

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

tion [8]. Samtidig var der en øget risiko for udvikling af intra-abdominal absces og anastomoselækage.

Farmakologiske midler

Forsøg på at opregulere eller nedregulere fibrinolyse har været emnet for en del laboratorieforsøg. Statiner har vist sig at øge fibrinolyse ved at nedregulere PAI-1 [9].

Octreotid har ligeledes en nedregulerende effekt på PAI og øger tPA, der medfører øget fibrinolyse og reduktion i adhærencedannelse.

Immunmodulerende antistoffer

Indgift af antistoffer mod IL-1 og TNF- α , som er mediatorer i adhærencedannelsen, har medført mindsket adhærencedannelse i dyreforsøg. Der er ingen erfaring med disse stoffer hos mennesket.

Andre

Udviklingen af polymere systemer med nano- og mikropartikler i vandige opløsninger er under udvikling, men de foreløbige erfaringer fra dyreforsøg er begrænsede [10].

Korrespondance: *Marianne Bille Jendresen*, Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: bille@dadlnet.dk

Antaget: 30. april 2008
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Ellis H, Moran BJ, Thomson JN et al. Adhesion-related hospital admissions after abdominal and pelvic surgery: a retrospective cohort study. *Lancet* 1999;353:1476-80.
2. Chegini N, Kotseos K, Zhao Y et al. Differential expression of TGF-beta 1 and TGF-beta 3 in serosal tissues of human intraperitoneal organs and peritoneal adhesions. *Hum Reprod* 2001;16:1291-300.
3. Liao H, Hyman MC, Lawrence DA et al. Molecular regulation of the PAI-1 gene by hypoxia: contributions of Egr-1, HIF-1 alpha and C/EBP alpha. *FASEB J* 2007;21:935-49.
4. Saed GM, Diamond MP. Modulation of the expression of tissue plasminogen and its inhibitor by hypoxia in human peritoneal and adhesion fibroblasts. *Fertil Steril* 2003;79:64-8.
5. Gutt CN, Oniu T, Schemmer P et al. Fewer adhesions induced by laparoscopic surgery? *Surg Endosc* 2004;18:898-905.
6. Metwally M, Watson A, Lilford R et al. Fluid and pharmacological agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006 April;(2):CD 001298. Review.
7. Farquhar C, Vandekerckhove P, Watson A et al. Barrier agents for preventing adhesions after surgery for subfertility. *Cochrane Database of systematic Reviews* 2006 April;(2):CD 000475. Review.
8. Zeng-Q, Yu Z, You J, Zhang Q. Efficacy and safety of Seprafilm for preventing postoperative abdominal adhesions: systematic review and meta-analysis. *World J Surg* 2007;31:2125-31.
9. Aarons CB, Cohen PA, Gower A et al. Statins (HMG-CoA reductase inhibitors) decrease postoperative adhesions by increasing peritoneal fibrinolytic activity. *Ann Surg* 2007;245:176-84.
10. Yeo Y, Ito T, Bellas E et al. In situ cross-linkable hyaluronan hydrogels containing polymeric nanoparticles for preventing postsurgical adhesions. *Ann Surg* 2007;245:819-24.

Demens ved amyotrofisk lateral sklerose

Stud.med. Karin Nielsen, cand.psych. Troels Tarp, neuropsykolog Susanne Ehrenfels & overlæge Ole Gredal

Bispebjerg Hospital, Neurologisk Afdeling, og RehabiliteringsCenter for Muskelsvind, Hellerup

Amyotrofisk lateral sklerose (ALS) er en fremadskridende motorisk nervesygdom med typisk debut i 50-60-års alderen og en gennemsnitlig overlevelse på tre til fire år. Sygdommen medfører lammelser i alle voluntære muskelgrupper, og patienten udvikler udtalte funktionsindskrænkninger i ekstremiteter samt tale-, synke- og vejrtrækningsbesvær. Frontotemporal demens (FTD) erstatter betegnelsen Picks sygdom og er en demensform, der rammer personligheden og de overordnede styrende kognitive funktioner snarere end hukommelsen [1, 2].

