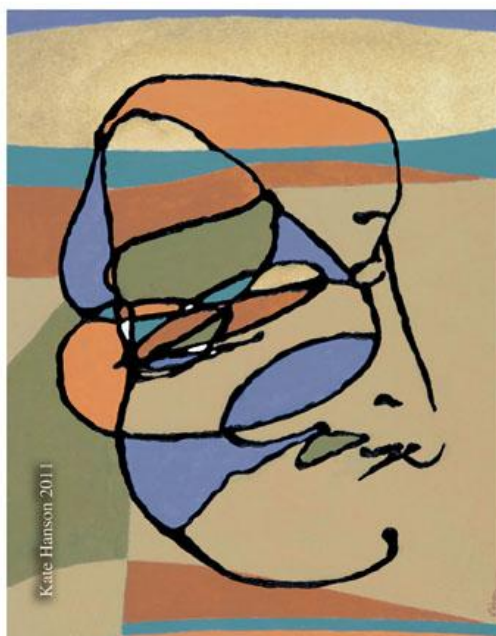


Socialkognitive forhold ved adfærdsvarianten af frontotemporal demens



En teoretisk og empirisk undersøgelse af de socialkognitive forhold ved adfærdsvarianten af frontotemporal demens, med særligt fokus på at adskille patienter med frontotemporal demens fra patienter med Alzheimers sygdom i de tidlige stadier af sygdommen.

Specialeafhandling af Christian Buhl
Vejleder: Anders Gade

Københavns Universitet
Institut for Psykologi
Juni 2012

Antal anslag 175196 – 73 sider



Abstract

This thesis seeks to investigate the challenges associated with neuropsychological assessment of patients with the behavioral variant of frontotemporal dementia (bvFTD). This disease represents a particular challenge to clinicians and researchers due to its insidious onset and ambiguous clinical presentation, which often causes difficulty in regards to early and precise diagnosis. There are also particular challenges associated with the differential diagnosis of Alzheimer's disease and bvFTD resulting from overlapping symptoms. By examining the literature on the cognitive impairments of bvFTD patients in the early stages of the disease, it is demonstrated that neuropsychological testing can be insensitive to the problems these patients may display in real life, and may also be unable to differentiate between Alzheimer's disease and bvFTD. Therefore, the neuropsychological assessment methods, which are currently available for clinical use, seem insufficient. In recent years, a growing body of literature has suggested that a deficit in social cognition is at the core of bvFTD. Consequently, I reviewed converging evidence on bvFTD patients' impairments on social cognitive tests, to investigate the likelihood that the clinical neuropsychological assessment of these patients might be improved by including such tests, thereby aiding in early diagnosis. The findings from the literature suggested that such instruments might help both in early diagnosis and differential diagnosis. I therefore conducted an empirical study to investigate the clinical usefulness of several social cognitive tests in separating bvFTD patients and Alzheimer's patients in the early stages of the disease. The study findings suggest that social cognitive tests measuring Theory of Mind processes and recognition of emotions may indeed separate these two groups of patients.

Forord

Dette speciale er udarbejdet i samarbejde med Hukommelseskliniken på Rigshospitalet, som er en del af Nationalt Videnscenter for Demens. De neuropsykologiske tests, der danner grundlag for den empiriske del af dette speciale, er alle foretaget på Neuropsykologisk afdeling på Rigshospitalet.

Muligheden for at foretage denne empiriske undersøgelse har været utrolig lærerig, og har givet mig et indblik i, hvor meget arbejde det kræver at foretage sådanne studier, både i forbindelse med anskaffelse af testmateriale, logistik i forhold til patientseleksion og indkaldelse, testudførelse samt databehandling.

En stor tak skal lyde til alle medarbejdere ved Rigshospitalets Hukommelsesklinik, særligt alle medarbejdere på Neuropsykologisk afdeling 6243. Ph.d. studerende Ida Unmack Larsen har ydet en ekstra stor indsats i forbindelse med anskaffelse af testmateriale.

En særlig tak skal også lyde til min vejleder Anders Gade for hans store viden inden for området samt hans blik for detaljer og tålmodighed med min kommatering.

