej le v določenem telesnem segmentu, glede na slednje pa ločimo dva fenotipa pričetka bolezni. Spinalna oblika ALS najprej prizadene posamezne ude, najpogosteje noge (Štukovnik, Zidar in Repovš, 2013). V približno 15—20 % primerov je začetek bulbaren, kar pomeni težave pri govoru in požiranju zaradi prizadetosti mišic, ki jih oživčujejo možganski živci. Ta fenotip pričetka bolezni je tudi dejavnik tveganja za slabšo prognozo. Začetna vključenost mišic trupa in respiratornega sistema se pojavi pri približno 5 % (Kiernan idr., 2011). Ne glede na pričetek bolezni pa so z njenim napredovanjem prizadeti vsi telesni segmenti.

Atipične oblike pričetka bolezni vključujejo izgubo telesne teže (prav tako dejavnik tveganja za slabšo prognozo), krče in fascikulacije v odsotnosti mišične šibkosti, čustveno labilnost in kognitivni upad, tipičen za okvare frontalnega režnja (Kiernan idr., 2011).

Četudi je sprva veljalo, da naj bi vse miselne funkcije ostale nedotaknjene, danes vse več raziskav kaže na patološke spremembe ekstramotoričnih možganskih predelov. Gre predvsem za okvare prefrontalnega in frontalnega korteksa (Lulé idr., 2007), znaki teh deficitov pa so podobni simptomom frontotemporalne demence (FTD). Ta se sicer v čisti formi pojavi pri približno 2—5 % bolnikov z ALS (Lulé idr., 2005), medtem ko je sam kognitivni upad v populaciji bolnikov z ALS precej pogostejši (Cerami idr., 2013). Tako se je oblikovala hipoteza, da sta morda ti dve bolezni dve skrajni točki istega kontinuuma.

Z novimi dognanji stroke ALS vse bolj prevzema definicijo multisistemske motnje, ki se poleg sprememb motoričnega živčnega sistema kaže v okvarah kognitivnih funkcij, motnjah socialne kognicije, s pogostimi deficiti na področju čustvene empatije, ter v spremembah vedenja (Cerami idr., 2013).

1.1.2 Tipi kognitivnih okvar pri ALS in njihovo nevrobiološko ozadje

Consonni idr. (2013) povzemajo rezultate raziskav, ki prevalenco kognitivne oškodovanosti pri tej bolezni ocenjujejo na 10—75 %, pojavnost simptomov, ustreznih čisti obliki demence, pa je med 15—41 % (Irwin, Lippa in Swearer, 2007; Lillo, Savage, Mioshi, Kiernan in Hodges, 2012; Woolley idr., 2010). Deficiti se pojavljajo tako v sporadičnih kot familiarnih oblikah bolezni ALS.

Znanstveniki opisujejo zelo širok spekter stopenj okvare miselnih funkcij, od blagih, nezaznavnih sprememb do hude nevrodegeneracije, ki ustreza kriterijem za FTD (Irwin, Lippa in Swearer, 2007). Murphy idr. (2016) s pomočjo Kognitivno vedenjskega

presejalnega testa za ALS (ALS CBS, ang. *ALS Cognitive Behavioral Screen*) odkrijejo FTD pri 6,5 % vzorca, blag kognitivni upad pa zaznajo pri kar 54 % vzorca.

Ringholz idr. (2005) na podlagi svoje raziskave stopenj kognitivne oškodovanosti pri osebah z ALS (N = 279) določijo tri stopnje okvar:

- 1.) blag kognitivni upad, ki ga odkrijejo pri 32 % vzorca;
- 2.) zmeren kognitivni upad, prisoten pri 13 % vzorca;
- 3.) hud kognitivni upad, prisoten pri 6 % vzorca.

Ugotavljajo tudi, da okvare miselnih funkcij niso pomembno korelirale z rezultati testov depresivnosti ali resnostjo in trajanjem motoričnih in bulbarnih simptomov bolezni. Prav tako izključujejo možnost pomembnega vpliva fenotipa pričetka bolezni (bulbarni ali spinalni) na stopnjo kognitivnega upada, kar nekateri drugi raziskovalci navajajo kot pomemben dejavnik vpliva (Irwin, Lippa in Swearer, 2007; Kiernan idr., 2011; Lomen - Hoerth idr., 2003).

Consonni in sodelavci (2013) predlagajo bolj fenomenološko razdelitev stopenj sprememb v obmotoričnih možganskih področjih. Ločijo ALS s kognitivno oškodovanostjo (*ALSci*; *ALS with cognitive impairment*), ALS z vedenjsko oškodovanostjo (*ALSbi*; *ALS with behavioural impairment*), ALS s kognitivnimi in vedenjskimi spremembami (*ALSci/bi*) in pa ALS s komorbidno frontotemporalno demenco (ALS/FTD) — slednja naj bi se pojavila pri 10—15 % populacije bolnikov z ALS (Burke idr., 2016).

Vzorec kognitivnih sprememb je pri tistih z *ALSci* podoben vzorcem ALS z demenco, le da so simptomi blažji. Očitna razlika je selektivnost kognitivnega upada pri *ALSci* za izvršilne funkcije, medtem ko so okvare pri demenci bolj razpršene in generalizirane, pri čemer primarno prizadenejo izvršilne funkcije in spomin. To govori v prid študijam, ki izvršilne funkcije postavljajo za osrednjo vez hipoteze o kontinuumu med ALS in FTD (Consonni idr., 2013).

Vendar pa so najpogostejše motnje na področju jezika, ki se pojavijo pri 35 % populacije (Abrahams, Newton, J., Niven, Foley in Bak, 2014), in sicer v generiranju besed (Consonni idr., 2013; Kew idr., 1993; Štukovnik, Zidar, Podnar in Repovš, 2010), poimenovanju (Ringholz idr., 2005) in razumevanju (Irwin, Lippa in Swearer, 2007). So posledica vpliva atrofije motoričnih in premotoričnih delov korteksa na sposobnost procesiranja signalov za zagon jezikovnih operacij. Med njimi je besedna tekočnost najboljši indikator degeneracije frontalnih in temporalnih režnjev, hkrati pa je tudi najdovzetenjša za nevrološke spremembe, ki jih povzroči ALS (Consonni idr., 2013). Tovrsten vzorec motenj je bil že opisan pri ALS-bolnikih z obliko FTD, kjer je primarno prizadet jezik (Ringholz idr., 2005). Generiranje besed in besedna tekočnost sta tesno povezani funkciji, katerih temelj je

sposobnost začenjanja naloge (Štukovnik, Zidar in Repovš, 2013), zato slabše delovanje prefrontalnega korteksa upravičeno velja za grožnjo omenjenim jezikovnim spretnostim. Okrog 30 % bolnikov ima kombinacijo okvare izvršilnih funkcij ter jezika in besedne tekočnosti (Abrahams, Newton, Niven, Foley in Bak, 2014; Niven idr., 2015).

Abrahams, Newton, Niven, Foley in Bak (2014) okvaro izvršilnih funkcij, ki jih nadzoruje frontalni reženj, ugotavljajo pri 23 % populacije. Gre za funkcije višjega reda, ki upravljajo preostale miselne dejavnosti. Prispevajo k reševanju problemskih nalog, inhibiciji odzivov in uravnavanju vedenja, asimilaciji novosti, pa tudi motivaciji (Štukovnik, Zidar in Repovš, 2013). Za ALS s kognitivnim upadom so tako značilne okvare usmerjanja in vzdrževanja pozornosti, delovnega spomina, besedne tekočnosti (Cerami idr., 2013; Lule idr., 2005; Lule idr., 2007; Ringholz idr., 2005) in sklepanja (Consonni idr., 2013), kar nekateri opisujejo kot frontalni diseksekutivni sindrom (Ringholz idr., 2005; Strong idr., 2009, v Girardi, MacPherson in Abrahams, 2011; Štukovnik, Zidar in Repovš, 2013). Irwin, Lippa in Swearer (2007) navajajo okrnjeno zmožnost načrtovanja ter težave pri abstraktnem reševanju problemov na testu WCST¹, ki zahteva kognitivno fleksibilnost. V svoji raziskavi so Consonni in ostali (2013) dezorganiziranost, miselno rigidnost in nespontanost odkrili pri 20 % ALS-bolnikov, čeravno je potrebno omeniti, da je šlo za majhen vzorec 23 bolnikov. Nenavadnosti so se pri bolnikih z ALS pokazale tudi pri reševanju nalog, ki preverjajo sposobnost organiziranja in samoregulacije (Papps, Abrahams, Wicks, Leigh in Goldstein, 2005).

Študija s pozitronsko emisijsko tomografijo (PET), v kateri so merili regionalni možganski krvni pretok v frontalnih režnjih pri kognitivno oškodovanih bolnikih z ALS na testu izvršilnih funkcij, je pokazala slabšo aktivacijo dorzolateralnega prefrontalnega korteksa, lateralno-medialnega premotoričnega korteksa, frontalnega korteksa ter inzule in anteriornega talamičnega jedra bilateralno (Abrahams idr., 1996).

Med pogosto okvarjenimi so tudi prepoznavni spomin, kjer gre predvsem za spremembe razpoznavanja emocionalne vsebine v primerjavi z nevtralno (Papps, Abrahams, Wicks, Leigh in Goldstein, 2005), ter sposobnost prostega besednega priklica iz spomina (Cerami idr., 2013; Consonni idr., 2013; Lule idr., 2007).

Redkeje se pri osebah z ALS pokaže težavno vidno-prostorsko orientiranje, medtem ko so za komorbidno obliko ALS/FTD težave s prepoznavanjem lastnega doma na zemljevidu, navigacijo v domačem okolju in lokalizacijo objektov značilne (Štukovnik, Zidar in Repovš, 2013).

¹ Wisconsin Card Sorting Test (WCST) je test funkcij frontalnega korteksa in preizkuša delovni spomin, sposobnost abstraktnega mišljenja in sposobnost pravilne interpretacije informacij iz okolja (Puente, 1985).

1.1.2.1 Dejavniki vpliva na kognitivne sposobnosti

Na kognitivne funkcije poleg bolezni vplivajo številni drugi dejavniki, zato je pri snovanju diagnostičnih zaključkov iz rezultatov nevropsiholoških testiranj potrebno njihovo dosledno upoštevanje in integracija.

Z dosežki na preizkusih kognitivnih sposobnosti pomembno korelirata starost in stopnja izobrazbe. Slednje je dokazano tudi za Edinburški kognitivni in vedenjski presejalni test za ALS ECAS, kjer omenjena dejavnika pomembno korelirata s skupnim številom doseženih točk (Loose idr., 2016; Ye idr., 2016) in točkami, doseženimi na testih za ALS specifičnih funkcij (Loose idr., 2016). Osebe z višjo stopnjo izobrazbe tako v skoraj vseh poddomenah testa ECAS dosegajo boljše rezultate kot tisti z nižjo stopnjo. Ye in sodelavci (2016) poročajo, da je bila pojavnost okvare spomina višja pri populaciji z nižjo stopnjo izobrazbe, medtem ko se je izkazalo, da sta besedna tekočnost in jezik boljše ohranjena pri ljudeh z višjo stopnjo izobrazbe. Tudi Ringholz in sodelavci (2005) poudarjajo pomen stopnje izobrazbe, saj se je v študiji izkazalo, da nižje stopnje izobrazbe pomembno korelirajo z upadom miselnih zmožnosti.

Vpliv starosti se odraža v dejstvu, da starejše osebe dosegajo slabše rezultate na testu ECAS kot mlajše. To velja zlasti za naloge, ki preverjajo izvršilne funkcije (Loose idr., 2016).

Druga pomembna faktorja sta stopnja motorične prizadetosti osebe in hitrost napredovanja bolezni. Večjo kognitivno oškodovanost skupaj s krajšo prognozo v strokovni literaturi večkrat povezujejo z bulbarnim pričetkom bolezni, kar naj bi bila posledica hitrejšega napredovanja motoričnih simptomov pri tem fenotipu pričetka (Irwin, Lipka in Swearer, 2007). Ringholz in sodelavci (2005), ki te korelacije v svoji študiji niso potrdili (prav tako ne Štukovnik, 2010; in Štukovnik, Zidar, Podnar in Repovš, 2010), za preverjanje hipoteze o vplivu fenotipa pričetka bolezni na hitrost napredovanja in stopnjo kognitivne prizadetosti predlagajo študijo, ki za neodvisno spremenljivko postavi fazo bolezni. Medtem nekateri drugi avtorji navajajo pogostejši pojav ALS z demenco pri bulbarnem tipu kot pri spinalnem, kar prav tako vpliva na prognozo (Lomen - Hoerth idr., 2003). Pomembna razlika v preživetju obstaja tudi med različnimi vzorci kognitivne oškodovanosti. Preživetje bolnikov z ALS z motnjami v jezikovnih in vidno-prostorskih funkcijah je enako preživetju kognitivno brežhibnih bolnikov, medtem ko je preživetje pri tistih z diseksekutivno simptomatiko načeloma krajše (Štukovnik, Zidar in Repovš, 2013).