Det har tidligere været antaget, at ALS ikke påvirkede de kognitive funktioner og personligheden, men der er nu vist en sammenhæng mellem ALS og FTD. Patienter med FTD er i risikogrupper for at udvikle ALS, og omvendt ses komorbid

FTD hos en stor del ALS-patienter [3, 4]. Symptomer på FTD viser sig oftest først i patientens engagement i de nære relationer, og i den måde han/hun forholder sig til sygdommen på.

Et typisk sygdomsforløb med ALS-FTD kunne være følgende. En midaldrende mand bemærker, ca. otte måneder før ALS-diagnosen stilles, artikulationsbesvær og nedsat finmotorik. Tidligt i forløbet bemærker omgivelserne, at han har problemer med at huske navne og genkende ansigter. Ved neuropsykologisk vurdering 15 måneder efter symptomdebut ses nedsat arbejdshukommelse, let nedsat mentalt tempo og problemer med at fastholde en instruktion. Han udviser mangelfuld indsigt i sin situation og bortforklarer de kognitive deficit. De pårørende giver udtryk for frustrationer over, at han ikke viser interesse for, hvad der foregår omkring ham, at han er rastløs og generelt ikke virker følelsesmæssigt afficeret af situationen. Han udviser manglende tolerance, er opfaren over for børnene og viser ikke hensyn i trafikken. Atten måneder efter symptomdebut anlægges der perkutan endoskopisk gastrostomisonde (PEG-sonde) og samtidig erfares, at han ikke kan kooperere til respiratoriske hjælpemidler.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

I Danmark testes ALS-patienter ikke rutinemæssigt for FTD, og både de kognitive og personlighedsmæssige ændringer kan tolkes som en psykisk reaktion på de motoriske handicap og på at have fået diagnosticeret en fremadskridende og dødelig sygdom. Henvielse til neuropsykologisk vurdering sker ofte først, når de pårørende udtrykker frustration over, at patienten har ændret sig personlighedsmæssigt.

Formålet med denne artikel er at belyse vigtigheden af kendskab til ALS-patientens kognitive og personlighedsmæssige status for at kunne målrette information, behandling og rehabiliteringstilbud bedst muligt.

Hyppigheden af kognitive forstyrrelser og frontotemporal demens hos amyotrofisk lateral sklerose-patienter

Det er ikke afklaret, i hvilket omfang ALS-patienter udvikler FTD. Undersøgelser har vist, at ca. 50% af alle ALS-patienter frembyder kognitive forstyrrelser [5, 6]. Hos 15% af patienterne konstaterede man fuldt udviklet FTD [6].

Hos ikkedemente ALS-patienter er der beskrevet kognitive forstyrrelser af en sådan sværhedsgrad, at de formelle kriterier (ICD 10) for egentlig demens ikke er opfyldt [7]. Der vises relativt stabile kognitive funktioner over en seks måneders periode, men med tendens til påvirkning af verbal *fluency* og emotionel labilitet tidligt i sygdomsforløbet og med langsom progression [7].

Risikofaktorer for frontotemporal demens

Der er ikke påvist nogen klar sammenhæng mellem patienternes debutsymptomer og risikoen for at udvikle FTD. Nogle studier viser, at patienter med bulbære debutsymptomer (påvirkning af tale- og svælgmuskulaturen) hyppigere udvikler FTD end patienter med debutsymptomer i ekstremiteterne [3, 8], men andre studier finder ingen sammenhæng [6, 9]. Risikoen for FTD ved ALS stiger ved en familiehistorie med demens, ved lav vital kapacitet og med alderen [5]. I baggrundsbefolkningen findes FTD at udgøre ca. 20% af demens-tilfældene blandt yngre (45-65 år) og ca. 5% af tilfældene blandt ældre [2]. På samme måde som ved anden demens-udredning er det vigtigt ved udredning for FTD, så vidt det er muligt, først at udelukke potentielt reversible årsager til kognitiv dysfunktion, eksempelvis natlig hypoventilation og deraf følgende kuldioxid-ophobning. Desuden bør det vurderes, om de kognitive vanskeligheder kunne optræde som led i en depression eller som led i et organisk psykosyndrom/delirium.

