

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/283082750>

Γνωστικές διαταραχές σε ασθενείς με πλάγια μυατροφική σκλήρυνση: Άρθρο ανασκόπησης

Article · January 2010

CITATIONS

0

READS

169

1 author:



Stella Tsermentseli

University of Greenwich

32 PUBLICATIONS 349 CITATIONS

SEE PROFILE

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Designing and validating a user-led, dedicated evaluation tool to assess the impact of music therapy in children with autism spectrum disorders (ASD): a multi-agency approach [View project](#)



Developmental Dance Movement (DDM) and Autism Movement Therapy (AMT) for Primary School Children with Autism Spectrum Disorder: a pilot evaluation scheme by parents, dance therapists and teachers [View project](#)



Γνωστικές διαταραχές σε ασθενείς με πλάγια μυατροφική σκλήρυνση: Άρθρο ανασκόπησης

ΤΣΕΡΜΕΝΤΣΕΛΗ Σ.

Τμήμα Ψυχολογίας, Institute of Psychiatry, King's College London, UK

Περίληψη

Η πλάγια μυατροφική σκλήρυνση (*amyotrophic lateral sclerosis, ALS*) είναι μια θανατηφόρος νευροεκφυλιστική νόσος που προκαλεί παράλυση σε όλο το σώμα. Για πολλά χρόνια θεωρείτο ότι οι ανώτερες νευρικές λειτουργίες, όπως η νόηση, δεν επηρεάζονται στην ALS. Παρ'όλα αυτά πρόσφατες μελέτες αποδεικνύουν ότι η πλάγια μυατροφική σκλήρυνση είναι μια πολυσυστημική πάθηση που δεν αφορά μόνο τους κινητικούς νευρώνες. Ποσοστό 10-15% των ασθενών με πλάγια μυατροφική σκλήρυνση εμφανίζει και άνοια, ενώ η πλειοψηφία των υπολοίπων ασθενών εμφανίζει ήπιες γνωστικές διαταραχές που αφορούν τις εκτελεστικές λειτουργίες, τη μνήμη, τη γλώσσα και την επεξεργασία συναισθημάτων. Στην παρούσα ανασκόπηση παρουσιάζονται τα τελευταία δεδομένα νευροψυχολογικών ερευνών σχετικά με τις γνωστικές διαταραχές που εμφανίζονται στη σπάνια αυτή νευροεκφυλιστική νόσο. *Εγκέφαλος 2010, 47(1):10-17.*

Λέξεις κλειδιά: Πλάγια μυατροφική σκλήρυνση, άνοια, ήπια γνωστική διαταραχή.

Εισαγωγή

Η πλάγια μυατροφική σκλήρυνση (*amyotrophic lateral sclerosis, ALS*) είναι η πιο συχνή μορφή της νόσου του κινητικού νευρώνα κατά την οποία προσβάλλονται τα νευρικά κινητικά κύτταρα του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού και οδηγούν σε αδυναμία, απώλεια μυϊκού ιστού και παράλυση. Η εξέλιξη της ασθένειας είναι σχετικά γρήγορη, με κατάληξη του ασθενούς συνήθως μετά από 3-5 χρόνια από την εμφάνισή της¹. Οι επιπλοκές από το αναπνευστικό είναι η μείζων αιτία νοσηρότητας και θνητότητας... Η πιο κοινή μορφή της ασθένειας αυτής ονομάζεται σποραδική ALS, επειδή φαίνεται να χτυπάει τυχαία τον οποιονδήποτε. Η οικογενειακή ALS είναι μια κληρονομική μορφή της ασθένειας που αφορά το 5-10% των περιπτώσεων.

Η παραδοσιακή άποψη θεωρεί ότι οι ανώτερες νευρικές λειτουργίες, όπως η νόηση, δεν επηρεάζονται στην ALS. Πάντως, αναφορές γνωστικών, συμπεριφορικών και ψυχιατρικών διαταραχών στην ALS έχουν εμφανιστεί από τα τέλη του 19ου αιώνα. Μεταγενέστερες νευροψυχολογικές, νευροαπεικονιστικές και νευροπαθολογικές έρευνες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με ALS παρουσιάζουν ένα εύρος γνωστικών διαταραχών. Έχει εκτιμηθεί ότι 3% έως 10% των ασθενών με ALS πληρούν κριτήρια διάγνωσης άνοιας ή αφασίας^{2,3}. Πέρα από αυτή την υποομάδα ασθενών, η πλειοψηφία των ασθενών με ALS εμφανίζουν ήπιες γνωστικές διαταραχές που αφορούν κυρίως τις εκτελεστικές λειτουργίες, τη μνήμη, τη γλώσσα και την κοινωνική συμπεριφορά.

ALS και μετωποκροταφική άνοια

Η συσχέτιση μεταξύ ALS και άνοιας παρουσιάστηκε πρώτη φορά το 1932⁴ και έκτοτε πολλοί μελετητές δημοσίευσαν ενδιαφέρουσες περιπτώσεις ασθενών με ALS και άνοια^{3,5}. Ένας σημαντικός αριθμός αυτών των ερευνών προήλθε αρχικά από την Ιαπωνία⁶⁻⁸ και έως εκείνη την περίοδο δεν ήταν ξεκάθαρο εάν η συνύπαρξη άνοιας και ALS ήταν απλή σύμπτωση ή εάν πράγματι υποδείκνυε κάποια συσχέτιση μεταξύ των δύο παθήσεων. Ο Hudson² ήταν ο πρώτος

που εξέτασε τη σχέση ανάμεσα στην ALS και την άνοια σε ασθενείς με ALS και τόνισε για πρώτη φορά τις δυσκολίες διάγνωσης άνοιας σε αυτούς τους ασθενείς. Στην βιβλιογραφική ανασκόπηση περιπτώσεων που παρουσίασε, εκτίμησε ότι το 15% των ασθενών με κληρονομική ALS έπασχαν από άνοια, σε σύγκριση με το 3-22% των σποραδικών ασθενών, ανάλογα με το ποια διαγνωστικά κριτήρια χρησιμοποιήθηκαν⁹.