Če postopno paraliziranost, ki je posledica ALS, prevedemo v nevrobiološki jezik, to pomeni, da možgani sčasoma prenehajo sprejemati različne vrste informacij, ki jih iz mišičnih vlaken "pošilja" naša motorika. Tudi to lahko botruje določenim spremembam v

kognitivnih funkcijah, zato so Consonni in sodelavci (2013) izvedli primerjalno študijo, v kateri so skušali opredeliti okvare, ki so lastne patološkimi procesom bolezni ALS in tiste, ki so posledica gibalne omejenosti. Primerjali so skupino obolelih za ALS in skupino z okvarami spodnjega motoričnega nevrona, ki se kaže kot mišična atrofija in izguba moči. Ugotovili so, da je število bolnikov s kognitivnimi težavami večje v populaciji z boleznijo ALS kot v populaciji z boleznijo spodnjega motoričnega nevrona. Kognitivni status slednjih je primerljivejši s kognitivnim statusom zdravih oseb. Na testu kognitivnih funkcij so se odrezali podobno kot osebe z ALS brez kognitivnih deficitov, medtem ko so bile v skupini ALSi in ALSbi pogostejše izrazite motnje eksekutivnih funkcij. Sklenili so, da motnje izvršilnih funkcij prizadenejo 50 % populacije z boleznijo ALS in niso posledica motorične omejenosti, pač pa posledica progresivne neurodegeneracije frontalnih režnjev.

Še eden od dejavnikov, ki je med nevroznanstveniki predmet polemike v tem kontekstu, je depresija. Raziskave dajejo nekonsistentne odgovore na vprašanje, v kolikšni meri je ta pogosta pri bolnikih z ALS in kakšni so njeni vplivi na bolnikovo kognicijo. Komorbidnost ALS z depresijo bi lahko povzročila simptome, ki posnemajo upad miselnih sposobnosti, vendar nekateri znanstveniki poročajo o nizki prevalenci depresije pri osebah z ALS (Lule, 2005). Po drugi strani je študija, ki je spremljala bolnike 12 mesecev, pokazala, da slednji v primerjavi z zdravo populacijo dosežejo višje rezultate na ocenjevanju depresivnosti, vendar naj ti simptomi ne bi ustrezali kriterijem za klinično depresijo (Irwin, Lippa in Swearer, 2007). Dejstvo je, da je že sama diagnoza bolezni motoričnega nevrona hudo čustveno breme, ki posameznika sooči s progresivnim telesnim propadanjem, izgubo samostojnosti in bližajočo se smrtjo. Tako soočenje lahko osebo pahne v globoko žalost, obup ali resignacijo nad življenjem. V kolikšni meri tako duševno stanje zares vpliva na posameznikove kognitivne funkcije, znanost težko oceni, treba pa je upoštevati, da se pri nekaterih bolnikih ti simptomi razvijejo v klinično depresijo, ki potencialno prispeva k slabšim rezultatom na nevropsiholoških testih.

1.1.2.2 Primeren izbor nevropsihološkega testa

Pri ugotavljanju kognitivnega statusa bolnikov z ALS je pomembna tudi izbira nevropsihološkega testa. Zaradi mišične šibkosti bulbarnih in/ali spinalnih mišic se lahko bolniki odrežejo slabše zgolj zaradi svoje motorične oviranosti. Potrebna je uporaba preizkusov, ki so temu prilagojeni in tako zagotavljajo učinkovitost ocenjevanja in zanesljivost izsledkov (Štukovnik, Zidar in Repovš, 2013). Večina klasičnih preizkusov, kot so Test kompleksnega mentalnega sledenja, Stroopov test in Test besedne tekočnosti, tega ne upošteva, zato je primernejša izbira preizkusa ECAS, ki ga bomo predstavili v poglavju Metoda.

Tudi pri v klinični praksi pogosto uporabljenem Kratkem preizkusu spoznavnih sposobnosti (KPSS) je treba opozoriti na njegovo omejenost pri rabi na populaciji z

bolezni ALS. Test namreč ni razvit za prepoznavanje okvar frontotemporalnih funkcij, kar pomeni, da slabo zaznava motnje izvršilnih funkcij, ki so značilne za bolnike z ALS. Uporaba tega presejalnega testa zato lahko vodi v lažno negativne rezultate. Štukovnik, Zidar in Repovš (2013) še poudarjajo, da je poleg testa, s katerim kognitivne spremembe identificiramo, potreben še natančnejši nevropsihološki pregled in testiranje z drugimi, specifičnejšimi preizkusi, da bi določili vrsto in stopnjo okvar.

1.1.3 Nevrobiološke spremembe procesiranja emocij pri ALS

Spremembe se pojavijo tudi v procesiranju emocionalnih dražljajev, posameznikovem čustvovanju in posledično v zaznavanju in odzivanju na dražljaje iz socialnega okolja.

Obolela oseba je podvržena mnogim spremembam na fiziološki ravni ter na ravni socialnega življenja. Na slednje je moč logično sklepati že iz konkretnih sprememb bolnikove vključenosti v širše socialne mreže, ki izhajajo iz postopnega slabšanja njegove mobilnosti. Družabne dejavnosti izven domačega okolja postanejo organizacijsko prezahtevne za izvedbo, skupno obedovanje lahko postane neprijetno zaradi zaletavanja, težav s slinjenjem ali pa zaradi uporabe PEG. Nekateri bolniki se zaradi sramu ali strahu pred stigmo posledično začno izogibati stikom s širšo okolico. Ker se posameznik sooča z vse več fizičnimi preprekami, se njegova interakcija omeji na najožji socialni krog – torej družino, ožje sorodnike ali skrbnike. Tako je pestrost socialnih interakcij vse nižja. Ob nastopu težav z verbalno komunikacijo pa se raznolikost interaktivnih dražljajev z okolico okrne še znotraj najožje socialne mreže. Zaradi dražljajsko osiromašenega okolja se pri bolnikih potreba po pridobivanju in razumevanju relevantnih informacij iz okolja ter človeški interakciji večja. Ali gre pri tem za posledico nevrodegenerativnih procesov in izgube govora, specifičnih za bolezen ALS, ali pa je to ena od posledic, s katero je soočenih večina težko hendikepiranih ljudi, ostaja predmet raziskovanja in znanstvenih polemik (Lulé idr., 2007).

1.1.3.1 Vloga dražljajske deprivacije

Ena od teorij je, da je sprememba čustvovanja posledica že omenjene dolgoročno zmanjšane vzbujenosti subkortikalnih in kortikalnih možganskih mrež. Ta nastopi zaradi zmanjšane dotoka informacij v strukture limbičnega sistema preko aferentnih perifernih vlaken, ki ga povzroči progresivna telesna paraliza. Dolgoročno tako stanje povzroči vsesplošno reorganizacijo možganskih povezav (Lulé idr., 2007).

Lulé in sodelavci (2007) so v svoji študiji primerjali odzivnost različnih možganskih centrov med skupino obolelih za ALS in skupino zdravih oseb. Pri bolnikih so odkrili zmanjšano odzivnost inzule ter ekstrastriatnih vidnih območij in zvišano odzivnost v desni supramarginalni skorji (tudi Sedda, 2014).

Antonio Damasio (1994) je bil med prvimi, ki je inzuli, strukturi ob lateralnem sulkusu, pripisal pomembno vlogo v konstrukciji samozavedanja (*ang. self-awareness*) v danem trenutku. Telesni občutki, informacije o stanju našega telesa in informacije o legi našega telesa so ključne za sestavo konstrukta samozavedanja in sprejemanja odločitev, ki iz slednjega izhajajo. Inzula naj bi konstantno sprejemala in procesirala informacije o telesnih občutjih, lokaciji telesa in značilnostih okolja ter subjektivnih čustvih. Bistvene informacije nato združi v celoto, ki jo doživimo kot percepcijo ali širšo "sliko" sebe v danem trenutku, ugotavlja tudi Craig (2009).

Zmanjšano odzivnost inzule in ekstrasriatnih vidnih območij pri osebah z ALS torej lahko razumemo kot posledico nižje vzburjenosti teh območij zaradi dražljajsko osiromašenega okolja, ki mu je bolnik podvržen zaradi narave bolezni, in posledičnega manjšega pretoka informacij skozi ta področja.

Zvišano odzivnost desne supramarginalne skorje pa Lulé in sodelavci (2007) pojasnjujejo kot možno spremembo v občutljivosti za socialno-emocionalne dražljaje. To področje namreč sodeluje pri prepoznavi osnovnih čustev iz obrazne mimike, in sicer tako, da integrira spomine, vezane na čustvo, ki ga obrazna mimika izraža. Pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo so odkrili, da je aktivacija somatosenzornega področja pogosto kompenzatorni mehanizem, ki nadomešča okvarjeno delovanje amigdale. Raziskovalci so mnenja, da morda enako velja za ALS — kot kažejo študije, je ta funkcionalno in anatomsko prizadeta tudi pri tej bolezni. Štukovnik, Zidar in Repovš (2013) tako izsledke slednje raziskave strnejo: "... z boleznijo [se] zmanjša čustveni odziv na nevronski in vedenjski ravni delovanja" (Štukovnik, Zidar in Repovš, 2013, str. 760).

1.1.3.2 Vloga patoloških kemičnih procesov v možganih

Sedda (2014) navaja, da so študije v 90. letih prejšnjega stoletja pokazale številne patološke procese v amigdali, parahipokampalnem korteksu in inzuli bolnikov z ALS. Motnje v procesiranju emocij bi bile tako lahko posledica ne samo spremenjenega okolja, pač pa tudi posledica biokemične reakcije — ubikvitiniranja nevronov, izgube nevronskih vlaken, glioze ali hipometabolizma.

Anomalije v medialnem temporalnem režnju pri ALS so v raziskavi z uporabo pozitronske emisijske tomografije (PET) odkrili tudi Irwin, Lippa in Swearer (2007). Ob tem pojasnjujejo, da so patološki procesi v tem delu lahko odgovorni za (sicer ne pogoste) motnje spomina.

1.1.3.3 Težave s prepoznavanjem obraznih izrazov

Težave s prepoznavanjem obraznih izrazov, ki jih odkrivajo pri bolnikih z ALS, so pomemben izziv za njihovo odzivanje na socialno okolje. Medtem ko naj bi bilo

prepoznavanje izražanja zadovoljstva in sreče neokvarjeno, Lulé in sodelavci (2007) navajajo spremembe v prepoznavanju obraznih izrazov jeze, žalosti, strahu in gnusa, kar je pokazala tako njihova raziskava s funkcijsko magnetno resonanco (fMRI) kot tudi predhodna študija z difuzijskim magnetnoresonančnim slikanjem (DTI). Z uporabo tehnike DTI je bilo odkrito, da so motnje v emocionalnem procesiranju povezane z okvaro povezovalnih nevrnskih snopov desne hemisfere. To sta inferiorni longitudinalni fascikulus, ki povezuje okcipitalni korteks s temporolimbicnim področjem, in inferiorni frontalno-okcipitalni fascikulus, ki služi prepoznavanju emocionalne vrednosti dražljaja in zavedanju o tem, kaj gledamo (Sedda, 2014). Gre za prvo študijo (Crespi, Cerami in Dodich, 2014, v Sedda, 2014) funkcionalnosti nevrnskih povezav bele možganovine v kontekstu procesiranja emocij. Pri tem ugotavljajo, da lahko različnost stopenj okvare povezovalnih nevrnskih snopov med inzulo in frontalnim korteksom pojasni raznolikost okvar emocionalnih procesov pri bolnikih.

Drugi pomembni podatek študije Lulétove in sodelavcev (2007) pa je, da kljub pomembni vlogi amigdale pri procesiranju vizualnih emocionalnih dražljajev fMRI ni pokazala razlik v aktivaciji amigdale med bolniki in kontrolno skupino pri opazovanju čustvenih obraznih mimik Ekmanovega obraznega testa.

Da bi ugotovili, v kolikšni meri so spremembe vezane na patološke procese, specifične za ALS, so za kontrolno skupino v študiji uporabili tetraplegike s poškodbo hrbtenjače. Ker sta skupini dosegli podobne rezultate, so raziskovalci zaključili, da je pomanjkanje vnosa dražljajev iz periferije, ki je posledica spremenjenih fizičnih in socialnih življenjskih okoliščin, pomemben faktor vpliva na emocionalne procese (Lulé idr., 2007).

Glede na zgornje ugotovitve je zanimivo raziskovalno vprašanje, v kolikšni meri je nezmožnost prepoznavanja neprijetnih čustev vzročno povezano s predpostavko, ki jo avtorji povzemajo po predhodnih raziskavah, da so osebe z boleznijo ALS pretežno dobrodušni in pozitivni ljudje (Lulé idr., 2007). Lulé in sodelavci (2005) namreč v svoji predhodni raziskavi ugotavljajo, da se spremembe čustvovanja pri osebah z ALS kažejo v pozitivnejših čustvenih odzivih in zmanjšani vzburjenosti pri ekstremno intenzivnih dražljajih.

1.1.3.4 Vloga frontalnih režnjev

Procesiranje emocionalnih dražljajev vključuje različne možganske regije, zato ima pomembno vlogo tudi prefrontalni reženj, ki integrira odzive teh različnih centrov. Ker so bile motnje frontalnega korteksa pri bolezni ALS že večkrat dokazane, se stroka sprašuje, ali so morda tudi motnje v emocionalnih procesih posledica okvare teh režnjev. Lulé in

sodelavci (2005) na podlagi svoje študije tovrstno povezavo zanikajo, pri tem pa dodajajo, da se je to vendarle izkazalo le za zgodnje faze bolezni ALS.