Overlevelsesrate for patienter med amyotrofisk lateral sklerose-frontotemporal demens versus patienter med amyotrofisk lateral sklerose

Undersøgelser har vist en medianoverlevelse for ALS-patienter med en komorbid FTD-diagnose på 28 måneder, mod 39 måneder for ALS-patienter uden FTD [3, 8]. Den nedsatte overlevelsesrate kunne måske forklares med, at ALS-FTD-

Faktaboks

Kernesymptomer ved frontotemporal demens

- A. Snigende debut og gradvis progression.
- B. Tab af sociale færdigheder (mangelfuld situationsfor-nemmelse og selvkritik).
- C. Svigt i reguleringen af egen adfærd.
- D. Følelsesmæssig afladning.
- E. Mangelfuld sygdomsindsigt.

Symptomerne B-E optræder tidligt i sygdomsforløbet. For de fuldstændige diagnosekriterier se [21].

Sygdommen debuterer hyppigst i 50-70-års-alderen [22].

patienterne ikke i samme grad vælger at få anlagt en perkutan endoskopisk gastrostomi (PEG)-sonde eller at anvende respiratoriske hjælpemidler [3, 8].

Funktionelle studier

Både positronemissionstomografi (PET)- og *single photon emission computed tomography* (SPECT)-undersøgelser viser kortikal involvering og støtter således tesen om kognitive og adfærdsmæssige anomaliteter hos nogle ALS-patienter [3].

Positronemissionstomografier har også hos ikkedemente ALS-patienter vist reduktion i regional cerebral blodcirkulation i de kortikale områder af frontal- og temporallapperne [3]. Ikkedemente ALS-patienter med nedsat verbal *fluency* har forstyrrelser i de talamo-præfrontale baner sammenlignet med ALS-patienter, der klarer sig godt i *fluency*-testen, og den raske kontrolgruppe [10]. Dette er udtryk for, at andre neuroner end blot de motoriske neuroner afficeres ved ALS [1, 3].

Patologi og genetik ved amyotrofisk lateral sklerose og frontotemporal demens

Ved neuropatologiske og immunohistokemiske undersøgelser findes samme inklusionslegemer i neokortex og medulla spinalis ved ALS og FTD. Dette støtter hypotesen om, at ALS og FTD repræsenterer et klinisk-patologisk billede af en enkelt sygdom, der klassificeres som en proteinopati [11, 12].

Når ALS og FTD forekommer med familiær ophobning, ses de afficerede personer at have enten ALS, FTD eller begge dele. Genetiske koblingsanalyser viser en kobling til et locus på kromosom 9p i ALS-FTD-familier [13, 14].

Screening for kognitive forandringer ved amyotrofisk lateral sklerose

Som screeningsinstrument for FTD/begyndende FTD ved ALS anbefaler vi på baggrund af klinisk erfaring en kombina-

Faktaboks

Apati: Betegnelsen dækker over forstyrrelser af spontan adfærd, aktivitet samt motivation.

Disinhibition: En betegnelse for personlighedsforandringer hos personer, der ikke er i stand til at regulere deres behov efter omstændighederne og virker impulsive og påfaldende i situationer, der kræver social dømmekraft.

Eksekutiv dysfunktion: Denne betegnelse anvendes typisk om patienter, der har problemer med at planlægge og organisere deres hverdag, mangler tilstrækkelig fleksibilitet i beslutningsprocesser og oplever svigt i situationer, der involverer arbejdsuhøjhed – funktioner der alle vedrører evnen til at fastholde og overskue flere tankerækker på en gang [20].

tion af kognitive og personligheds-mæssige vurderinger, hvor positive udfald danner grundlag for nærmere neuropsykologisk udredning. Den kognitive screening udgøres af tre *fluency*-test: mobilisering af dyrenavne (kategorial *fluency*), s-ord (fonologisk *fluency*) og skiftevis a-ord og f-ord (alternerende fonologisk *fluency*) [15]. I alle tre opgaver skal patienten mobilisere flest mulige forskellige ord uden at anvende egennavne. Ved bulbær ALS kan patienten skrive sine svar. *Fluency*-testningens overordnede formål er at afdække, hvorvidt patienten er i stand til at anvende og fastholde mentale søgestrategier. Når neuropsykologen anvender forskellige *fluency*-test, er det for at kunne belyse, om der er tale om en generel reduktion af evnen til at fastholde en systematisk svarafgivelse eller, om der er tale om specifik nedsættelse af begrebsmæssig viden (sidstnævnte ses typisk ved Alzheimers sygdom og ved semantisk demens). Når testen anvendes som screeningsinstrument, er det tilstrækkeligt at notere antallet af mobiliserede ord og sammenholde disse med alders- og uddannelseskorrigerede normer.