Κλινικά, η σοβαρή γνωστική διαταραχή στην ALS συνήθως χαρακτηρίζεται από αλλαγές στην προσωπικότητα, οξυθυμία, ιδεοληψίες, φτωχή κρίση και διάχυτες δυσλειτουργίες σε τεστ μέτρησης εκτελεστικών λειτουργιών. Η εικόνα αυτή είναι παρόμοια με την αλλαγή χαρακτήρα, την αντικοινωνική συμπεριφορά και το γνωστικό προφίλ που παρουσιάζεται στη μετωποκροταφική άνοια (Frontotemporal Dementia, FTD). Οι νευροπαθολογικές διαταραχές στην ALS με συνοδό άνοια περιλαμβάνουν μετωπιαία/κροταφική ατροφία καθώς και ατροφία του ιππόκαμπου¹⁰ χαρακτηριζόμενη από ήπια γλοιομάτωση και σπογγώδεις αλλαγές¹¹. Αυτές οι διαταραχές είναι αρκετά διαφορετικές από εκείνες που παρουσιάζονται στη νόσο Alzheimer ή στη νόσο Creutzfeldt-Jakob¹². Οι Montgomery και Erickson¹² υπέθεσαν έκτοτε ότι οι συμπεριφορικές αλλαγές στην ALS με άνοια συσχετίζονται με δυσλειτουργία του μετωπιαίου φλοιού. Επακόλουθες έρευνες χρησιμοποίησαν νευροψυχολογικές δοκιμασίες για να συσχετίσουν τις εγκεφαλικές περιοχές με συγκεκριμένες δυσλειτουργίες. Οι ασθενείς με ALS και σύνοδο άνοια παρουσιάζουν γνωστικές διαταραχές σε τεστ που συσχετίζονται με λειτουργίες του μετωπιαίου λοβού (π.χ. Wisconsin Card Sort Test και Stroop test).

Σύγχρονες νευροαπεικονιστικές και βιοχημικές έρευνες υποστηρίζουν τα ευρήματα των νευροψυχολογικών μελετών. Ανατομικές έρευνες με τη χρήση αξονικής τομογραφίας υπέδειξαν σημαντική εγκεφαλική ατροφία στις μετωπιαίες και κροταφικές περιοχές του φλοιού σε ασθενείς με ALS και συνοδό άνοια¹³. Παρομοίως, μια πιο πρόσφατη μορφομετρική έρευνα με χρήση μαγνητικής τομογραφίας έδειξε απώλεια φαιάς ουσίας στον προκινητικό φλοιό καθώς και στην αριστερή κάτω, μέση και άνω μετωπιαία έλικα, στις αμφίπλευρες άνω κροταφικές έλικες και στους κροταφικούς πόλους¹⁴. Επίσης, η πρωτεΐνη TDP-43 είναι παρούσα στον ιππόκαμπο, στο νεοφλοιό και στη σπονδυλική στήλη τόσο σε ασθενείς με μετωποκροταφική άνοια όσο και σε ασθενείς με ALS¹⁵, γεγονός που υποστηρίζει την άποψη ότι οι δύο αυτές παθήσεις ανήκουν στο ίδιο φάσμα παθολογίας. Αυτή η άποψη είναι φυσικά ακόμα αμφιλεγόμενη, όμως είναι αναμφισβήτητο ότι η μετωποκροταφική άνοια και η ALS συσχετίζονται τουλάχιστον κλινικά.

Οι Mitsuyama & Takiyama⁶ παρατήρησαν ότι η παρουσία μετωποκροταφικής άνοιας στην ALS σε σύγκριση με άνοια χωρίς κινητικά συμπτώματα είχε χειρότερη πρόγνωση. Τα συμπτώματα μετωποκροταφικής άνοιας μπορεί να προπορευτούν της ALS ή και να παρουσιαστούν μετά από την έναρξη των κινητικών συμπτωμάτων. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν τόσο την ανάγκη αξιολόγησης κινητικών συμπτωμάτων στην άνοια όσο και την ανάγκη νευροψυχολογικής αξιολόγησης σε ασθενείς με ALS, παράλληλα η ταυτόχρονη εκδήλωση κινητικών και γνωστικών διαταραχών προβλέπουν χειρότερη πρόγνωση της ασθένειας.

Αν και η μετωποκροταφική άνοια είναι η πιο συχνή μορφή άνοιας που εμφανίζεται στους ασθενείς με ALS, άλλα είδη νευροεκφυλιστικών συνδρομών έχουν επίσης αναφερθεί στην ALS. Ένα τέτοιο σύνδρομο είναι η ταχεία προοδευτική αφασία που έχει παρατηρηθεί σε μια υποομάδα ασθενών με ALS που παρουσιάζουν γλωσσικές δυσλειτουργίες αντί εκτελεστικών δυσλειτουργιών¹⁶. Δυστυχώς καμιά επιδημιολογική έρευνα δεν έχει εκτιμήσει τον επιπολασμό της προοδευτικής αφασίας στην ALS. Οι Rackowitz & Hodges¹⁶ διέκριναν δύο είδη ασθενών με αφασική ALS. Το ένα είδος αποτελείται από ασθενείς με μεικτή αφασία-άνοια, ενώ η άλλη κατηγορία αποτελείται από ασθενείς με αμιγή αφασία. Είναι πιθανόν αυτή η κατηγορία της αμιγούς αφασίας να είναι απλώς η αρχική φάση της νόσου η οποία στη συνέχεια μεταπίπτει στη μεικτή.