Sposobnost možganov, da obdelujejo emocionalne dražljaje, je kompleksen mehanizem, ki zahteva integracijo senzornih, kortikalnih (npr. inzula, temporalni in orbitofrontalni korteks) in subkortikalnih (npr. amigdala) sistemov. Gre za obdelavo novih informacij, povezovanje z že obstoječimi informacijami, ki vodijo v sosledne procese kognitivne asimilacije in akomodacije ter so podlaga za čustveni (vedenjski) odziv. Okvare teh procesov zato pomenijo potencialno spremembo osebne identitete, hkrati pa ogrožajo zmožnost neoviranega vsakodnevnega delovanja in interakcij s socialnim okoljem (Sedda, 2014).

1.1.4 Vedenjske spremembe pri ALS in spremembe socialne kognicije

Zaradi sprememb kognitivnih in emocionalnih procesov v možganih, ki smo jih opisovali v prejšnjih poglavjih, je spremenjeno tudi bolnikovo vedenje (pri približno 30 % (Lulé idr., 2014; Ye idr., 2016) do 40 % (Abrahams, Newton, Niven, Foley in Bak, 2014) bolnikov). Vsaj 17 % bolnikov naj bi, neodvisno od njihove kognitivne urejenosti, kazalo vedenjske spremembe, značilne za okvaro frontalnih režnjev, kar je dejavnik tveganja za slabše sodelovanje pri potrebnih medicinskih intervencijah in krajše preživetje (Woolley idr., 2010). Anomalije na tem področju znanstveniki pogosto opisujejo kot skladne z znaki FTD in se lahko v grobem kažejo kot apatija, dezinhibicija in spremembe osebnosti (Cerami idr., 2013; Consonni idr., 2013; Grossman, Woolley - Levine, Bradley in Miller, 2007; Irwin, Lippa in Swearer, 2007; Neary, Snowden in Mann, 2000; Štukovnik, Zidar in Repovš, 2013). Različne ocenjevalne lestvice frontalnih vedenjskih funkcij so pokazale znake apatije, razdražljivosti, miselne rigidnosti, nemira in dezinhibicije pri kar 63 % obolelih za ALS (Štukovnik, Zidar in Repovš, 2013). Irwin, Lippa in Swearer (2007) prepoznajo razdražljivost in dezinhibirano vedenje v nekoliko manjšem odstotku preiskovanega vzorca (39 %), medtem ko Cerami in sodelavci (2013) navajajo, da naj bi bili apatija in izguba motivacije oziroma zanimanja predominantni vedenjski spremembi. V tem vidijo veliko podobnost med klinično sliko kognitivno in vedenjsko oškodovanih bolnikov z ALS in vedenjsko obliko frontotemporalne demence (bvFTD). Tudi Grossman, Woolley - Levine, Bradley in Miller (2007) navajajo visoko incidenco apatije, ki korelira z okvarami besedne tekočnosti ter fenotipom pričetka bolezni ALS. Bolniki z bulbarnim pričetkom bolezni naj bi bili glede na rezultate njihove študije bolj nagnjeni k razvoju vedenjskih sprememb v obliki apatije kot tisti s spinalnim začetkom. Hkrati pa so pokazali, da je apatija neodvisna od razpoloženja in fizičnih parametrov bolezni, kar kaže na vlogo nevrodegenerativnih procesov v ozadju. Štukovnik, Zidar in Repovš (2013) opozarjajo, da je apatijo potrebno ločiti od depresije, utrudljivosti in posledic respiratorne disfunkcije, kar učinkovito dosežemo z izbiro validiranih ocenjevalnih lestvic in natančne vsesplošne zdravstvene anamneze. Navajajo pa tudi, da so težave s presojo v socialnih kontekstih in apatijo večkrat

prepoznane pri bolnikih z bulbarnim kot spinalnim pričetkom bolezni (Murphy, Vanderpool in Lomen - Hoerth, 2006, v Štukovnik, Repovš in Zidar, 2013).

Consonni idr. (2013) v svoji študiji mentalno rigidnost najdejo zgolj v skupini kognitivno oškodovanih bolnikov z ALS (ALSci), kar razumejo kot vedenjski ekvivalent okvaram izvršilnih funkcij. Sicer pa identificirajo še znake dezorganiziranosti, egocentričnosti in indiferentnosti. Psihotični simptomi se pojavljajo pri 6 % bolnikov (Lulé idr., 2014).

Podobno kot v kontekstu kognitivnih in emocionalnih sprememb ostajajo aktualne polemike, ali so vedenjski simptomi posledica okvare frontalnih režnjev ali pa reakcija na progresivno fizično prizadetost. Same motorične motnje namreč lahko vplivajo na bolnikovo vedenje – tipičen primer je vpliv dizartrije in težav z govorom na bolnikovo komunikacijo in željo po socialni interakciji (Wicks, Abrahams, Papps, Chalabi in Shaw, 2009, v Consonni idr., 2013). Glede na to, da sta razdražljivost in upad interesa za medosebne stike značilna za približno 30 % bolnikov z ALS in oseb z okvaro spodnjega motoričnega nevrona (LMND), bi šlo lahko za reaktivni spremembi, a imata zelo slabo diagnostično oziroma napovedno vrednost. Medtem je prevalenca aspontanosti pri bolnikih z diagnozo ALSci in ALSbi kar 62-odstotna (Consonni idr., 2013). V primerjavi z bolniki z LMND gre za visok odstotek, razlika med tema skupinama bolnikov pa bi lahko nakazovala na to, da gre pri ALS za vedenjske simptome neurodegeneracije frontalnih režnjev. Še ena ugotovljena vedenjska sprememba je dezorganiziranost, predvsem v smislu nezmožnosti kompleksnega načrtovanja, za katero naj bi poleg apatije dokazali, da ni posledica fizične oviranosti (Consonni idr., 2013).

V nekaterih primerih (15 %) gre za vedenjske spremembe pri bolnikih, ki dosegajo kriterije za FTD (Abrahams, Newton, Niven, Foley in Bak, 2014), a so blage ali zmerne vedenjske motnje identificirali tudi pri bolnikih brez FTD, še posebej na področju vedenja v socialnih kontekstih. Raziskovalci ugotavljajo, da so vedenjske motnje pri ALS v splošnem zelo subtilne in težko zaznavne (Consonni idr., 2013), zato je pomembno, da se zdravstveno osebje zaveda možnosti obstoja teh sprememb in se ustrezni ocenjevalni testi aplicirajo tudi pri bolnikih, pri katerih je klinični vtis, da kognicija ni okrnjena. Kot zapišejo Štukovnik, Repovš in Zidar (2013), lahko diagnostični pristop, ki vključuje zgolj pregled kognitivnih funkcij, spregleda bolnike z blago ali zgodnjo komorbidno (frontotemporalno) demenco.

Vedenjske spremembe naj bi bile hujše pri bolnikih s komorbidno FTD (ALS/FTD) in pri bolnikih z vedenjskimi okvarami (ALSbi) kot pri neoškodovanih bolnikih z ALS (Consonni idr., 2013). To podpira tezo o kontinuumu ALS-FTD, ki jo bomo opisali v naslednjem poglavju. Ker gre v omenjeni študiji za majhen vzorec in dolgoročno spremljanje, s katerim bi ugotovili, ali so se kognitivne in vedenjske spremembe razvile v

demenco, ni bilo izvedeno, pa Consonni in sodelavci (2013) sklenejo, da ni mogoče opredeliti, ali gre pri ALSci/ALSbi za predstopnjo demence ali pa je ta samostojen fenotip ALS.

1.1.4.1 Motnje socialne kognicije

Empatija je v znanstveni literaturi zelo različno definirana, največkrat pa pokriva tako avtomatično nalezljivost čustev, sočutje, vživljanje v perspektivo drugega ter kognitivno pripisovanje mentalnih stanj in čustev. Poleg vloge pri predvidevanju vedenja ljudi in pomembnih sprememb okoliščin je pomemben izvor motivacije za kooperativno in prosocialno vedenje ter učinkovito medosebno komunikacijo (De Vignemont in Singer, 2006). Pripisovanje namenov, ki je del kognitivnega aspekta empatije, vključuje delovanje medialnega prefrontalnega korteksa (mPFC), pri pripisovanju emocionalnega stanja drugim osebam pa so najaktivnejši fronto-inzularni korteks in limbična področja (Shamay - Tsoory, 2011).

Okvare socialne kognicije, ki zajema prav zmožnost kognitivne in emocionalne empatije, so odkrili tudi pri osebah z ALS. Njihov razpon naj bi se gibal od zmernih do hudih okvar, ki so visoko korelirale s prisotnostjo motenj izvršilnih funkcij pri ALS, še posebej pri osebah z bulbarnim pričetkom bolezni (Gibbons idr., 2007, v Cerami idr., 2013). Napake, ki so jih izkazali bolniki z ALS na testih, so podobne napakam, ki se pojavijo pri bolnikih s FTD (Cavallo idr., 2011).

Cerami in sodelavci (2013) so ocenjevali empatičnost pri 20 subjektih s sporadično obliko ALS brez komorbidne demence in 56 zdravih kontrolnih oseb. Sodelovali so pri nalogah, v katerih je bilo potrebno osebam v stripu pripisati čustvena in mentalna stanja, pri drugih nalogah pa je bilo potrebno pripisati zgolj vzročno-posledične odnose izven socialnega konteksta. Izkazalo se je, da imajo bolniki v primerjavi z zdravimi osebami težave pri prepoznavanju čustvenega stanja drugih oseb. S pomočjo na vokslah temelječe morfometrije (ang. *voxel-based morphometry*, VBM) so na podskupini preiskovancev ugotovili, da so te povezane z zmanjšano gostoto sive možganovine v predelih, pomembnih za socialno kognicijo; anteriornem cingulnem korteksu, ki ima pomembno vlogo pri procesiranju informacij socialne narave (Nair, 2013), ter desnem inferiornem frontalnem girusu, ventromedialnem prefrontalnem korteksu in bilateralno v fronto-insularnem korteksu (Insel in Fernald, 2004). Tako postavijo sklep, da bi bile okvare socialne kognicije lahko pokazatelj (ang. *marker*) splošne kognitivne oškodovanosti pri ALS.

O zmožnosti pripisovanja mentalnih stanj, kot so namere in prepričanja, drugim osebam z namenom, da bi razumeli in predvideli njihovo vedenje, govori teorija uma (ang. *Theory of*

Mind, ToM) (Adolphs, 2009). Podstat ključne zmožnosti, ki jo teorija predvideva, t. j. razumevanje namer v socialnem kontekstu, so strukture prefrontalnega korteksa (Cavallo idr., 2011). Kot je bilo že navedeno, slikovne nevrološke preiskave vse pogosteje odkrivajo znake frontalnega sindroma tudi pri bolnikih z ALS, kar lahko pojasni deficite na področju socialne kognicije pri tej bolezni. Cavallo in sodelavci (2011) s podobno študijo kot Cerami in kolegi pokažejo, da se bolniki na testu razumevanja socialnih kontekstov v primerjavi z zdravimi osebami v povprečju odrežejo slabše (Cavallo idr., 2011). V populaciji se pojavljajo tudi težave s prepoznavanjem socialno nesprejemljivega vedenja (fr. *faux pas*) (Meier, Charleston in Tippett, 2010). Konkretno to pomeni, da se bolniki težje orientirajo znotraj medosebnih interakcij in imajo težave pri primernem odzivanju na okolico in njene pobude, kar je lahko osnova za težave vedenjskega spektra.

Med raziskovalci se je pojavilo vprašanje, ali so slabši rezultati na testih socialne kognicije morda zgolj posledica motenj izvršilnih funkcij, saj so slednje glavni prediktor rezultatov na testih socialne kognicije (Burke idr., 2016), vendar Girardi, MacPherson in Abrahams (2011), ki v svoji študiji uporabijo preprost test, kjer udeleženci na preferenco sklepajo na podlagi smeri pogleda, to razlago ovržejo.

1.1.5 Komorbidnost amiotrofične lateralne skleroze in frontotemporalne demence

1.1.5.1 Frontotemporalna demenca

Frontotemporalna demenca (FTD) je progresiven klinični sindrom, ki se zaradi nevrodegeneracije frontalnih in anteriornih temporalnih režnjev kaže kot izrazita sprememba osebnosti, neprimerno ali nenavadno socialno vedenje in mutizem (Miller idr., 2009; Nakano, 2000; Neary, Snowden in Mann, 2005; Štukovnik, Zidar in Repovš, 2013). Nevropatološko gre za prisotnost motnje ali mutacije mikrotubulnega proteina tau (Neary, Snowden in Mann, 2005).

Poglavitna značilnost FTD so drastične spremembe v vedenju, pri čemer gre predvsem za afektivne spremembe, apatijo in pomanjkanje uvida, kar FTD loči od Alzheimerjeve in vaskularne. Afektivne spremembe vključujejo odsotnost primernih osnovnih čustev (žalost) in "socialnih čustev" (empatija) (Neary, Snowden in Mann, 2005). Tako je prizadeta tudi socialna kognicija, saj imajo težavo s prepoznavanjem vseh emocij, posledično pa slabše upravljajo medosebne odnose (Cavallo idr., 2011; Štukovnik, Zidar in Repovš, 2013).