Jeg er særlig taknemmelig for den kompetente vejledning som specialist i neuropsykologi Jette Stokholm har ydet i forbindelse med den empiriske undersøgelse. Både i forbindelse med udformning af projektet og testseleksion men også med supervision i forbindelse med udførelsen af de neuropsykologiske tests. Samtidigt har hun vist stort engagement og motivation for undersøgelsen, hvilket har været uundværligt i denne lange proces.

Indholdsfortegnelse

1. Indledning	4
1.1 Problemformulering	5
1.2 Emneafgrænsning	5
1.3 Opgavens struktur	5
Del 1	6
2. Fra Picks sygdom til Frontotemporal demens	6
2.1 Klinisk præsentation af bvFTD	8
2.1.1 Adfærdsmæssige symptomer	9
2.1.2 Affektiv påvirkning	10
2.1.3 Opsamling	11
2.2 Epidemiologi, forandringer i hjernen og patologi ved bvFTD	11
2.2.1 Epidemiologi	11
2.2.2 Forandringer i hjernen	12
2.2.3 Neuropatologi og genetik	14
2.2.4 Delkonklusion	15
3. Udredning og diagnose	15
3.1 Den kliniske praksis	15
3.1.1 Opsamling	17
3.2 Diagnosekriterier	17
3.2.1 Nuværende kliniske diagnosekriterier	18
3.2.2 Nye diagnose kriterier	20
3.2.3 Delkonklusion	21
4. Kognitive forstyrrelser ved bvFTD	22
4.1 Eksekutive forstyrrelser ved bvFTD	23
4.1.1 Klassiske eksekutive tests	23
4.1.2 Inhibering af automatisk respons, opmærksomhed og beslutningstagen	25
4.1.3 Nyere opgaver – efterligning af hverdagssituationer	27
4.1.4 Opsamling	27
4.2 Hukommelse ved bvFTD	28
4.2.1 Opsamling	29
4.3 Sprog	30

4.4 Visuo-spatial funktion.....	30
4.5 Kvalitative præstationer	31
4.6 Faktorer der kan have indflydelse på undersøgelsesfund.....	31
4.7 Delkonklusion	33
5. Socialkognitive vanskeligheder ved bvFTD.....	35
5.1 Hvad er social kognition?.....	35
5.2 Hvilke tests har man brugt til at undersøge det socialkognitive domæne hos bvFTD patienter?	37
5.2.1 Mentalisering.....	37
5.2.2 Mentalisering hos bvFTD patienter	38
5.2.3 Sammenfatning	45
5.2.4 Emotionsprocessering	46
5.2.5 Emotionsgenkendelse ved bvFTD.....	47
5.2.6 Sammenfatning	49
5.2.7 Social viden og moral.....	50
5.2.8 Social viden og moral ved bvFTD.....	50
5.2.9 Sammenfatning	53
5.3 I hvilken udstrækning er de forskellige undersøgelsesfund påvirket af eksekutive processer?	54
5.3.1 Eksekutive funktioner og ToM.....	54
5.3.2 Eksekutive funktioner og emotionsgenkendelse	55
5.3.3 Opsummering	55
5.4 Samlede socialkognitive undersøgelsesfund.....	55
5.5 Skal vi inddrage socialkognitive opgaver ved udredning for bvFTD?	56
Del 2.....	57
6. Introduktion til den empiriske undersøgelse	57
6.1 Metode	58
6.1.1 Deltagere	58
6.1.2 Inkluderede tests	59
7. Dataanalyse og resultater.....	64
8. Diskussion	73
8.1 Adfærdsmæssige mål (CBI-R)	73
8.2 Globalkognitive mål	74
8.3 Eksekutive opgaver.....	74
8.4 Socialkognitive opgaver.....	75

8.4.1 Mentaliseringsopgaver	75
8.4.2 Emotionsgenkendelsesopgaver.....	77
8.5 Social viden	78
8.6 Korrelation mellem prøverne	79
8.7 Styrker og svagheder ved undersøgelsen.....	80
8.8 Klinisk relevans	81
9. Konklusion	82
10. Perspektivering.....	83
11. Litteraturliste	84
12. Bilag	97

Undersøgelse af social kognition hos patienter med frontotemporal demens.