Ήπια γνωστική δυσλειτουργία και ALS

Αν και η συνύπαρξη ALS και άνοιας σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών είναι αναμφισβήτητη, ο ακριβής επιπολασμός της γνωστικής δυσλειτουργίας στις κλασικές περιπτώσεις ALS παραμένει ακόμα αδιευκρίνιστος. Σε μια από τις μεγαλύτερες έρευνες βρέθηκε ότι το 51% των ALS ασθενών παρουσίασαν γνωστικές διαταραχές¹⁷.

Η εκτίμηση γνωστικών διαταραχών στους ασθενείς με ALS περιπλέκεται από έναν αριθμό εξωτερικών παραγόντων. Η δυσαρθρία και οι κινητικές και οι αναπνευστικές δυσκολίες που παρουσιάζουν οι ασθενείς με ALS μπορεί να δυσχεράνουν τον εντοπισμό γνωστικών δυσλειτουργιών. Πολλά νευροψυχολογικά τεστ προϋποθέτουν οπτικοκινητικό συντονισμό κάτω από πίεση χρόνου. Οι ασθενείς με ALS μπορεί να λειτουργούν ανεπαρκώς σ'αυτές τις δοκιμασίες εξαιτίας των κινητικών τους δυσκολιών. Οι νεώτερες έρευνες έχουν καταφέρει να διορθώσουν αυτό το πρόβλημα μέσω στατιστικού ελέγχου ή επιφέροντας μετατροπές στα υπάρχοντα τεστ, ώστε να ελαχιστοποιήσουν τις χρονομετρούμενες αντιδράσεις και τη χρήση κινητικών ικανοτήτων.

Τα προμηκικά συμπτώματα μπορεί επίσης να επιφέρουν δυσκολίες στην αναγνώριση αλλαγής διάθεσης, προσωπικότητας και νοητικών λειτουργιών στους ασθενείς με ALS και ίσως αποτελούν τη μεγαλύτερη πρόκληση στη μελέτη γνωστικών λειτουργιών στη συγκεκριμένη πάθηση. Οι αναπνευστικές δυσκολίες είναι ένας ακόμη παράγοντας που δυσκολεύει την εκτίμηση των γνωστικών λειτουργιών των ασθενών με ALS. Καθώς η ασθένεια προχωρά, οι αναπνευστικές λειτουργίες φθίνουν και οι ασθενείς αναπτύσσουν χρόνια υποξία. Η υποξία μπορεί να προκαλέσει διαταραχές γνωστικών λειτουργιών. Οι σύγχρονες έρευνες προκειμένου να αποκλείσουν ασθενείς με υποξία συμπεριλαμβάνουν μετρήσεις αναπνευστικής λειτουργίας. Είναι εμφανές ότι η μελέτη των γνωστικών λειτουργιών στην ALS εμπεριέχει πολλές δυσκολίες και αυτό εξηγεί τον περιορισμένο αριθμό σχετικών ερευνών.

Εκτελεστική λειτουργία στην ALS

Οι εκτελεστικές λειτουργίες αποτελούν ανώτερους νοητικούς μηχανισμούς που ελέγχουν και οργανώνουν τις υπόλοιπες γνωστικές λειτουργίες και κατευθύνονται από το μετωπιαίο λοβό. Είναι ένα ετερογενές σύνολο λειτουργιών που διευκολύνουν την επίλυση προβλημάτων και τις αντιδράσεις σε νέα ερεθίσματα. Οι εκτελεστικές λειτουργίες, επίσης, εμπλέκονται στη διατήρηση του συμπεριφορικού ελέγχου, στην έναρξη των αντιδράσεων, στα κίνητρα καθώς και σε στοιχεία της εργαζόμενης μνήμης και της προσοχής.

Ένα γνωστό και πολύ ευαίσθητο τεστ αξιολόγησης των εκτελεστικών λειτουργιών είναι το τεστ λεκτικής ευφράδειας. Το τεστ αυτό απαιτεί ταχεία παραγωγή λέξεων (γραπτώς ή προφορικά), είτε της ίδιας σημασιολογικής κατηγορίας είτε λέξεων που ξεκινούν από το ίδιο γράμμα. Ταυτόχρονη δυσλειτουργία και στα δύο είδη λεκτικής ευφράδειας υποδεικνύει διαταραχή του εκτελεστικού μηχανισμού, ενώ δυσανάλογη πτώση μόνο στη σημασιολογική κατηγορία συνιστά δυσλειτουργία του σημασιολογικού συστήματος.

Διαταραγμένη λεκτική ευφράδεια έχει αναφερθεί σε όλες τις μελέτες που έχουν εξετάσει τις γνωστικές λειτουργίες σε ασθενείς με ALS¹⁸⁻²². Καθώς η παραγωγή λέξεων εξαρτάται από προφορικές ή γραπτές αντιδράσεις, τα αποτελέσματα μπορεί να περιπλακούν από τις κινητικές δυσλειτουργίες των ασθενών. Παρ'όλα αυτά, η λεκτική ευφράδεια μπορεί να μετρηθεί σε αυτούς τους ασθενείς μετά από τροποποίηση των παραδοσιακών τεστ. Για παράδειγμα, οι Abrahams et al.²¹ υπολόγισαν το δείκτη γραπτής λεκτικής ευφράδειας χρησιμοποιώντας το χρόνο που χρειάστηκαν οι ασθενείς για να αντιγράψουν τις λέξεις που παρήγαγαν γραπτώς. Συγκεκριμένα, ο «δείκτης λεκτικής ευφράδειας» (fi) μετριέται ως ο χρόνος που δόθηκε για την παραγωγή λέξεων

μείον του χρόνου που χρειάζεται ο ασθενής να αντιγράψει τις λέξεις διαιρούμενου δια του συνολικού αριθμού των παραχθέντων λέξεων.

$$f_i = \frac{\text{χρόνος παραγωγής λέξεων} - \text{χρόνος αντιγραφής λέξεων}}{\text{αριθμός παραχθέντων λέξεων}}$$