Značilne so tudi vedenjska dezinhibicija, impulzivnost, zmanjšana pozornost ter spremembe vzorcev spanja (Miller, idr., 2009). Pomemben klinični znak je pojav ponavljajočega se, stereotipnega vedenja (npr. ponavljanje točno določene fraze) ter spremembe v prehranjevalnih navadah (prenajedanje, preferenca za sladko hrano).

Spremenjen je odziv na zaznavne dražljaje, značilna je predvsem zmanjšana odzivnost na bolečino in hipersenzitivnost za nevtralne dražljaje (Neary, Snowden in Mann, 2005).

Bolezen prizadene tudi izvršilne funkcije (Miller idr., 2009).

1.1.5.2 Teorija kontinuuma ALS-FTD

Podobnosti simptomatike kognitivno in vedenjsko oškodovanih bolnikov z ALS in tistih s FTD, ki jih odkrivajo dosedanje raziskave, pa tudi določene podobnosti v patoloških mehanizmih obeh boleznih, kažejo na kontinuum kognitivnih motenj, ki se razvijajo od stopnje ALS s kognitivnim upadom do FTD (Cavallo idr., 2011). V nekaterih redkih primerih boleznih nastopita sočasno (Cerami idr., 2013), v drugih pa ena predhodi drugo (Lomen - Hoerth, Anderson in Miller, 2002). Povezava med boleznima namreč obstaja tudi v obratni smeri, saj kar okrog 15 % bolnikov s FTD kasneje oboli za boleznijo motoričnega nevrona (Lomen - Hoerth, Anderson in Miller, 2002; Miller idr., 2009).

Dokazi o povezavi med boleznima obstajajo na genetski, patološki in klinični ravni (Burke idr., 2016). Patološke raziskave kažejo na izgubo nevronov, hipometabolizem, spongiozo in ubikvitinirana vlakna v ekstrapatoričnih regijah pri obeh boleznih (Cerami idr., 2013). Proteinopatija beljakovine TDP-43, ki je prisotna pri skoraj vseh bolnikih z ALS brez demence, se pojavi tudi v več kot polovici obolelih za FTD (Cerami idr., 2013; Kiernan idr., 2011; Lillo, Savage, Mioshi, Kiernan in Hodges, 2012).

Strukturne in funkcionalne anomalije ter nevropatološki mehanizmi frontotemporalnih režnjev, ki jih odkrivajo s pomočjo slikovnih tehnik in patofizioloških preiskav (Abrahams idr., 1996), so prisotni pri kar 50 % bolnikih z ALS in so zelo podobni tistim pri FTD (Cavallo idr., 2011; Irwin, Lippa in Swearer, 2007). Gre predvsem za atrofijo dorzolateralnega prefrontalnega korteksa (DLPFC), lateralnega ter medialnega prefrontalnega premotoričnega korteksa (Abrahams idr., 1996), ki je prisotna pri bolnikih z ALS in postane izrazitejša pri osebah z ALS/FTD. Študije kažejo na povezavo med okvarami desne možganske polovice in resnostjo vedenjskih motenj pri ALS, kar je relevantno za teorijo kontinuuma. Okvare emocionalne in socialne kognicije so tudi pri FTD posledica frontolimbicne oškodovanosti z desnostransko prevalentnostjo (Cerami idr., 2013). Tu gre predvsem za okvare ventromedialnih prefrontalnih (Luan Phan, Wager, Taylor in Liberzon, 2002), anteriornih cingulnih in fronto-inzularnih jeder, kar je v skladu s hipotezo o nevropsihološkem kontinuumu med ALS in vedenjsko obliko FTD (Cerami idr., 2013).

Degeneracija frontotemporalnih režnjev je lahko povezana s propadom bulbarnih nevronov in celic anteriornega dela hrbtenjače, kar kaže na povezavo boleznih motoričnega nevrona in FTD (Abrahams idr., 1997; Neary, Snowden in Mann, 2005). Incidenca FTD pri bolnikih z bulbarnim pričetkom boleznih ALS je kar do 48-odstotna (Lomen - Hoerth, Anderson in

Miller, 2002), enak odstotek navajajo tudi Portet, Cadilhac, Touchon in Camu (2001) za incidenco kognitivnega upada pri bolnikih z bulbarnim pričetkom, kar pomembno vpliva na njihovo preživetje.

Na obstoj kontinuuma nakazujejo tudi klinični znaki obeh bolezni. Bolniki z ALS izkazujejo mnogo vedenjskih simptomov, ki posnemajo tiste pri vedenjski varianti FTD. Predvsem gre za težave z motivacijo, apatijo, težave s prepoznavanjem čustev in okvarjeno zmožnost inhibicije (Lillo, Savage, Mioshi, Kiernan in Hodges, 2012). Impulzivnost, težave s presojanjem, nezmožnost soočanja z dnevno rutino v kombinaciji s šibkostjo govornih mišic in nezmožnostjo ustrezne komunikacije z okolico otežijo kvalitetno skrb za bolnika ter ogrožajo njegovo zmožnost sprejemanja optimalnih odločitev v zvezi z zdravljenjem in sodelovanje s skrbniki ter medicinskim osebjem (Lomen - Hoerth, Anderson in Miller, 2002).

1.2 Namen dela in raziskovalna vprašanja

Namen zaključne naloge je s pomočjo sistematičnega pregleda obstoječe znanstvene literature in izsledkov lastne raziskave omogočiti boljše razumevanje počutja, sprememb v miselnih procesih, doživljanju medosebne dinamike, čustvovanju in vedenju bolnikov z ALS. Z razlago nekaterih sprememb v posameznikovi duševnosti, ki so posledica bolezni, in posledično spremembo pozicije znotraj posameznikovega socialnega okolja želimo bolnikom omogočiti lažje sprejemanje novega stanja kot dela življenjskega procesa.

Z rezultati raziskave želimo strokovni in laični javnosti prikazati grobo sliko o kognitivno-vedenjskem vidiku bolezni ALS pri slovenski populaciji ter upamo, da zaključna naloga uspe spodbuditi k razmišljanju o možnih načinih komunikacije, socialne interakcije in reintegracije bolnikov v okolje, ki jih kot družba lahko ponudimo tem posameznikom. To naj služi omogočanju lažjega sobivanja in višje kvalitete življenja.

Zgoraj navedene cilje skušamo uresničiti na dva načina.

1.) V teoretičnem uvodu predstavljamo dosedanje raziskave na področju kognitivnih sprememb, sprememb emocionalnega procesiranja pri bolnikih z ALS, sprememb v socialni kogniciji in vedenju ter komorbidnost ALS in frontotemporalne demence kot potencialni vzrok za omenjene spremembe.

2.) V drugem delu predstavljamo rezultate raziskave z naslovom "Ugotavljanje kognitivnih sprememb pri bolnikih z ALS", ki smo jo v letu 2017 izvedli na Kliničnem inštitutu za klinično nevrofiziologijo Nevrološke klinike Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani. V raziskavi želimo s pomočjo Edinburškega kognitivnega in vedenjskega presejalnega testa za ALS (ECAS) preveriti kognitivne funkcije in spremembe v vedenju bolnikov z ALS. Namen raziskave je iz pridobljenih podatkov izpeljati osnovne statistične podatke o pogostosti kognitivnih okvar (delež bolnikov) in pogostosti različnih stopenj kognitivnega deficita v slovenski populaciji bolnikov z ALS. Cilj raziskave je tudi ugotoviti, ali obstaja statistično pomembna korelacija med tipom pričetka bolezni in pojavom kognitivnega deficita.

Raziskovalna vprašanja:

- Kolikšen odstotek vzorca bolnikov z ALS ima okvaro kognitivnih funkcij?
- Kako pogosti so različni tipi kognitivnih sprememb (po vzoru razdelitve Consonni in sodelavcev (2013))?
- Katere od kognitivnih funkcij, merjenih s testom ECAS, so pri posameznikih največkrat izmerjene pod kritično vrednostjo glede na normativne vrednosti za slovensko različico preizkusa ECAS (Prunk in Štublar, 2016)?

- Ali obstaja statistično pomembna korelacija med stopnjo bolezni ALS in skupnim številom točk na testu ECAS?
- Ali obstaja statistično pomembna korelacija med določenim tipom pričetka bolezni (spinalni in bulbarni) in pojavom kognitivnega deficita?

1.2.1 Hipoteze

Hipoteza 1: Najpogosteje prizadeta kognitivna funkcija, ki jo preizkušamo s testom ECAS, je jezik, sledijo ji izvršilne funkcije in besedna tekočnost.

Hipoteza 2: Med stopnjo bolezni ALS in skupnim številom točk na testu ECAS obstaja statistično pomembna korelacija. Višja kot je stopnja bolezni ALS, nižje je število točk na testu ECAS.

Hipoteza 3: Med tipom pričetka bolezni ALS in pojavom kognitivnega deficita obstaja statistično pomembna korelacija. Med bulbarnim pričetkom bolezni ALS in pogostejšim pojavom kognitivnega deficita bomo odkrili pozitivno korelacijo.

2 METODA

2.1 Vzorec

V raziskavi je sodelovalo 28 bolnikov z ALS, ki jih obravnavajo v Skupini za ALS na Kliničnem inštitutu za klinično nevrofiziologijo (KIKN) Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani, kar je skoraj četrtina vseh (108) na KIKN vodenih bolnikov z ALS. Šlo je za naključno kvotno vzorčenje, saj smo k raziskavi vabili bolnike, ki so zaporedno prihajali na kontrolni ambulantni pregled ali pa so bili hospitalizirani na Kliničnem oddelku za bolezen živčevja Nevrološke klinike Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana v obdobju od februarja do maja 2017, dokler nismo dosegli želenega števila sodelujočih.

Diagnozo ALS postavi specialist nevrolog s pomočjo kliničnega pregleda in nevrofizioloških preiskav v skladu z mednarodnimi diagnostičnimi kriteriji za ALS 'El Escorial'. V študijo nismo vključili bolnikov, ki teh diagnostičnih kriterijev niso izpolnjevali (Ludolph idr., 2015), niti tistih z diagnozo primarne lateralne skleroze (PLS) ali progresivne mišične atrofije (PMA). Zaradi omejitev uporabljenega testa prav tako nismo vključili bolnikov v terminalnem stadiju ALS, bolnikov s pridruženim hudim diabetesom, epilepsijo, predhodno psihiatrično ali nevrološko boleznijo, motnjami, povezanimi z alkoholom in drugimi substancami, ki povzročajo odvisnost, hudo poškodbo glave, ki je zahtevala zdravljenje na oddelku intenzivne nege, ali cerebrovaskularnimi

boleznimi možganov (subarahnoidna krvavitev, možganska kap), pri čemer smo izhajali iz izvornega članka avtorjev preizkusa ECAS (Abrahams, Newton, Niven, Foley in Bak, 2014) ter nekaterih predhodnih raziskav (Cavallo idr., 2011; Consonni idr., 2013).

Od 28 bolnikov, ki so opravili testiranje, smo iz vzorca naknadno izločili 2, ki nista ustrezala vključitvenim kriterijem (enega s progresivno mišično atrofijo in enega s sočasnim parkinsonizmom plus). Končni vzorec je torej štel 26 bolnikov z ALS (N = 26). Za vsakega od bolnikov smo pridobili podatke o fenotipu pričetka bolezni, faze bolezni po protokolu King's staging, starosti, trajanju bolezni, morebitnih predhodnih psihiatričnih in nevroloških motnjah ter morebitnem uživanju substanc. Podatke smo pridobili v kratkem intervjuju pred reševanjem testa ECAS ali pa iz baze podatkov IP2, ki ga uporablja KIKN.

2.2 Pripomočki

2.2.1 Edinburški kognitivni in vedenjski presejalni test za ALS (ECAS)

Edinburški kognitivni in vedenjski presejalni test za ALS ali krajše ECAS (Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen) je klinični test za učinkovito ocenjevanje kognitivnega in vedenjskega stanja pri bolnikih z ALS (Lulé idr., 2014; Poletti idr., 2013). Je prvi presejalni test prilagojen za populacijo s fizično oviranostjo. Kot tak se torej uspešno uporablja pri bolnikih z motorično oškodovanostjo udov ter govornih mišic in omogoča boljše, natančnejšo oceno miselnih sposobnosti, ki so posredno odvisne od neokrnjenih fizičnih funkcij. Test bolniki lahko rešijo pisno ali ustno, čemur primerno je prilagojena tudi validacija testa. Izvedba testa je enostavna in hitra, kar je prav tako pomembna bolniku prijazna prednost testa (Lulé idr., 2014). Dodatna prednost je ekonomična dostopnost testa (Poletti idr., 2016).