Screening for personlighedsforandringer ved amyotrofisk lateral sklerose

Personligheds-mæssige forandringer er ofte ganske udtalte ved frontal demens, mens kognitive færdigheder kan være mere eller mindre upåvirkede [16, 17]. *Fluency*-testning af ALS-patienten bør derfor suppleres af undersøgelser, der specifikt retter sig mod patientens personlighed. *Mosnik et al* finder, at 31% af de knap 25% ALS-patienter med personligheds-mæssige forandringer blev betegnet som apatiske af deres pårørende [18]. Andre undersøgelser af personlighedsforandringer hos ALS-patienter anfører irritabilitet, manglende fleksibilitet og apati som konsistente fund [19]. En række spørgeskemaer er udarbejdet til at kvalificere indtrykket af personlighedsforandringer ved frontotemporal demens bl.a.

Frontal Behavior Inventory (FBI) og *Frontal Systems Behavior Scale* (FrSBe).

Baggrunden for Frontal System Behavior Scale

FrSBe udmærker sig ved at henvende sig til både patienter og pårørende, hvilket er en fordel, når patienten har svært ved at vurdere sig selv realistisk. Spørgsmålene er centreret omkring tre klinisk-teoretiske skalaer, der bygger på funktionelle og anatomiske opdelinger af hjernens frontallapper i tre systemer [20]. Skalaerne er valideret gennem psykometrisk faktoranalyse og sammenlignet med den kliniske litteratur. I forbindelse med anvendelse af denne type spørgeskemaer til ALS-patienter rejser der sig en række differentialdiagnostiske overvejelser mht. bl.a. angst og depression. Disse bør udelukkes, førend det overvejes, hvorvidt patientens adfærdsforstyrrelser er en del af en egentlig demens.

Diskussion

De ovenfor nævnte screeningsinstrumenter er praktisk anvendelige i ambulatoriet til vurdering af ALS-patientens behov for neuropsykologisk undersøgelse for FTD. Da der ikke findes kurativ behandling for hverken ALS eller FTD, er det væsentligt at fokusere på den symptomlindrende behandling. Med viden om hvorvidt ALS-patienten har eller er ved at udvikle FTD, kan behandlingen gøres mere individuel og derved bidrage til et bedre, mere målrettet forløb for patienten og dennes pårørende.

Som det er redegjort for, frembyder 50% af alle ALS-patienter kognitive forstyrrelser, og 15% ses at udvikle egentlig FTD, hvilket komplicerer sygdomsforløbet yderligere.

Der skal i ALS-sygdomsforløbet tages stilling til brug af eksempelvis kommunikationshjælpemidler, PEG-sonde og respiratoriske hjælpemidler. Med løbende monitorering for FTD på lige fod med monitoreringen af de øvrige ALS-symptomer vil man få større viden om patientens mulighed for at



Figur 1. Er amyotrofisk lateral sklerose-patienten med frontotemporal demens i stand til at træffe beslutning om tilvalg og senere fravalg af respirationsunderstøttende hjælpemidler som f.eks. noninvasiv ventilation?

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

overskue og erkende komplekse problemstillinger. Patienter med FTD har svært ved at træffe beslutninger om tilvalg og senere fravalg af f.eks. respiratoriske hjælpemidler, svært ved at håndtere hjælpemidler som en øjenstyret computer til kommunikation, ligesom de kan have svært ved at administrere en personlig hjælpeordning (Figur 1).

Som det indledende sygdomsforløb illustrerer, er de nære pårørende særlig hårdt belastede. Både patienten og de pårørende skal kunne rumme motoriske funktionsindskrænkninger samt eventuelt kognitive og personlighedsmæssige ændringer. Dette i et progredierende sygdomsforløb, der ofte går så hurtigt, at man knap kan nå at indstille sig på ét funktionstab, og dermed introduktion af et hjælpemiddel, før et nyt funktionsproblem opstår. Med viden om hvorvidt patienten har kognitive forstyrrelser eller FTD, vil de pårørende bedre kunne forstå og håndtere ændringer i den sygdomsramtes personlighed og adfærd.