Η χαμηλή επίδοση στα τεστ λεκτικής ευφράδειας, εκτός από βλάβη του εκτελεστικού μηχανισμού, μπορεί να υποδεικνύει επίσης και γλωσσική δυσλειτουργία. Οι Abrahams et al²² εξέτασαν τους υποκρυπτόμενους μηχανισμούς της μειωμένης λεκτικής ευφράδειας των ασθενών με ALS χρησιμοποιώντας δοκιμασίες λεκτικής και προφορικής ευφράδειας καθώς και τεστ λεκτικής μνήμης, ανάκλησης λέξεων και φωνολογικής ενημερότητας. Οι ασθενείς με ALS παρουσίασαν βραδύτερη γραπτή παραγωγή λέξεων και ελλειμματική εργαζόμενη μνήμη, ενώ η απόδοση τους στις γλωσσικές δοκιμασίες ήταν φυσιολογική. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι η ελλειμματική λεκτική ευφράδεια των ασθενών με ALS δεν προέρχεται από διαταραχές του φωνολογικού συστήματος ή των ανώτερων γλωσσικών λειτουργιών, αλλά είναι αποτέλεσμα ενός δυσλειτουργικού εκτελεστικού συστήματος.

Παρ' όλα αυτά, μια πιο πρόσφατη μελέτη με τη χρήση λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας (fMRI) ανέφερε αντικανονική ενεργοποίηση της κάτω εμπρόσθιας έλικας καθώς και της περιοχής Broca σε ασθενείς με ALS χωρίς αφασία ή άνοια, κατά τη διάρκεια εκτέλεσης δοκιμασιών λεκτικής ευφράδειας και ονομασίας αντικειμένων²³. Οι εγκεφαλικές δομές που εμπλέκονται στις γλωσσικές λειτουργίες φαίνεται ότι είχαν επηρεαστεί πριν να εμφανιστούν κλινικά σημαντικές αλλαγές στην ικανότητα ονομασίας. Είναι προφανές ότι χρειάζεται περαιτέρω μελέτη της αλληλεπίδρασης εκτελεστικών μηχανισμών και γλωσσικής λειτουργίας στην ALS.

Το τεστ Wisconsin είναι επίσης ένα ακόμη καθιερωμένο τεστ μέτρησης ικανότητας εναλλαγής κανόνων και νοητικής ευελιξίας που χρησιμοποιείται συχνά σε κλινικές μελέτες ασθενών με μετωπιαία βλάβη. Στις περισσότερες έρευνες που χρησιμοποιήθηκε το τεστ Wisconsin, οι ασθενείς με ALS παρουσίασαν υψηλότερο αριθμό επαναλαμβανόμενων λαθών και μικρότερο αριθμό ολοκληρωμένων κατηγοριών^{20,24}. Μια άλλη υπολειτουργία του εκτελεστικού/μετωπιαίου μηχανισμού που έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ALS είναι ο ρόλος της λεγόμενης γνωστικής αποτροπής. Μια από τις πιο γνωστές δοκιμασίες αυτής της λειτουργίας είναι το τεστ «Stroop». Κάποιες έρευνες σε ασθενείς με ALS αναφέρουν φτωχή επίδοση στο τεστ Stroop²⁵ όμως κάποιες άλλες έρευνες αναφέρουν φυσιολογική επίδοση στη συγκεκριμένη δοκιμασία²⁴. Είναι πιθανόν η ετερογένεια των συγκεκριμένων ευρημάτων να οφείλεται στη χρήση διαφορετικών εκδόσεων του τεστ Stroop.

Οι διαταραχές προσοχής επίσης συνδέονται με δυσλειτουργίες των μετωπιαίων λοβών και έχουν αναφερθεί στην ALS. Η αξιολόγηση της προσοχής είναι απαραίτητη καθώς κάποιοι ασθενείς που παρουσιάζουν σχετικά φυσιολογικές επιδόσεις στα παραδοσιακά τεστ μετωπιαίας/εκτελεστικής λειτουργίας μπορεί να παρουσιάζουν δυσλειτουργικές αντιδράσεις σε τεστ προσοχής. Οι Chari et al.²⁶ χρησιμοποίησαν το Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB), που περιλαμβάνει μια συλλογή από νευροψυχολογικές δοκιμασίες ανάμεσα στις οποίες και διάφορα τεστ μη λεκτικής προσοχής. Οι ασθενείς με ALS παρουσίασαν βραδύτερους χρόνους αντίδρασης στα περισσότερα τεστ προσοχής, οι οποίοι όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντικοί, πλην του τεστ οπτικής αναζήτησης το οποίο θεωρείται το πιο δύσκολο από τα υποτεστ προσοχής του CANTAB. Ένα παρόμοιο εύρημα παρατηρήθηκε και σε μια ακόμα έρευνα με τη χρήση γνωστικών προκλητών δυναμικών (ERPs)²⁷. Η συγκεκριμένη έρευνα όπως και η έρευνα των Chari et al.²⁶, βρήκε ότι οι ασθενείς ALS είχαν βραδύτερους χρόνους αντίδρασης και χαμηλότερη ακρίβεια στα δύσκολα τεστ που απαιτούσαν σειριακή αναζήτηση. Επιπρόσθετα, η ανάλυση των γνωστικών προκλητών δυναμικών επιβεβαίωσε ότι οι συγκεκριμένες δυσκολίες οφείλονταν σε γνωστική

δυσλειτουργία και δεν είναι αποτέλεσμα της κινητικής αναπηρίας. Οι συγγραφείς ερμήνευσαν αυτή τη διαβαθμισμένη δυσκολία στα τεστ προσοχής ως μια συγκεκριμένη διαταραχή προσοχής που παρουσιάζεται μόνο σε δοκιμασίες που απαιτούν επιπρόσθετο γνωσιακό φορτίο.