Uporaben je za testiranje bolnikov s klinično potrjeno diagnozo ALS, ne pa tudi za bolnike v terminalnih stadijih ALS in bolnike s pridruženim hudim diabetesom, epilepsijo, predhodno psihiatrično boleznijo, motnjami, povezanimi z alkoholom in drugimi substancami, ki povzročajo odvisnost, hudo poškodbo glave, ki je zahtevala zdravljenje na oddelku intenzivne nege, ali cerebrovaskularnimi boleznimi možganov (subarahnoidna krvavitev, možganska kap). V primerjavi z drugimi kognitivnimi testi, kot sta test za oceno frontalnih funkcij FAB (Frontal Assessment Battery) in Montrealska lestvica spoznavnih sposobnosti (MoCA), je ECAS uporaben tudi v naprednejših fazah bolezni prav zaradi prilagojenosti na hendikepiranost. Tako ga je moč uporabiti tudi pri bolnikih s hudimi bulbarnimi okvarami ali močno fizično oviranostjo (Lulé idr., 2014). Uporaba neprilagojenih testov je problematična pri osebah z dizartrijo in mišično atrofijo rok. Po

navedbah predhodnih raziskav 20—50 % bolnikov ne more v celoti izpolniti testa FAB, 5—10 % pa jih ima težave tudi na testu MoCA (Lulé idr., 2014).

Heterogenost prezentacije kognitivnih okvar pri ALS je razlog več, da je ECAS primernejši za uporabo na tej populaciji. MoCA in FAB sta namreč uspešnejša pri ocenjevanju splošnejših frontalnih funkcij, medtem ko je ECAS zasnovan za oceno za ALS specifično prizadetih funkcij. FAB poleg tega izključuje oceno jezika, spomina in vidnoprstorskih funkcij, ECAS pa razlikuje med okvaro za ALS specifično okvarjenih funkcij (izvršilne funkcije in jezik) ter okvaro spomina in vidnoprstorskih funkcij (Lulé idr., 2014).

S testom ocenjujemo prisotnost pa tudi stopnjo in tip kognitivne okvare (Štukovnik, Zidar, Podnar in Repovš, 2010), ki jo ta uspešno loči od drugih motenj (Abrahams, Newton, Niven, Foley in Bak, 2014). Njena zgodnja ocena pomaga pri načrtovanju pravilne nege bolnika, ocenjevanju napredovanja disfunkcij in obravnavi glede na bolnikove individualne okvare.

Testiranje sme voditi izučeno osebje in naj bi trajalo od 15 do 20 minut, čeprav Lulé in sodelavci (2014) ugotovijo povprečni čas administracije testa 24 minut. Prednost testa je tudi visoka notranja zanesljivost, zaradi katere testiranje ni vezano na določen strokovni profil izvajalca. Tako je lažje izvedljivo v kliničnem okolju, kjer sta dinamika dela in raznolikost osebja pestrejši (Lulé idr., 2014).

Preverja za ALS specifično okvarjene funkcije (izvršilne funkcije, socialno kognicijo, besedno tekočnost in jezik), za ALS nespecifično okvarjene funkcije (spomin in vidnoprstorske funkcije), vsebuje pa tudi vprašalnik za vedenjsko oceno, ki jo poda skrbnik. Ta preverja pet področij, ki so značilno vpletena v simptomatiko frontotemporalne demence — vedenjska dezinhibicija, apatičnost in inercija, razumevanje in sočutje, perseverativno, stereotipno, kompulzivno ali obredno vedenje ter hiperoralnost ali sprememba izbira hrane (Abrahams, Newton, Niven, Foley in Bak, 2014).

Podatki, zbrani na vzorcu zdravih kontrolnih oseb, so določili meje abnormalnega kognitivnega upada pri 105 od skupnih 136 točk, pri 77 od 100 točk za ALS specifične funkcije in pri 24 od 36 točk za ALS nespecifične funkcije (Abrahams, Newton, Niven, Foley in Bak, 2014). Mejne vrednosti so določene kot dve standardni deviaciji pod povprečjem rezultatov testiranja zdrave populacije. To pomeni nekoliko nižjo občutljivost testa in večjo verjetnost za lažno-negativne rezultate, medtem ko je stopnja lažno pozitivnih rezultatov nizka zaradi visoke specifičnosti testa (Lulé idr., 2014). Študije so pokazale visoko notranjo konsistentnost testa, kar je pozitivna indikacija za uspešno zaznavanje vzorcev kognitivne oškodovanosti, značilnih za ALS (Abrahams, Newton,

Niven, Foley in Bak, 2014). Literatura potrjuje uspešnost testa tudi pri zaznavanju vedenjskih sprememb (Abrahams, Newton, Niven, Foley in Bak, 2014; Poletti idr., 2016). Lulé in sodelavci (2014) ugotavljajo, da je občutljivost testa srednje kakovostna, kar pomeni, da je praktičen za hitro odkrivanje kognitivne oškodovanosti, ne more pa nastopati kot samostojno sredstvo za oceno kognitivnega stanja bolnikov. Po ocenah avtorjev je potrebnih več študij, ki bi raziskale specifičnost in občutljivost testa za za-ALS-specifične funkcije ter veljavnost opisov kognitivnih profilov bolnikov, ki izhajajo iz rezultatov testa. Kasnejša študija, ki jo izvedejo Niven in sodelavci (2015), pa kaže na visoko (85 %) občutljivost ter specifičnost testa pri zaznavanju za ALS karakterističnih kognitivnih okvar (tj. tekočnost, izvršilne funkcije in jezik). V članku navedejo tudi odstotek občutljivosti in specifičnosti za posamezne naloge ali sklope nalog testa, ki jih navajamo v Tabeli 2.01.

Tabela 2.01

Stopnja občutljivosti in specifičnosti testa ECAS za posamezne sklope nalog po Niven idr., 2015

Naloga	Občutljivost (%)	Specifičnost (%)
Premenjevanje	54	85
Črkovanje	44	78
Besedna tekočnost	46	75
Socialna kognicija	38	100
Izvršilne funkcije	57	85
Jezik	85	74

2.2.2 Sistem za določanje stopnje bolezni ALS King's staging

Najbolj uveljavljena sistema za določanje stopnje bolezni ALS v klinični praksi sta King's staging sistem in Milansko-torinski sistem za določanje stopnje funkcionalnosti (MiToS). Sodeč po raziskavah se sistema dopolnjujeta, pri čemer je prvi natančnejši v zgodnjih do srednjih fazah bolezni, MiToS pa v poznejših fazah (Fang idr., 2017).

Medtem ko MiToS izhaja iz stopnje funkcionalnosti po oceni z lestvico ALS/FRS in uporablja 6 stopenj (0 – normalno stanje, 5 – smrt) (Chio, Hammond, Mora, Bonito in Filippini, 2015), King's staging sistem temelji na številu prizadetih telesnih segmentov in prizadetosti funkcij hranjenja in dihanja (Roche idr., 2012). Predvideva 5 stopenj:

Faza 1 – Nastop simptomov (prizadetost enega telesnega segmenta)

Faza 2 – Prizadetost dveh telesnih segmentov

Faza 3 – Prizadetost treh telesnih segmentov

Faza 4a – Potreba po gastrostomi (PEG)

Faza 4b—Potreba po neinvazivni ali invazivni respiratorni ventilaciji

Faza 5—Smrt

Natančneje se stopnja 2 razdeli še na stopnjo 2a, ki označuje postavitve diagnoze, in stopnjo 2b, ko bolezen prizadene drugi telesni segment (Roche idr., 2012).

King's staging sistem ne temelji na oceni z lestvico ALS/FRS, izhajajoč iz lestvice pa lahko stopnjo napovemo z 92-odstotnim ujemanjem (Fang idr., 2017).

2.3 Postopek

Za izvedbo študije smo predhodno pridobili soglasje Komisije RS za medicinsko etiko. Vsi bolniki z diagnozo ALS so bili ob opravljanju ambulantnega pregleda na KIKN povabljeni k reševanju testa ECAS. Z njihovim obveščenim soglasjem so rezultati testiranja uporabljeni v tej študiji. Rezultate bolnikov, ki so testiranje opravljali že predhodno, smo pridobili iz baze podatkov IP2.

Vsi bolniki prostovoljci so bili pred vključitvijo v raziskavo primerno in na razumljiv način poučeni o namenu, načrtu in metodah raziskave, mnenju etične komisije o raziskavi, zaupnosti podatkov in o tem, da lahko svojo privolitev kadar koli umaknejo, ne da bi to zanje imelo kakršne koli neugodne posledice. Seznanjeni so bili z dejstvom, da raziskava ne vključuje invazivnih postopkov in ne predstavlja tveganj ali nevarnosti. Zagotovili smo varovanje zaupnih osebnih, medicinskih in drugih podatkov oseb v raziskavi. Podatki, uporabljeni v tej študiji, so anonimni.

Čas reševanja testa je približno 15—20 minut, testiranje je načeloma potekalo v temu namenjenem posebnem prostoru, ločenem od ambulantnih prostorov, kjer se izvajajo redni pregledi. Na ta način smo skušali zagotoviti optimalne pogoje za zbranost in pozornost na naloge testa. V izogib motečim dejavnikom sta bila v prostoru v času testiranja samo izvajalec testiranja in bolnik, razen če je slednji izrecno prosil za prisotnost enega od svojcev. Če so bili bolniki po dolgem ambulantnem pregledu preveč utrujeni za odhod v prostor namenjen testiranju, ali je ta zaradi daljše distance od ambulantnih prostorov pomenil logistično oteževalno okoliščino, smo testiranje izvedli v eni od ambulant, ki v tem času ni bila v uporabi. Izvedba testa v takem okolju sicer ni bila optimalna zaradi morebitnega blagega hrupa, a je bilo v tem primeru pomembneje upoštevati blagostanje bolnika.

Pred testiranjem smo se z vsakim posameznikom najprej pogovorili o morebitnih predhodnih psihiatričnih težavah, nevroloških motnjah in o morebitni uporabi substanc. Pridobili smo tudi podatke o starosti in stopnji izobrazbe bolnika, saj po njih vprašuje sam test ECAS.

Pri reševanju vprašalnika o vedenjskih spremembah je sodelovalo 20 svojcev, ki so bolnike spremljali pri pregledu. Po opravljenem testu ECAS z bolnikom smo jih povabili na pogovor. Ta je potekal na samem, če svojec tega ni odklonil. Za 6 bolnikov, ki so na pregled prišli sami, nimamo podatkov o morebitnih vedenjskih spremembah.

Podatke o starosti ob nastopu bolezni, trajanju od postavitve diagnoze, fenotipu pričetka bolezni ter morebitnih predhodnih zdravljenjih nevroloških ali psihiatričnih motenj smo pridobili iz zdravstvene dokumentacije. Lečeči nevrolog je na dan pregleda označil tudi fazo bolezni v skladu s protokolom King's staging za določanje stopnje bolezni ALS.

Vsi zbrani podatki so bili obdelani v programu SPSS, s katerim smo izvedli statistično analizo.

3 REZULTATI

Nabor udeležencev starosti med 40 in 87 let (povprečna starost $M=64,4$ let, standardni odklon $SD=12,6$ let), je zajemal 4 posameznike (15,4 % vzorca) z bulbarnim pričetkom bolezni (primarna klinično razvidna prizadetost ustnih mišic, jezika in/ali mišic grla) in 22 posameznikov (84,6 % vzorca) s spinalnim pričetkom bolezni (primarna klinično razvidna prizadetost udov in/ali trupa). Povprečno trajanje bolezni od postavljene diagnoze do testiranja kognitivnih funkcij s testom ECAS je bilo 14,6 mesecev ($SD=13$ mesecev). Glede na protokol za določanje faze bolezni ALS King's staging, sta bila 2 bolnika (7,7 %) v fazi 1, 7 bolnikov (26,9 %) v fazi 2, 7 bolnikov (26,7 %) v fazi 3, 6 bolnikov (23,1 %) v fazi 4a in 4 (15,4 %) v fazi 4b.

Tabela 3.02

Opisna statistika rezultatov testa ECAS

	Najnižji rezultat	Najvišji rezultat	Povpr. vrednost	Stand. odklon
ECAS—skupni seštevek	44	121	96,9	20,5
ALS—specifične funkc.	34	91	71,5	16,1
Jezik	14	28	25,5	3,6
Besedna tekočnost	2	22	14,3	5,4
Izvršilne funkcije	8	43	31,7	10,1
ALS—nespecifične funkc.	9	33	25,7	6,1
Spomin	2	22	14,9	5,4
Vidno-prostorske funkcije	6	12	10,9	1,6

$N = 26$

Iz Tabele 3.02 je razvidno, da je najnižji doseženi rezultat na testu 44, najvišji pa 121 od skupno 136 točk. Povprečno število vseh doseženih točk na testu ECAS je 96,9 ($SD = 20,5$ točk). Na testih za ALS specifično okvarjenih funkcij je povprečno število doseženih točk 71,5 od 100 ($SD = 16$ točk), pri čemer je najnižji rezultat 34, najvišji pa 91 doseženih točk. Na testih za ALS nespecifičnih funkcij je povprečni rezultat 25,7 od 36 točk ($SD = 6,1$ točka), pri tem pa je najnižje število doseženih točk 9, najvišje pa 33 točk.