ALS-FTD-patienten skal have rehabiliterings- og palliationstilbud som andre patienter, men man må i det enkelte tilfælde forholde sig til, hvad der er den bedst mulige løsning både for patienten og de pårørende, og hvad der er værdigt. Der rejser sig en række etiske spørgsmål, som i den enkelte situation må løses i samspil mellem patient, pårørende og behandlere.

For interesserede er det muligt at rekvirere materiale til *fluency*-testning samt udkast til spørgeskemaer som mål for patientens personlighedsændring.

Korrespondance: Ole Gredal, RehabiliteringsCenter for Muskelsvind, Bernstorffsvej 20, DK-2900 Hellerup. E-mail: gredal@dadlnet.dk

Antaget: 6. maj 2008
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

- Phukan J, Pender NP, Hardiman O. Cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol* 2007;6:994-1003.
- Stokholm J, Waldemar G. Frontotemporal demens – ny viden om Picks sygdom. *Ugeskr Læger* 2003;165:553-6.
- Murphy J, Lomen-Hoerth C. The neuropsychology of amyotrophic lateral sclerosis. I: Brown RH, Swash M, Pasinelli P, red. *Amyotrophic lateral sclerosis*. London: Informa, 2006:125-37.
- Lomen-Hoerth C, Anderson T, Miller B. The overlap of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Neurology* 2002;59:1077-9.
- Lomen-Hoerth C, Murphy J, Langmore S et al. Are amyotrophic lateral sclerosis patients cognitively normal? *Neurology* 2003;60:1094-7.
- Ringholz GM, Appel SH, Bradshaw M et al. Prevalence and patterns of cognitive impairment in sporadic ALS. *Neurology* 2005;65:586-90.
- Abrahams S, Leigh PN, Goldstein LH. Cognitive change in ALS, A prospective study. *Neurology* 2005;64:1222-6.
- Olney RK, Murphy J, Forshew RN et al. The effects of executive and behavioural dysfunction on the course of ALS. *Neurology* 2005;65:1774-7.
- Rippon AG, Scarmeas N, Gordon PH et al. An Observational Study of Cognitive Impairment in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Arch Neurol* 2006;63:345-52.
- Abrahams S, Leigh PN, Harvey A et al. Verbal fluency and executive dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Neuropsychologia* 2000;38:734-47.
- Arai T, Hasegawa M, Akiama H et al. TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;351:602-11.
- Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 2006;314:130-3.
- Valdmanis PN, Dupre N, Bourchard JP et al. Three families with amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia with evidence of linkage to chromosome 9p. *Arch Neurol* 2007;64:240-5.
- Talbot K, Ansorge O. Recent advances in the genetics of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: common pathway in neurodegenerative disease. *Hum Mol Genet* 2006;15:182-7.
- Lezak MD. *Verbal Functions and Language Skills*. Neuropsychological assessment (3. ed.). New York: Oxford University Press, 1995:523-58.
- Stout JC. Factor Analyses of the Frontal System Behavior Scale (FrSBe). *Assessment* 10. 2003:79-85.
- Kertesz A, Davidson W, McCabe P et al. Behavioral quantitation is more sensitive than cognitive testing in frontotemporal dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2003;17:223-9.
- Mosnik DM, York M, Pinto-Patarroyo GP et al. The Relationship Between Frontal Behavioral and Cognitive Changes in ALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2006;7:91-9.
- Murphy J, Julian L, Lomen-Hoerth C. Utility of A brief Screening Protocol To Identify Cognitive And Behavioral Abnormalities in ALS Patients. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2006;7(suppl 1):91-9.
- Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Archives of Neurology* 1993;50:873-80.
- Neary D, Snowden JS, Gustafson L et al. Frontotemporal lobar degeneration: A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998;51:1546-54.
- Gade A. *Frontotemporal demens*. I: Bjerg J, red. *Gads Psykologileksikon*. København: G.E.C. Gads Forlag, 2004:188-9.