Μνήμη και ALS

Ενώ τα ευρήματα διαταραγμένου εκτελεστικού μηχανισμού στους ασθενείς με ALS είναι σχετικά σύμφωνα μεταξύ ερευνών, τα λιγοστά στοιχεία αποκλίνουσας μνήμης στην ALS έχουν προκαλέσει διαφωνίες στην επιστημονική κοινότητα. Ένας αριθμός νευροψυχολογικών ερευνών σε ασθενείς με ALS αναφέρει φυσιολογική επίδοση σε δοκιμασίες βραχυπρόθεσμης λεκτικής ανάκλησης^{28,29}, ενώ άλλες έρευνες παρουσιάζουν δυσλειτουργικές επιδόσεις λεκτικής ανάκλησης²⁵. Δύο έρευνες^{30,31} έχουν δείξει ότι η ανάκληση οπτικών παραστάσεων είναι διαταραγμένη στους ασθενείς με ALS. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η οπτικοχωρική αντίληψη παρέμεινε ανεπηρέαστη στις υπόλοιπες οπτικοχωρικές δοκιμασίες, τα συγκεκριμένα ευρήματα δεν μπορούν να εξηγηθούν από κατώτερες αντιληπτικές διαταραχές.

Σε μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, οι Neary et al.³² εξηγούν πως οι δυσλειτουργίες μνήμης στην ALS μπορεί να οφείλονται στη δυσκολία αποκωδικοποίησης της πληροφορίας και όχι στην ταχύτητα λήθης. Αυτή η άποψη είναι σύμφωνη με τις θεωρίες που υποστηρίζουν ότι η αποκωδικοποίηση πληροφορίας αποτελεί μέρος της εκτελεστικής λειτουργίας της μνήμης, που ελέγχεται κυρίως από ένα δίκτυο που ξεκινά από τον αριστερό μετωπιαίο λοβό και όχι από τους κροταφικούς λοβούς. Άλλοι ερευνητές πρότειναν ότι οι ασθενείς ALS είτε δυσκολεύονται να αγνοήσουν τις μη σχετικές πληροφορίες κατά τη διαδικασία της αποκωδικοποίησης³³ είτε ότι δυσκολεύονται να χρησιμοποιήσουν επιτυχώς στρατηγικές μάθησης²⁵. Το γεγονός ότι οι συγκεκριμένοι ασθενείς παρουσιάζουν επιλεκτικές δυσκολίες άμεσης ανάκλησης υποδηλώνει ότι οι διαταραχές μνήμης δεν αποτελούν σημαντικό μέρος της γνωστικής δυσλειτουργίας όπως σε άλλες νευροεκφυλιστικές παθήσεις.

Γλώσσα και ALS

Όπως προαναφέρθηκε, μια από τις πιο ισχυρές ενδείξεις ότι η ALS δεν επηρεάζει μόνο τους κινητικούς νευρώνες προέρχεται από τις νευροαπεικονιστικές έρευνες που έδειξαν ότι περιοχές ελέγχου της γλώσσας δυσλειτουργούν²³. Νευροψυχολογικά, οι ασθενείς με ALS παρουσιάζουν προβλήματα λεκτικής παραγωγής, δυσκολία στην ονομασία αντικειμένων, ηχολαλία, σημασιολογική παραφασία και χρήση στερεοτυπικών εκφράσεων. Οι ασθενείς με ALS επίσης μπορεί να εμφανίσουν κάποια συμπτώματα προοδευτικής αφασίας ή σημασιολογικής άνοιας που όμως δεν πληρούν διαγνωστικά κριτήρια.

Συγκεκριμένα, οι Rackowitz και Hodges¹⁶ ανέφεραν γλωσσικές δυσλειτουργίες σε ασθενείς με ALS και άνοια, κυρίως σε δοκιμασίες ονομασίας αντικειμένων και συντακτικής κατανόησης. Οι ασθενείς χωρίς ιστορικό άνοιας παρουσίασαν κυρίως διαταραχές παραγωγής λέξεων, ονομασίας αντικειμένων και είχαν την τάση να κάνουν σημασιολογικές αντικαταστάσεις λέξεων. Και οι δύο ομάδες είχαν φυσιολογική επίδοση σε τεστ μη λεκτικής σημασιολογικής γνώσης καθώς και φυσιολογική κατανόηση της γραμματικής.

Το γεγονός ότι περαιτέρω μελέτες ανέφεραν δυσκολίες ονομασίας αντικειμένων σε ασθενείς με ALS υποδηλώνει ότι η γλωσσική δυσλειτουργία έγκειται στη βασική επεξεργασία εύρεσης λέξης. Ένα άλλο ενδιαφέρον εύρημα αναφέρει ότι οι ασθενείς με ALS και συνοδό αφασία ή άνοια παρουσιάζουν δυσλειτουργία μόνο στην επεξεργασία ρημάτων αλλά όχι ουσιαστικών³⁴. Οι ερευνητές υποστήριξαν την άποψη ότι η επιλεκτική γλωσσική φθορά στην ALS συσχετίζεται με τον εκφυλισμό συγκεκριμένων γλωσσικών περιοχών, όπως ο οπίσθιος κάτω μετωπιαίος λοβός και η νήσος του εγκέφαλου.