3.1 Okvara kognitivnih funkcij

Na prvo raziskovalno vprašanje o odstotku vzorca bolnikov z okvaro kognitivnih funkcij smo odgovarjali s pomočjo analize frekvence. Okvaro kognitivnih funkcij smo definirali kot končni rezultat na testu ECAS ("ECAS skupni seštevek"), ki je nižji od 79 skupnih točk. Pri tem smo izhajali iz normativnih vrednosti za slovensko različico preizkusa ECAS, kot jih navajata Prunk in Štublar (2016). Kritična vrednost je namreč določena v skladu z

navodili avtorjev testa (Abrahams, Newton, Niven, Foley in Bak, 2014), in sicer kot dve standardni deviaciji pod povprečjem rezultatov testiranj zdrave populacije. Na podlagi analize frekvence smo ugotovili, da imajo okvaro kognitivnih funkcij štiri bolniki, kar je 15,4 % našega vzorca.

Enako analizo smo izvedli tudi pri ugotavljanju, kolikšen odstotek vzorca ima ALS z vedenjsko spremenjenostjo (ALS_{bi}) in kolikšen odstotek ima obliko s sočasnimi kognitivnimi in vedenjskimi spremembami (ALS_{Sci/bi}). Pri tem smo prvo stanje (ALS_{bi}) za naš vzorec opredelili kot vsak rezultat na vedenjskem vprašalniku testa ECAS, ki je večji od 0, kot ALS_{Sci/bi} pa smo opredelili vse, ki so istočasno izpolnjevali pogoje za kognitivno in vedenjsko okvaro, kot jih navajamo zgoraj. Vzorec, na katerem smo izvedli analizo frekvence, je tokrat štel 20 posameznikov, saj nam za 6 bolnikov zaradi odsotnosti svojcev ni uspelo pridobiti podatkov o vedenjskih spremembah. Analiza je pokazala, da vedenjsko spremenjenost izkazujejo trije bolniki (15 %), medtem ko komorbidnosti kognitivnih in vedenjskih sprememb ni izkazoval nihče od sodelujočih preiskovancev.

3.1.1 Okvare posameznih sklopov kognitivnih funkcij

S pomočjo analize frekvence smo raziskovali tudi kateri od sklopov kognitivnih funkcij, merjenih s testom ECAS (tj. jezik, besedna tekočnost, izvršilne funkcije, spomin in vidno-prostorske sposobnosti), je pri posameznikih največkrat prizadet. Prizadetost posameznega sklopa smo definirali kot rezultate, ki so pod kritično vrednostjo, ki jo za določeni sklop funkcij določajo normativne vrednosti za slovensko različico preizkusa ECAS (Prunk in Štublar, 2016). Kritične vrednosti za posamezni sklop kognitivnih funkcij so navedene v Tabeli 3.03.

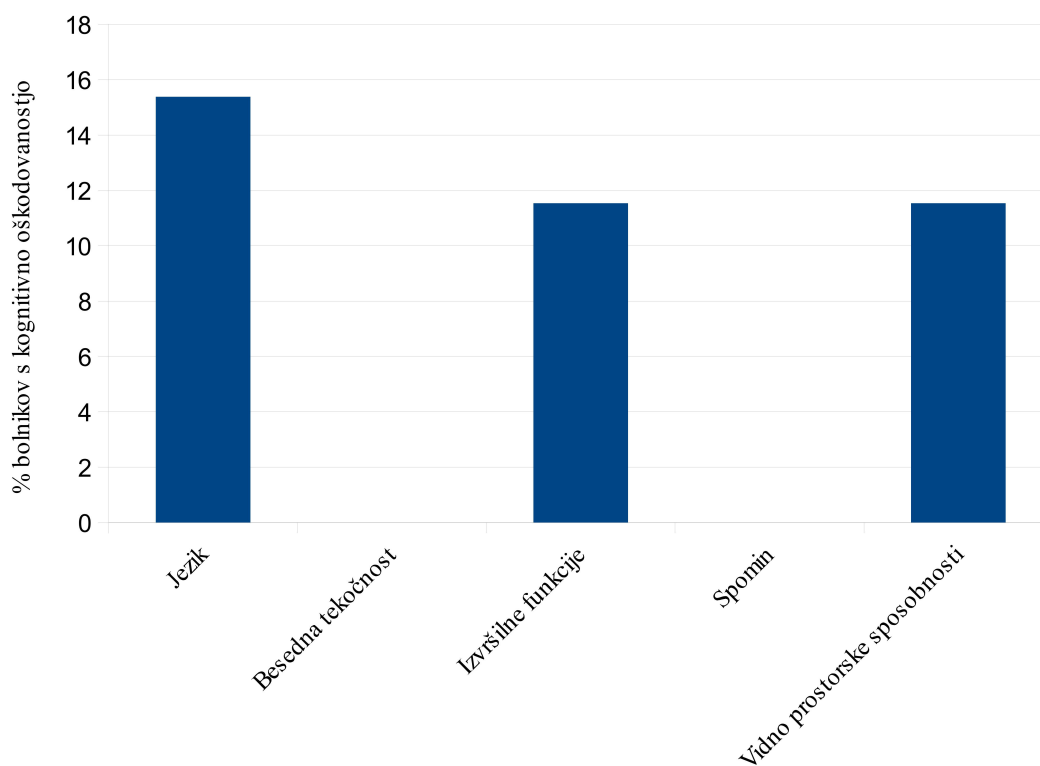
Tabela 3.03

Kritične vrednosti za posamezne sklope kognitivnih funkcij po Prunk in Štublar, 2016

	Kritična vrednost
Jezik	22
Besedna tekočnost	10
Izvršilne funkcije	18
Spomin	7
Vidno-prostorske sposobnosti	9

Izkazalo se je, da so najpogosteje prizadete jezikovne funkcije, ki so okvarjene pri 4 bolnikih (15,4 %). Sledijo jim okvare izvršilnih funkcij, ki so prisotne pri 3 bolnikih (11,5 %), in okvare vidno-prostorskih sposobnosti prav tako pri 3 bolnikih (11,5 %). Pomembne prizadetosti besedne tekočnosti ali spomina pri preiskovancih nismo odkrili. Porazdelitev

prizadetosti posameznih sklopov kognitivnih funkcij je s stolpičnim diagramom prikazana na Sliki 3.01.



Slika 3.01. Stolpični diagram porazdelitve prizadetosti posameznih sklopov kognitivnih funkcij.

3.2 Korelacija kognitivne okvare s stopnjo bolezn ALS

Ker predhodne študije, ki so za merjenje kognitivnih sprememb uporabile test ECAS, ne opredeljujejo različnih stopenj kognitivnega upada glede na določeno število skupnih doseženih točk, smo ugotavljali morebitno korelacijo med stopnjo bolezn ALS in (višjim ali nižjim) številom skupnih doseženih točk na ECAS.

Da bi vedeli, s katerim korelacijskim koeficientom bomo ugotavljali korelacijo med spremenljivkama, smo izvedli test normalnosti porazdelitve vzorca. Kolmogorov-Smirnov test je pokazal normalno porazdelitev. Zato smo korelacijo merili s Pearsonovim korelacijskim koeficientom, ki je $r = -0,281$, pri čemer korelacija ni bila statistično značilna.

3.3 Korelacija med tipom pričetka bolezn ALS in kognitivno okvaro

Parametrični testi normalnosti porazdelitve vzorca so pokazali normalno porazdelitev, zato smo tudi pri ugotavljanju korelacije med tipom pričetka bolezn ALS in kognitivno okvaro uporabili Pearsonov korelacijski koeficient. Kognitivno okvaro smo definirali kot skupni

rezultat na testu ECAS, ki je pod kritično vrednostjo (79 točk), določeno za slovensko različico testa ECAS.

Tabela 3.04

Izračun Pearsonovega korelacijskega koeficienta za kognitivno okvaro in tip pričetka bolezni

		Kognitivna okvara	Tip pričetka bolezni
Kognitivna okvara	Pearsonov koeficient	1	0,114
	Sig. (2-tailed)		0,580
	N	26	26
Tip pričetka bolezni	Pearson koeficient	0,114	1
	Sig. (2-tailed)	0,580	
	N	26	26

Iz Tabele 4 je razvidno, da je Pearsonov korelacijski koeficient $r = 0,114$, pri čemer statistično značilne povezave med spremenljivkama ni. Nadaljnjih statističnih analiz zato nismo izvedli.

4 INTERPRETACIJA

Opisna statistika rezultatov testiranja je primerljiva s predhodno študijo na slovenski populaciji (Prunk in Štublar, 2016). Primerjava rezultatov, ki smo jih pridobili v sklopu dotične zaključne naloge in omenjene predhodne študije, je prikazana v Tabeli 4.

Tabela 4.05

Primerjava rezultatov testa ECAS s študijo Prunk in Štublar, 2016

	Petek, 2017		Prunk in Štublar, 2016	
	M (SD)	Razpon	M (SD)	Razpon
ECAS—skupni seštevek	96,9 (20,5)	44—121	92,7 (18,3)	46—124
ALS—specifične funkc.	71,5 (16,1)	34—91	68,5 (14,3)	35—93
Jezik	25,5 (3,6)	14—28	24,4 (4,6)	8—28
Besedna tekočnost	14,3 (5,4)	2—22	15,3 (3,8)	6—22
Izvršilne funkcije	31,7 (10,1)	8—43	28,8 (14,3)	12—45
ALS—nespecifične funkc.	25,7 (6,1)	9—33	24,2 (6,0)	9—33
Spomin	14,9 (5,4)	2—22	13,4 (5,1)	0—22
Vidno-prostorske funkcije	10,9 (1,6)	6—12	10,7 (2,0)	5—12

Čeprav je velikost našega vzorca v primerjavi s predhodno (Prunk in Štublar, 2016) skoraj razpolovljena, je iz Tabele 5 razvidno, da sta tako razpon rezultatov na testu ECAS kot tudi povprečen rezultat za posamezne sklope testa precej podobna.

4.1 Kognitivna oškodovanost

V zaključni nalogi smo ugotovili, da je 15,4 % našega vzorca doseglo skupni rezultat, ki je nižji od kritične vrednosti. Iz tega izhaja, da ima tolikšen odstotek sodelujočih pomembno spremenjene kognitivne funkcije, ustrezne kognitivni oškodovanosti. Delež kognitivno oškodovanih bolnikov se ujema z ocenami obstoječih raziskav, ki jih navajamo v Uvodu. Četudi je število sodelujočih relativno majhno, gre vendarle za slabo četrtino (24 %) celotne populacije bolnikov z ALS, vodenih na KIKN Ljubljana. Če upoštevamo še študijo Prunk in Štublarjeve (2016), ki prikazuje zelo podobne rezultate, bi lahko sklepali na reprezentativnost našega vzorca.

Delež prizadete populacije je odvisen tudi od definicije statusa kognitivne oškodovanosti, ki smo jo določili na podlagi kritičnih vrednosti. Slednje izhajajo iz normativnih vrednosti za slovensko različico preizkusa ECAS, ki so bile pridobljene z rezultati, ki jih je na preizkusu ECAS doseglo 42 zdravih udeležencev (Prunk in Štublar, 2016). Za slovensko populacijo je kritična meja za skupni seštevek točk na testu določena pri 79 točkah. Če bi pri definiciji upoštevali kritično vrednost pri 103 točkah, kot jo za angleško populacijo definirajo avtorji preizkusa, bi bil odstotek bolnikov s pomembnimi kognitivnimi spremembami večji.

Pomanjkljivost, ki je lahko pomembno vplivala na dobljene rezultate, je neupoštevanje dejavnikov starosti in stopnje izobrazbe, za katera vemo, da vplivata na kognitivne sposobnosti (Loose idr., 2016; Ringholz idr., 2005; Ye idr., 2016). Za veljavnejše in zanesljivejše rezultate je v prihodnje podobne študije smiselno vključiti tudi ta dva dejavnika.

Nenazadnje pri sklepanju o deležu bolnikov z ALS s kognitivno okvaro ne smemo pozabiti, da so podatki, pridobljeni zgolj s testom ECAS, še vedno pomanjkljivi, saj je za natančnejšo in veljavnejšo oceno kognitivnega statusa posameznika potrebna uporaba različnih nevropsiholoških klinično-raziskovalnih pristopov.

4.2 Vedenjska spremenjenost

Pri 15 % vzorca smo odkrili vsaj minimalne vedenjske spremembe. To pomeni, da so svojci vsaj na enem od petih področij, ki jih preverja ECAS, navedli ponavljajoče se vedenjske simptome, ki predstavljajo spremembo oziroma odstopanje od običajnega vedenja bolnika. Pomembno je ponovno poudariti, da je vedenjske vprašalnike izpolnilo zgolj 20 svojcev. Zaradi majhnega vzorca se zato nismo spuščali v nadaljnje analize

stopenj vedenjskih sprememb ali v ugotavljanje, kateri od vedenjskih vzorcev je najpogostejši. Slednje ostaja zanimivo raziskovalno področje za nadaljnje študije.

Odstotek bolnikov, ki izkazujejo vedenjske spremembe, je nižji, kot smo pričakovali glede na podatke predhodnih raziskav — Prunk in Štublar (2016) jih odkrivata pri 32 % vzorca. Sklepamo, da je nizek rezultat posledica majhnega vzorca. Vseeno pa podoben izsledek zasledimo pri Woolleyjevi in sodelavcih (2010), ki ugotavljajo, da vsaj 17 % bolnikov kaže vedenjske spremembe, neodvisno od njihove kognitivne urejenosti. Slednje bi bila lahko razlaga za dejstvo, da komorbidnosti kognitivnih in vedenjskih sprememb pri bolnikih v našem vzorcu nismo odkrili.

4.3 Okvare posameznih kognitivnih funkcij

V skladu s pregledano strokovno literaturo smo postavili Hipotezo 1, s katero smo napovedali, da bodo najpogosteje prizadete kognitivne funkcije, ki jih preizkušamo s testom ECAS, jezikovne funkcije. Ker gre za funkcije višjega reda, bodo druge najpogosteje prizadete izvršilne funkcije, tretja pa besedna tekočnost. Takšno sosledje smo napovedali, ker besedna tekočnost sicer velja za močno podvrženo patološkim mehanizmom bolezni ALS, a je njeno delovanje odvisno od neokrnjenosti izvršilnih funkcij.

Postavljeno hipotezo smo deloma potrdili, saj se je izkazalo, da so tudi v našem vzorcu najpogosteje prizadete jezikovne funkcije (pri 15,4 % preiskovancev), sledi pa okvara izvršilnih funkcij (pri 11,5 % preiskovancev). Tretja najbolj prizadeta funkcija ni bila besedna tekočnost, kot smo napovedovali, pač pa vidno-prostorske funkcije. Sodeč po dosedanjih znanstvenih dognanjih okvara le-teh ni niti pogostejša kot okvara besedne tekočnosti niti tipična za kognitivni profil ALS, je pa mogoča. Štukovnik, Zidar in Repovš (2013) navajajo, da so težave z vidno-prostorsko orientacijo značilne za komorbidno obliko ALS/FTD. Prisotnost okvar vidno-prostorskih funkcij v kombinaciji s sočasnimi težavami na testih izvršilnih funkcij bi bila lahko klinično relevantna informacija in indikator morebitne začetne faze frontotemporalne demence. Informacija o vzorcu kognitivne oškodovanosti (katere funkcije so najbolj oškodovane) je klinično relevantna tudi z vidika podajanja prognoze in zdravstvenih ukrepov, ki ji sledijo. Prognoza je za bolnike z diseksekutivnimi težavami namreč slabša kot za tiste z motnjami v jezikovnih in vidno-prostorskih funkcijah (Štukovnik, Zidar in Repovš, 2013).

Pri nobenem od sodelujočih bolnikov nismo ugotovili pomembne prizadetosti besedne tekočnosti ali spomina. Medtem ko slednja funkcija ni značilno prizadeta pri bolezni ALS, je odsotnost okvare prve funkcije glede na obstoječo strokovno literaturo nepričakovana. Razlog je morda premajhna velikost vzorca, nepoznan pa nam je tudi vpliv dejavnikov starosti in stopnje izobrazbe.

4.4 Povezava med kognitivno okvaro in stopnjo bolezní ALS

Iz izsledkov dosedanjih raziskav lahko sklepamo na korelacijo med napredovanjem motoričnih vidikov bolezní in stopnjevanjem kognitivnega upada (Irwin, Lippa in Swearer, 2007; Kiernan idr., 2016). Po drugi strani pa se zdi, da raziskave, ki primerjajo kognitivne spremembe bolnikov z ALS s tistimi pri bolnikih z okvaro zgolj spodnjega motoričnega nevrona (Consonni idr., 2013), nakazujejo na neodvisnost sprememb kognitivnih funkcij od motoričnega vidika bolezní ALS. Ko smo postavili Hipotezo 2, smo izhajali iz izsledkov, ki progresijo motoričnih simptomov bolezní povezujejo z napredovanjem kognitivnega upada pri bolnikih. Napovedali smo torej, da bomo odkrili statistično pomembno korelacijo med stopnjo bolezní ALS in številom točk na testu ECAS, ki nakazuje stopnjo okvare mislenih sposobnosti. Iz rezultatov je moč zaznati nakazan trend premoobratnega odnosa med spremenljivkama, kar pomeni, da so bolniki z višjo stopnjo bolezní po protokolu za določanje faze bolezní ALS King's staginig dosegali nižje rezultate na nalogah testa ECAS. Predvidevamo, da nam je majhna velikost vzorca onemogočila uspešno dokazati korelacijo, ki bi se izkazala za statistično značilno. Hipotezo 2 smo zato ovrgli, kljub temu pa so rezultati dobra indikacija za nadaljnje študije na večji populaciji. S praktičnega vidika bi potrditev naše hipoteze pomenila pomemben doprinos klinični praksi. Podatek o slabšem kognitivnem statusu bolnikov v naprednejših stadijih bolezní je izredno pomemben za vnaprejšnje načrtovanje zdravstvenih ukrepov in morebitnih posegov v času, ko je posameznik še kognitivno urejen, ter za primerno obravnavo in učinkovito komunikacijo v primerih urgentnih intervencij.

4.5 Povezava med tipom pričetka bolezní ALS in kognitivno okvaro

Čeprav je znanstvena stroka pri vprašanju vpliva različnih fenotipov pričetka bolezní na stopnjo kognitivne oškodovanosti razdvojena, smo v Hipotezi 3 predvidevali, da bomo med dejavnikoma našli statistično pomembno povezavo. Ker naj bi pri bulbarnem pričetku bolezní motorični simptomi hitreje napredovali, je bolnikom s to obliko napovedana slabša prognoza. Znanost tako predvideva vzporednice tudi med hitrejšim potekom bolezní ALS in napredovanjem simptomatike kognitivne oškodovanosti. Rezultati analize statistično pomembne korelacije med tipom pričetka bolezní in stopnjo kognitivne oškodovanosti niso pokazali. S tem smo ovrgli Hipotezo 3, a rezultat glede na predhodne študije ni presenetljiv. Zaključki, ki kažejo na pomembno korelacijo, so v literaturi prav tako pogosti kot tisti, ki ugotavljajo, da med dejavnikoma ni statistično pomembne korelacije. Ob tem se je smiselno vprašati o pomembnosti velikosti vzorca, na katerem so izvedene raziskave. Ob pregledu znanstvene literature ugotovimo, da so do enih in drugih zaključkov prišli na različno velikih vzorcih, zato se zdi, da ta vendarle ni legitimen pokazatelj veljavnosti

rezultatov. Raznolikost rezultatov namiguje na to, da morda obstaja faktor vpliva, ki ga je znanost do zdaj spregledovala.

4.6 Omejitve zaključne naloge

Pomembno omejitev pri interpretaciji rezultatov zagotovo predstavlja odsotnost kontrolne skupine zdravih oseb, ki bi omogočila primerjavo rezultatov obeh skupin. Na ta način bi lahko jasneje in natančneje opredelili domet vpliva same bolezni ALS na kognitivno vedenjske spremembe pri bolnikih. S primerjavo zdrave in obolele populacije bi omogočila tudi uspešen nadzor vpliva dejavnikov starosti in stopnje izobrazbe na rezultate testiranj. S tem bi zagotovili večjo zanesljivost in veljavnost rezultatov. Ob tem prepoznavamo tudi potrebo nadaljnjih raziskavah dotičnega področja, ki bi vzpostavile specifične normativne vrednosti za slovensko različico preizkusa ECAS za posamezne starostne skupine in posamezne stopnje izobrazbe.

Kontrolna skupina bi tudi ovrednotila veljavnost sklepanja o pogostosti in resnosti kognitivnega upada v slovenski populaciji.

Omejitev predstavlja tudi velikost našega vzorca, ki je relativno majhen. Na težave smo naleteli predvsem pri dokazovanju statistično značilnih korelacij med spremenljivkami kognitivne okvare in faze bolezni ALS ter kognitivne okvare in tipom pričetka bolezni ALS. Velikost vzorca je verjetno vplivala tudi na nepričakovano manjši odstotek bolnikov, pri katerih smo odkrili vedenjske spremembe. To nas je omejilo pri možnosti nadaljnega raziskovanja različnih stopenj vedenjskih sprememb in ugotavljanja različnih vedenjskih vzorcev.

Za razumevanje končnih rezultatov je pomembno upoštevati tudi dejavnike testnega okolja, v katerem bolnik izpolnjuje test. Četudi smo v času izvajanja testiranj konsistentno skušali zagotoviti optimalno okolje za izvedbo testa, to ni bilo vedno mogoče. Zaradi same narave bolezni ALS in pogosto dolgotrajne klinične obravnave pri različnih specialistih je za bolnika že sam ambulantni pregled lahko stresen dogodek. To pomeni, da je bil bolnik lahko v času testiranja, ki je običajno nastopil po pregledu v ambulanti, utrujen, pod stresom in je bila njegova sposobnost zbrane pozornosti manjša. Da bi nekaterim bolnikom logistično olajšali sodelovanje, smo nekaj testiranj izvedli v ambulantnih prostorih. To pomeni dodatne moteče dejavnike za posameznikovo zbranost, kot sta na primer hrup in distrakcija zaradi prehajanja zdravstvenega osebja skozi prostore.

4.7 Pomen zaključne naloge

Z vidika zastavljenih ciljev zaključne naloge nam je v Uvodu uspelo sistematično predstaviti dognanja znanosti na področju nevrobioloških in praktičnih vidikov sprememb kognicije, čustvovanja, socialne kognicije in vedenja pri bolnikih z ALS ter jih umestiti v kontekst frontotemporalne demence kot potencialnega rezultata progresije omenjenih sprememb. Razumevanje nekaterih nevrobioloških mehanizmov v ozadju lahko pomeni olajšanje psihološke stiske, ki je posledica stresa ob nepričakovanih in nepoznanih spremembah človekovega vsakodnevnega delovanja pri bolniku in tudi njegovih svojcih. Zgodnje prepoznavanje simptomov omenjenih sprememb je lahko ključna informacija, ki jo svojci ali bolnik sam predajo zdravstvenemu osebju in tako omogočijo ustrežnejšo in učinkovitejšo obravnavo. Spremenjen kognitivni status bolnika vpliva na njegovo sposobnost presoje in odločanja o življenjsko pomembnih zdravstvenih ukrepih, kot sta na primer uvedba umetnih tehnik hranjenja in dihanja. Nezmožnost sledenja navodilom ali upoštevanja napotkov o jemanju zdravil lahko oteži uspešno sodelovanje med svojcem oziroma skrbnikom in obolelim. Glede na stopnjo kognitivne okvare lahko predstavlja tudi relativno grožnjo uspešnemu vodenju bolnika skozi urgentne intervencije ter predajanju varnostnih napotkov. Zato sta seznanjenost s simptomatiko in identifikacija kognitivnih simptomov pomembni za izboljšanje kvalitete življenja.

V drugem delu smo s pomočjo rezultatov raziskave, v kateri smo uporabljali kratek presejalni test kognitivnih sposobnosti ECAS, uspešno orisali stanje na področju kognitivno-vedenjskih sprememb pri slovenski populaciji obolelih za ALS. Informacije v tej zaključni nalogi lahko strokovni in laični javnosti podajo celostnejšo podobo o bolezni ALS in služijo kot opomnik na psihološke vidike bolezni, ki so v klinični praksi redkeje izpostavljene.

5 SKLEPI

V zaključni nalogi smo predstavili bistvena znanstvena dognanja o nevropsiholoških mehanizmih kognitivno-vedenjskih sprememb pri bolnikih z amiotrofično lateralno sklerozo ter teorijo kontinuuma med boleznijo ALS in frontotemporalno demenco. V okviru raziskave kognitivnih in vedenjskih sprememb na vzorcu slovenskih bolnikov z ALS, v kateri smo uporabljali test ECAS, smo pri 15,4 % vzorca odkrili kognitivno okvaro. Ugotovili smo najpogostejšo prizadetost jezikovnih funkcij, ki jim sledijo izvršilne funkcije in vidno-prostorske sposobnosti, vedenjsko spremenjenih je bilo 15 % bolnikov. Zanimal nas je obstoj korelacije med stopnjo bolezni ALS in skupnim številom točk na testu ECAS ter med določenim tipom pričetka bolezni in pojavom kognitivnega deficita, a statistično značilne korelacije v nobenem od odnosnih primerov nismo potrdili.

Čeprav je pri raziskovalnem delu precej maneverskega prostora za izboljšave, sama zaključna naloga predstavlja dobro idejno izhodišče za razširitev in podrobnejše raziskave posameznih področij kognitivnih sprememb pri obravnavani populaciji. Tudi vedenjske spremembe ostajajo zanimivo raziskovalno področje za nadaljnje študije, v katerih bi bilo zanimivo na večjem vzorcu proučiti, kako pogoste so različne vedenjske simptomatike in katere se najpogosteje pojavljajo najprej. Te informacije bi predstavljale pomemben doprinos klinični praksi. Neraziskano področje ostaja tudi določitev normativnih vrednosti za opredelitev različnih stopenj kognitivnega upada (npr. blag, zmeren, hud) glede na rezultat na testu ECAS. Podatek o stopnji kognitivne oškodovanosti glede na test ECAS bi omogočila lažjo predstavo o resnosti in intenziteti kognitivnih sprememb ter bi bil kot tak dobrodošla dopolnitev k izoblikovanju kognitivnega profila bolnikov ter temu ustrezne obravnave.