Κοινωνικο-γνωστικές διεργασίες και συναισθηματική επεξεργασία στην ALS

Οι κοινωνικο-γνωστικές λειτουργίες είναι απαραίτητες για την ανθρώπινη επικοινωνία και είναι γνωστόν ότι διαταραχές τέτοιου τύπου παρουσιάζονται στην άνοια μετωπιαίου λοβού. Οι Lough και συν.³⁵ έδειξαν ότι οι ασθενείς με άνοια παρουσιάζουν προβλήματα αναγνώρισης όλων των συναισθημάτων και κυρίως των αισθημάτων θυμού και αποστροφής, γεγονός το οποίο εξηγεί τη δυσκολία των ασθενών αυτών να αναγνωρίσουν την παραβίαση κοινωνικών κανόνων. Η πιθανότητα να επηρεάζεται ο κοινωνικός τρόπος συλλογισμού και στους ασθενείς με ALS εξετάστηκε πρόσφατα από τους Lule και συν.³⁶ Οι ερευνητές κατέγραψαν τις υποκειμενικές αναφορές ευχαρίστησης και διέγερσης 12 ασθενών με σποραδική ALS, σε 52 εικόνες με συναισθηματικό περιεχόμενο, κατά τη διάρκεια λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας. Οι ασθενείς με ALS παρουσίασαν χαμηλότερες αντιδράσεις στην κάτω νήσο του εγκέφαλου καθώς και στις οπτικές περιοχές σε σύγκριση με την υγιή ομάδα έλεγχου. Αυτό το εύρημα υπονοεί ότι η αντιληπτική διέγερση είναι μειωμένη στην ALS. Επίσης, αυξημένες αντιδράσεις παρατηρήθηκαν στη δεξιά υπερχειλία έλικα στους ασθενείς, κάτι που μπορεί να υποδηλώνει διαφοροποιημένη ευαισθησία σε κοινωνικά και συναισθηματικά ερεθίσματα.

Διαταραχές συμπεριφοράς και ALS

Οι διαταραχές της συμπεριφοράς είναι πλέον ένα αναγνωρισμένο χαρακτηριστικό στην ALS. Κλίμακες όπως το Neuropsychiatry Inventory και το Frontal Systems Behaviour Scale έχουν δείξει ότι το 63% των ασθενών με ALS χωρίς άνοια παρουσιάζουν συμπτώματα απάθειας, εκνευρισμού και δυσκολίας αναχαίτισης συναισθημάτων και πράξεων³⁷. Η απάθεια συγκεκριμένα είναι πιο συχνή σε ασθενείς με προμηκική μορφή της ασθένειας. Η απάθεια είναι σημαντικό να διαφοροποιείται από την κατάθλιψη, την κόπωση και την αναπνευστική δυσλειτουργία μέσω ιατρικού ιστορικού και χρήσης σταθμισμένων κλιμάκων. Για παράδειγμα, σε σύγκριση με την απάθεια, η κατάθλιψη συσχετίζεται με συνοδό ανηδονία, μελαγχολία, αυτοκτονικούς ιδεασμούς και αισθήματα ενοχής.

Παλαιότερες έρευνες³⁸ έχουν περιγράψει επεισόδια «εκρηκτικών συναισθηματικών αντιδράσεων» σε ασθενείς με ALS. Έχει εκτιμηθεί μάλιστα ότι τέτοια συμπτώματα παρουσιάζονται στο 10-20% των ασθενών με ALS³⁹. Αυτή η συμπεριφορά σήμερα χαρακτηρίζεται ως συναισθηματική έκρηξη και αναφέρεται σε παθολογική εμφάνιση ξαφνικών επεισοδίων ανεξέλεγκτου κλάματος ή γέλιου. Αυτά τα συναισθήματα είναι δύσκολο να καταπνιγούν και μπορεί να προκαλέσουν αμηχανία και θλίψη τόσο στους ίδιους τους ασθενείς όσο και σε αυτούς που τους φροντίζουν.

Αν και υπάρχουν κάποιες ενδείξεις που συσχετίζουν την έκρηξη με την κατάθλιψη σε περιπτώσεις συχνού κλάματος 9, είναι σχεδόν απίθανο η κλινική κατάθλιψη να είναι η πραγματική αιτία παθολογικού γέλιου ή κλάματος. Η συναισθηματική έκρηξη είναι επίσης πιο συχνή στους ασθενείς με προμηκική μορφή και εκτιμάται ότι προσβάλλει το 27-49% αυτής της υποκατηγορίας ασθενών⁴⁰. Αξίζει να σημειωθεί βεβαία ότι η συναισθηματική έκρηξη είναι συχνό σύμπτωμα και σε άλλες παθήσεις όπως σε ασθενείς μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο, με άνοια, και σκλήρυνση κατά πλάκας. Η αντιμετώπιση αυτής της συναισθηματικής έκρηξης περιλαμβάνει συνήθως τη χρήση SSRIs, αν και καμία κλινική μελέτη δεν έχει εκπονηθεί σε ασθενείς με ALS έως σήμερα. Σε ότι αφορά τους μηχανισμούς της, σε άλλες μελέτες συνδέονται με δυσλειτουργία του στελέχους του εγκέφαλου⁹, ενώ σε άλλες νευροψυχολογικές έρευνες συνδέονται με δυσλειτουργία του μετωπιαίου λοβού⁴¹.

Μέχρι σήμερα, δεν είναι ξεκάθαρο εάν οι ασθενείς που παρουσιάζουν συμπεριφορικές διαταραχές θα έπρεπε να κατατάσσονται στην ίδια ή διαφορετική κατηγορία με τους ασθενείς που παρουσιάζουν γνωστικές διαταραχές. Οι ασθενείς χωρίς καμία γνωστική διαταραχή είναι πολύ πιθανό να παρουσιάζουν συμπεριφορικές αλλαγές, ενώ συνύπαρξη και των δύο παρουσιάζεται

στο 25% των ασθενών⁹. Η διατήρηση του διαχωρισμού μεταξύ των συμπεριφορικών και των γνωστικών διαταραχών στην ALS ίσως να είναι χρήσιμη ερευνητικά για την ανίχνευση διαφορετικών παθογενετικών μηχανισμών, παρόλα αυτά έως τώρα δεν υπάρχουν επαρκείς αποδείξεις για τη διατήρηση ενός τέτοιου διαχωρισμού.