6 LITERATURA IN VIRI

Abrahams, S., Goldstein, L. H., Al-Chalabi, A., Pickering, A., Morris, R. G., Passingham, R. E., Brooks, D. J. in Leigh, P. N. (1997). Relation between cognitive dysfunction and pseudobulbar palsy in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 62, 464-472.

Abrahams, S., Goldstein, L. H., Kew, J. J. M., Brooks, D. J., Lloyd, C. M., Frith, C. D. in Leigh, P. N. (1996). Frontal lobe dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. A PET study. *Brain*, 119, 2105-2120.

Abrahams, S., Newton, J., Niven, E., Foley, J. in Bak, T.H. (2014). Screening for cognition and behaviour changes in ALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 15, 9-14.

Adolphs, R. (2009). The Social Brain: Neural Basis of Social Knowledge. *Annual Review of Psychology*, 60, 693-716. doi:10.1146/annurev.psych.60.110707.163514

Burke, T., Pinto-Grau, M., Lonergan, K., Elamin, M., Bede, P., Costello, E., Hardiman, O. in Pender, N. (2016). Measurement of Social Cognition in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Population Based Study. *PLoS ONE*, 11(8), e0160850. doi:10.1371/journal.pone.0160850

Cavallo, M., Adenzato, M., MacPherson, S. E., Karwig, G., Enrici, I. in Abrahams, S. (2011). Evidence of Social Understanding Impairment in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *PLoS ONE*, 6(10), e25948. doi:10.1371/journal.pone.0025948

Cerami, C., Dodich, A., Canessa, N., Crespi, C., Iannaccone, S., Corbo, M., Lunetta, C., Scola, E., Falini, A., Cappa, S.F. (2013). Emotional empathy in amyotrophic lateral sclerosis: a behavioural and voxel-based morphometry study. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, Early Online, 1-9. DOI: 10.3109/21678421.2013.785568

Chio, A., Hammond, E. R., Mora, G., Bonito, V., Filippini, G. (2015). Development and evaluation of a clinical staging system for amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 86, 38-44. doi: 10.1136/jnnp-2013-306589

Consonni, M., Iannaccone, S., Cerami, C., Frasson, P., Lacerenza, M., Lunetta, C., Corbo, M. in Cappa, S.F. (2013). The cognitive and behavioural profile of Amyotrophic Lateral Sclerosis: Application of the consensus criteria. *Behavioural Neurology*, 27, 143-153. DOI: 10.3233/BEN-2012-110202

Craig, A. D. (2009). How do you feel — now? The anterior insula and human awareness. *Nature Reviews Neuroscience*, 10 (1), 59-70.

Damasio, A. R. (1994). *Descartes' Error. Emotion, Reason and the Human Brain*. Avon Books, New York.

De Vignemont, F. in Singer, T. (2006). The empathic brain: how, when and why?. *Trends in Cognitive Science*, 10 (10), 435-441.

Fang, T., Khleifat, A., Stahl, D. R., Lazo La Torre, C., Murphy, C., Licals, U., Young, C., Shaw, P. J., Leigh, P. N. in Al-Chalabi, A. (2017). Comparison of the King's and MiToS staging systems for ALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 18, 227-232. DOI: 10.1080/21678421.2016.1265565

Girardi, A., MacPherson, S. E. in Abrahams, S. (2011). Deficits in Emotional and Social Cognition in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neuropsychology*, 25(1), 53-65. DOI: 10.1037/a0020357

Grossman, A. B., Woolley-Levine, S., Bradley, W. G. in Miller, R. G. (2007). Detecting neurobehavioral changes in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, 8, 56-61. DOI: 10.1080/17482960601044106

Insel, T. R. in Fernald, R. D. (2004). How the Brain processes Social Information: Searching for the Social Brain. *Annual Review of Neuroscience*, 27, 697-722. doi: 10.1146/annurev.neuro.27.070203.144148

Irwin, D., Lippa, C. F. in Swearer, J. M. (2007). Cognition and Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*, 22(4), 300-312.

Jiménez-Jiménez, F. J., Hernánz, A., Medina- Acebrón, S., de Bustos, F., Zurdo, J. M., Alonso, H., Puertas, I., Barcenilla, B., Sayed, Y. in Cabrera-Valdivia, F. (2005). Tau protein concentrations in cerebrospinal fluid of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 111, 114-117.

Kew, J. J. M., Goldstein, L. H., Leigh, P. N., Abrahams, S., Cosgrave, N., Passingham, R. E., Frackowiak, R. S. J. in Brooks, D. J. (1993). The relationship between abnormalities of cognitive function and cerebral activation in amyotrophic lateral sclerosis. A neuropsychological and positron emission tomography study. *Brain*, 116, 1399-1423.

Kiernan, M. C., Vucic, S., Cheah, B. C., Turner, M. R., Eisen, A., Hardiman, O., Burrell, J. R., Zoing, M. C. (2011). Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*, 377, 942-955. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61156-7

Kirbiš, M., Koritnik, B., Leonardis, L., Dolenc Grošelj, L., Klinar, P., Ristić Kovačič, S., Zidar, J. (2015). Amyotrophic lateral sclerosis in Slovenia - analysis of a patient cohort at the Ljubljana Institute of Clinical Neurophysiology. *Zdravniški Vestnik*, 84 (7-8), 528-535.

Lillo, P., Savage, S., Mioshi, E., Kiernan, M. C. in Hodges, J. R. (2012). Amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: A behavioural and cognitive continuum. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, 13, 102-109. DOI: 10.3109/17482968.2011.639376

Lomen-Hoerth, C., Anderson, T., Miller, B. (2002). The overlap of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Neurology*, 59, 1077-1079.

Lomen-Hoerth, C., Murphy, J., Langmore, S., Kramer, J. H., Olney, R. K., and Miller, B. (2003). Are amyotrophic lateral sclerosis patients cognitively normal? *Neurology*, 60, 1094-1097.

Loose, M., Burkhardt, C., Aho-Özhan, H., Keller, J., Abdulla, S., Böhm, S., Kollwe, K., Uttner, I., Abrahams, S., Petri, S., Weber, M., Ludolph, A. C. in Lulé, D. (2016). Age and education-matched cut-off scores for the revised German/Swiss-German version of ECAS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 1-3.

Luan Phan, K., Wager, T., Taylor, S. F. in Liberzon, I. (2002). Functional Neuroanatomy of Emotion: A Meta-Analysis of Emotion Activation Studies in PET and fMRI. *NeuroImage*, 16, 331-348. doi:10.1006/nimg.2002.1087

Ludolph, A., Drory, V., Hardiman, O., Nakano, I., Ravits, J., Robberecht, W. in Shefner, J. (2015). A revision of the El Escorial criteria - 2015. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, Early Online, 1-2. DOI: 10.3109/21678421.2015.1049183

Lulé, D., Burkhardt, C., Abdulla, S., Böhm, S., Kollwe, K., Uttner, I., Abrahams, S., Bak, T. H., Petri, S., Weber, M. in Ludolph, A. C. (2014). The Edinburgh Cognitive and Behavioural Amyotrophic Lateral Sclerosis Screen: A cross-sectional comparison of established screening tools in a German-Swiss population. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, Early Online, 1-8. DOI: 10.3109/21678421.2014.959451

Lulé, D., Diekmann, V., Anders, S., Kassubek, J., Kübler, A., Ludolph, A. C., Birbaumer, N. (2007). Brain responses to emotional stimuli in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Journal of Neurology*, 254 (4), 519-527. DOI: 10.1007/s00415-006-0409-3

Lulé, D., Kurt, A., Jürgens, R., Kassubek, J., Diekmann, V., Kraft, E., Neumann, N., Ludolph, A. C., Birbaumer, N., Anders, S. (2005). Emotional responding in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*, 252 (12), 1517-1524.

Meier, S. L., Charleston, A. J. in Tippett, L. J. (2010). Cognitive and behavioural deficits associated with the orbitomedial prefrontal cortex in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*, 133, 3444-3457. doi:10.1093/brain/awq254

Miller, R. G., Jackson, C. E., Kasarskis, E. J., England, J. D., Forshew, D., Johnston, W., Kalra, S., Katz, J. S., Mitsumoto, H., Rosenfeld, J., Shoemith, C., Strong, M. J. in Woolley, S. C. (2009). Practice Parameter update: The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: Multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioral impairment (an evidence-based review). *Neurology*, 73, 1227-1233. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181bc01a4

Murphy, J., Factor-Litvak, P., Goetz, R., Lomen-Hoerth, C., Nagy, P. L., Hupf, J., Singleton, J., Woolley, S., Andrews, H., Heitzman, D., Bedlack, R. S., Katz, J. S., Barohn, R. J., Sorenson, E. J., Oskarsson, B., Americo Fernandes Filho, J. M., Kasarskis, E. J., Mozaffar, T., Rollins, Y. D., Nations, S. P., Swenson, A. J., Koczon-Jaremko, B. A.,

Mitsumoto, H. (2016). Cognitive-behavioral screening reveals prevalent impairment in a large multicenter ALS cohort. *Neurology*, 86, 813-820.

Nair, A. R. (2013). *The Neurobiology of Social Cognition: Role of the Posterior Cingulate Cortex* (Doctor Dissertation). Department of Neurobiology, Graduate School of Duke University.

Nakano, I. (2000). Frontotemporal dementia with motor neuron disease (amyotrophic lateral sclerosis with dementia). *Neuropathology*, 1, 68-75.

Neary, D., Snowden, J. S. in Mann, D. M. A. (2000). Cognitive change in motor neuron disease/amyotrophic lateral sclerosis (MND/ALS). *Journal of the Neurological Sciences*, 180, 15-20.

Neary, D., Snowden, J. in Mann, D. (2005). Frontotemporal dementia. *Lancet Neurology*, 4, 771-780.

Niven, E., Newton, J., Foley, J., Colville, S., Swingler, R., Chandran, S., Bak, T. H. in Abrahams, S. (2015). Validation of the Edinburgh Cognitive and Behavioural Amyotrophic Lateral Sclerosis Screen (ECAS): A cognitive tool for motor disorders. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, Early Online, 1-8. DOI: 10.3109/21678421.2015.1030430

Papps, B., Abrahams, S., Wicks, P., Leigh, P. N. in Goldstein, L. H. (2005). Changes in memory for emotional material in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Neuropsychologia*, 43, 1107-1114. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2004.11.027

Poletti, B., Solca, F., Carelli, L., Madotto, F., Lafronza, An., Faini, A., Monti, A., Zago, S., Calini, D., Tiloca, C., Doretto, A., Verde, F., Ratti, A., Ticozzi, N., Abrahams, S. in Silani, V. (2016). The validation of the Italian Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS). *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 1-10.

Portet, F., Cadilhac, C., Touchon, J. in Camu, W. (2001). Cognitive impairment in motor neuron disease with bulbar onset. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, 2, 23-29.

Prunk, P. in Štublar, A. (2016). *Nevropsihološko ocenjevanje kognitivnih sprememb pri bolnikih z amiotrofično lateralno sklerozo*. Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta.

Puente, A. E. (1985). Wisconsin card sorting test. *Test Critiques*, (iv), 677-682.

Ringholz, G. M., Appel, S. H., Bradshaw, M., Cooke, N. A., Mosnik, D. M., Schulz, P. E. (2005). Prevalence and patterns of cognitive impairment in sporadic ALS. *Neurology*, 65, 586-590. DOI: 10.1212/01.wnl.0000172911.39167.b6

Roche, J. C., Rojas-Garcia, R., Scott, K. M., Scotton, W., Ellis, C. E., Burman, R., Wijesekera, L., Turner, M. R., Leigh, P. N., Shaw, C. E. in Al-Chalabi, A. (2012). A proposed staging system for amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*, 1-6. doi:10.1093/brain/awr351

Sedda, A. (2014). Disorders of emotional processing in amyotrophic lateral sclerosis. *Current Opinion*, 27 (6), 659-665. DOI: 10.1097/WCO.000000000000147

Shamay-Tsoory, S. G. (2011). The Neural Bases for Empathy. *The Neuroscientist*, 17(1), 18–24. DOI: 10.1177/1073858410379268

Štukovnik, V. (2010). *Nevropsihološke in elektrofiziološke značilnosti kognitivnih sprememb pri bolnikih z amiotrofično lateralno sklerozo* (Doktorska disertacija). Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani.

Štukovnik, V., Zidar, J., Podnar, S. in Repovš, G. (2010). Amyotrophic lateral sclerosis patients show executive impairments on standard neuropsychological measures and an ecologically valid motor-free test of executive functions. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 32, 1095-109.

Štukovnik, V., Zidar, J. in Repovš, G. (2013). Kognitivna oškodovanost pri amiotrofični lateralni sklerozi - nevropsihološka perspektiva. *Zdravniški vestnik*, 82, 755-766.

Woolley, S. C., York, M. K., Moore, D. H., Strutt, A. M., Murphy, J., Schulz, P. E. in Katz, J. S. (2010). Detecting frontotemporal dysfunction in ALS: Utility of the ALS Cognitive Behavioral Screen (ALS-CBS). *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, 11, 303-311. DOI: 10.3109/17482961003727954

Ye, S., Ji, Y., Li, C., He, J., Liu, X. in Fan, D. (2016). The Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen in a Chinese Amyotrophic Lateral Sclerosis Population. *PLoS ONE*, 11(5), 1-11. DOI:10.1371/journal.pone.0155496