Επιπτώσεις των γνωστικών διαταραχών στην ALS

Είναι πλέον ξεκάθαρο ότι η συχνότητα γνωστικών δυσλειτουργιών σε ασθενείς με ALS είναι αρκετά υψηλή. Είναι άρα απαραίτητο το ιατρικό προσωπικό και η οικογένεια των ασθενών να είναι ενήμεροι για τέτοιου είδους συμπτώματα. Σε μια πολύ πρόσφατη έρευνα⁴² οι ασθενείς με ALS και οι οικογένειές τους είχαν πολύ καλή γνώση των σωματικών συμπτωμάτων και ελάχιστες γνώσεις για τις συμπεριφορικές και νοητικές επιπτώσεις της παθήσεως τους. Η πλειοψηφία τους εξέφρασε την επιθυμία να μάθουν περισσότερα για την πιθανότητα ανάπτυξης νευροψυχολογικών διαταραχών. Σε μια μελέτη όπου το 50% των ασθενών βρέθηκε να πάσχει από νευροψυχολογικές διαταραχές, μόνο το 10% των οικογενειών ανέφεραν αλλαγές στην συμπεριφορά του ασθενή και το 20% του νοσοκομειακού προσωπικού αναγνώρισε κάποια συμπτώματα εκτελεστικής δυσλειτουργίας⁴³. Προφανώς, τόσο οι οικογένειες όσο και το ιατρικό προσωπικό τείνουν να υποτιμούν τις νοητικές διαταραχές των ασθενών με πιθανές σοβαρές επιπτώσεις στην ποιότητα και διάρκεια ζωής των ασθενών. Ένα απλό τεστ λεκτικής ευφράδειας 2 λεπτών μπορεί να προβλέψει την ανάγκη για περαιτέρω νευροψυχολογική παρακολούθηση των ασθενών με ALS.

Η αντιμετώπιση των νοητικών δυσλειτουργιών στην ALS οδηγεί σε καλύτερη πρόγνωση της ασθένειας και καλύτερη ποιότητα ζωής των πασχόντων. Για παράδειγμα, οι ασθενείς με ALS έχουν δυσκολίες κατάποσης της τροφής, ενώ αυτοί με συνοδό άνοια συχνά παραμελούν τα γεύματα με αποτέλεσμα να υποσιτίζονται. Επιπλέον, η αντιμετώπιση των κινητικών συμπτωμάτων της νόσου απαιτεί περίπλοκες θεραπείες, όπως αναπνευστικές συσκευές, φυσιοθεραπεία, τεχνητή σίτιση, οι οποίες απαιτούν ενεργό συμμετοχή του ίδιου του ασθενή. Οι νοητικές διαταραχές δυσχεραίνουν τη συμμόρφωση των ασθενών στις εκάστοτε θεραπείες. Έχει αναφερθεί συσχέτιση μεταξύ παρουσίας άνοιας σε ασθενείς ALS και μη συμμόρφωσης στη θεραπεία γαστροστομίας. Μια άλλη σημαντική επίπτωση της νοητικής δυσλειτουργίας αφορά στην ικανότητα αυτών των ασθενών να λαμβάνουν αποφάσεις και ιδιαίτερα αυτές που αφορούν το τέλος της ζωής τους³⁷.

Συμπεράσματα

Η ALS είναι νόσος που επηρεάζει και το νοητικό σύστημα, παρά την κλασική άποψη που υποστηρίζει ότι οι γνωστικές λειτουργίες παραμένουν ανέπαφες. Δυστυχώς, δεν είναι ακόμη ξεκάθαρο ποιοι μηχανισμοί προκαλούν άνοια και ποιοι ήπια γνωστική διαταραχή στους ασθενείς με ALS. Η καλύτερη κατανόηση αυτών των διαταραχών και των μηχανισμών γένεσής τους θα οδηγήσει σε βελτιωμένη φροντίδα και ποιότητα ζωής των ασθενών και ίσως να προσφέρει πολύτιμες πληροφορίες για την παθογένεση του νευροεκφυλισμού.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Leigh PN, Ray-Chaudhuri K. Motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 886-896.
2. Hudson AJ. Amyotrophic lateral sclerosis and its association with dementia, parkinsonism and other neurological disorders: a review. *Brain* 1981; 104: 217-247.
3. Reed DM, Brody JA. Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia on Guam, 1945-1972. I. Descriptive epidemiology. *Am J Epidemiol* 1975; 101: 287-301.
4. Von Braumóhl A. Picksche Krankheit und amyotrophische Lateralsklerose. *Allgemeine Z Psychiatr Psychol Med* 1932; 96:364-366

5. Staal A, Bots GT. A case of hereditary juvenile amyotrophic lateral sclerosis complicated with dementia. Clinical report and autopsy. *Psychiatr Neurol Neurochir* 1969; 72: 129-135.
6. Mitsuyama Y, Takamiya S. Presenile dementia with motor neuron disease in Japan. A new entity? *Arch Neurol* 1979; 36: 592-593.
7. Yase Y, Matsumoto N, Azuma K, Nakai Y, Shiraki H. Amyotrophic lateral sclerosis. Association with schizophrenic symptoms and showing Alzheimer's tangles. *Arch Neurol* 1972; 27: 118-128.
8. Yuasa R, Mizushima S. Case of amyotrophic lateral sclerosis with neurofibrillary changes. *Rinsho Shinkeigaku* 1976; 16: 633-641.
9. Goldstein LH, Leigh PN. Motor neurone disease: A review of its emotional and cognitive consequences for patients and its impact on carers. *British Journal of Health Psychology* 1999; 4: 193-208.
10. Vercelletto M, Belliard S, Wiertelowski S et al. [Neuropsychological and scintigraphic aspects of frontotemporal dementia preceding amyotrophic lateral sclerosis]. *Rev Neurol (Paris)* 2003; 159: 529-542.
11. Neary D, Snowden JS, Mann DM, Northen B, Goulding PJ, Macdermott N. Frontal lobe dementia and motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 23-32.
12. Montgomery GK, Erickson LM. Neuropsychological perspectives in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Clin* 1987; 5: 61-81.
13. Kato S, Hayashi H, Yagishita A. Involvement of the frontotemporal lobe and limbic system in amyotrophic lateral sclerosis: as assessed by serial computed tomography and magnetic resonance imaging. *J Neurol Sci* 1993; 116: 52-58.
14. Chang JL, Lomen-Hoerth C, Murphy J et al. A voxel-based morphometry study of patterns of brain atrophy in ALS and ALS/FTLD. *Neurology* 2005c; 65: 75-80.
15. Neumann M, Sampathu D, Kwong L, et al. Ubiquitinated TDP-43 in Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Science*. 2006; 314:130-133.
16. Rakowicz WP, Hodges JR. Dementia and aphasia in motor neuron disease: an underrecognised association? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 881-889.
17. Ringholz GM, Appel SH, Bradshaw M, et al. Prevalence and patterns of cognitive impairment in sporadic ALS. *Neurology* 2005; 65: 586-590.
18. Ludolph AC, Langen KJ, Regard M et al. Frontal lobe function in amyotrophic lateral sclerosis: a neuropsychologic and positron emission tomography study. *Acta Neurol Scand* 1992; 85: 81-89.
19. Abe K, Fujimura H, Toyooka K, Sakoda S, Yorifuji S, Yanagihara T. Cognitive function in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 1997; 148: 95-100.
20. Abrahams S, Goldstein LH, Al Chalabi A et al. Relation between cognitive dysfunction and pseudobulbar palsy in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 464-472.
21. Abrahams S, Goldstein LH, Kew JJ et al. Frontal lobe dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. A PET study. *Brain* 1996; 119: 2105-2120.
22. Abrahams S, Leigh PN, Harvey A, Vythelingum GN, Grise D, Goldstein LH. Verbal fluency and executive dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Neuropsychologia* 2000; 38: 734-747.
23. Abrahams S, Goldstein LH, Simmons A et al. Word retrieval in amyotrophic lateral sclerosis: a functional magnetic resonance imaging study. *Brain* 2004a; 127: 1507-1517.
24. Evdokimidis I, Constantinidis TS, Gourtzelidis P et al. Frontal lobe dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 2002; 195: 25-33.
25. Hanagasi HA, Gurvit IH, Ermutlu N et al. Cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: evidence from neuropsychological investigation and event-related potentials. *Brain Res Cogn Brain Res* 2002; 14: 234-244.
26. Chari G, Shaw PJ, Sahgal A. Nonverbal visual attention, but not recognition memory of learning, processes are impaired in motor neurone disease. *Neuropsychologia* 1996; 34: 377-385.

27. Munte TF, Troger MC, Nusser I et al. Abnormalities of visual search behaviour in ALS patients detected with event-related brain potentials. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 1999; 1: 21-27.
28. Strong MJ, Grace GM, Orange JB, Leeper HA, Menon RS, Aere C. A prospective study of cognitive impairment in ALS. *Neurology* 1999; 53: 1665-1670.
29. Kilani M, Micallef J, Soubrouillard C et al. A longitudinal study of the evolution of cognitive function and affective state in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2004; 5: 46-54.
30. Gallassi R, Montagna P, Morreale A et al. Neuropsychological, electroencephalogram and brain computed tomography findings in motor neuron disease. *European Neurology* 1989; 29: 115-120.
31. Kew JJ, Goldstein LH, Leigh PN et al. The relationship between abnormalities of cognitive function and cerebral activation in amyotrophic lateral sclerosis. A neuropsychological and positron emission tomography study. *Brain* 1993a; 116 (Pt 6): 1399-1423.
32. Neary D, Snowden JS, Mann DM. Cognitive change in motor neurone disease/amyotrophic lateral sclerosis (MND/ALS). *Journal of the Neurological Sciences* 2000; 180: 15-20.
33. Hartikainen P, Helkala EL, Soininen H, Riekkinen P, Sr. Cognitive and memory deficits in untreated Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis patients: a comparative study. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1993; 6: 127-137.
34. Hillis AE, Oh S, Ken L. Deterioration of naming nouns versus verbs in primary progressive aphasia. *Annals of Neurology* 2004; 55: 268-275.
35. Lough S, Kipps CM, Treise C, et al. Social reasoning, emotion, and empathy in frontotemporal dementia. *Neuropsychologia* 2006;44:950-958.
36. Lule D, Kurt A, Jurgens R et al. Emotional responding in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 2005; 252: 1517-24.
37. Phukan J, Pender NP, Hardiman O. Cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol* 2007; 6:994-1003.
38. Ziegler LH. Psychotic and Emotional Phenomena Associated with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Archives of Neurology and Psychiatry* 1930; 24: 930-936.
39. Newsom-Davis IC, Abrahams S, Goldstein LH, Leigh PN. The emotional lability questionnaire: a new measure of emotional lability in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 1999; 169: 22-25.
40. Moore SR, Gresham LS, Bromberg MB, Kasarkis EJ, Smith RA. A self report measure of affective lability. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 89-93.
41. McCullagh S, Moore M, Gawel M, Feinstein A. Pathological laughing and crying in amyotrophic lateral sclerosis: an association with prefrontal cognitive dysfunction. *Journal of the Neurological Sciences* 1999; 169: 43-48.
42. Wicks P, & Frost J. ALS patients request more information about cognitive symptoms. *European Journal of Neurology* 2008; 15: 497-500.
43. Lomen-Hoerth C, Murphy J, Langmore S, Kramer JH, Olney RK, Miller B. Are amyotrophic lateral sclerosis patients cognitively normal? *Neurology*. 2003;60:1094-1097.