1. Indledning

I mit praktikforløb var jeg tilknyttet Neuropsykologisk afdeling og Hukommelsesklinikken på Rigshospitalet. Dette gav mig mulighed for at stifte bekendtskab med patienter med frontotemporal demens (FTD) og opleve deres til tider påfaldende adfærd. Da mit interessefelt er klinisk neuropsykologi, udspringer dette speciale således af en personlig og teoretisk interesse for at forstå denne sygdom bedre, særligt den adfærdsmæssige variant (bvFTD).

Den adfærdsmæssige variant af frontotemporal demens er den mest almindelige præsentation af FTD, og er den næst hyppigste årsag til demens hos personer under 65 år, efter Alzheimers sygdom. De symptomer man ofte forbinder med demens, såsom hukommelses- og orienteringsvanskeligheder, er fraværende ved sygdommens begyndelse. I stedet er en gradvis ændring i personlighed og adfærd de tidligste og mest gennemgående kliniske træk, og tilstedeværelsen af disse er altafgørende for at diagnosen kan stilles. Ved den neuropsykologiske udredning af bvFTD patienter kan de således ofte præstere inden for normalniveauet på standard neuropsykologiske tests, og diagnosen stilles ofte alene på baggrund af symptombeskrivelser fra de pårørende. I modsætning til dette udvikler Alzheimers patienter (AD) typisk hukommelsesbesvær. Alligevel kan symptomerne ved de to lidelser overlappe. Differentialdiagnostik, dvs. evnen til at skelne mellem sygdomme med overlappende symptomer, og almindelig udredning for bvFTD kan således være vanskelig i de tidlige stadier af sygdommen. Patienter med frontotemporal demens repræsenterer således en særlig udfordring i den kliniske praksis, og vores nuværende metoder til undersøgelse og udredning er ikke tilstrækkelige.

I løbet af de senere år er der dog kommet fokus på, at patienternes ændringer i personlighed og adfærd kan afspejle forringelser inden for det socialkognitive domæne. I relation til dette er der undersøgelser, der tyder på, at socialkognitive mål med fordel kan inddrages i den diagnostiske proces. Socialkognitive test kræver ofte tolkning af sociale situationer eller emotionsgenkendelse, og kan muligvis afsløre vanskeligheder, der ikke opfanges af standard neuropsykologiske tests. En bedre forståelse for hvilke prøver, der rent faktisk kan anvendes i den kliniske praksis, er dog

nødvendig. En sådan viden kan muligvis afhjælpe det problem, at mange patienter ikke opdages før sent i forløbet eller fejldiagnosticeres, hvilket kan være en stor belastning for de pårørende.

I dette speciale vil jeg derfor undersøge, hvorledes man på nuværende tidspunkt udreder og diagnosticerer adfærdsvarianten af frontotemporal demens, og specifikt undersøge relevansen af at inddrage socialkognitive tests ved udredning for bvFTD. Dette sker ved en teoretisk gennemgang af kognitive og socialkognitive forhold ved bvFTD. Ydermere vil jeg i et empirisk pilotstudie undersøge, om specifikke socialkognitive mål er velegnede til at adskille bvFTD patienter og AD patienter.

1.1 Problemformulering

På baggrund af ovenstående problemfelt er denne opgaves formål: *at beskrive socialkognitive forhold ved adfærdsvarianten af frontotemporal demens, specielt med fokus på at adskille AD og bvFTD patienter i de relativt tidlige stadier af sygdommen.*

1.2 Emneafgrænsning

Frontotemporal demens (FTD) er en fællesbetegnelse, der dækker over en række fremadskridende neurodegenerative hjernesygdomme, som især rammer frontallapperne og den forreste del af temporallapperne. Disse sygdomme er: adfærdsvarianten af frontotemporal demens (bvFTD), semantisk demens (SD) og progressiv ikke-flydende afasi (PNFA). De enkelte sygdomme har forskellige underliggende neuropatologiske forandringer, og disse forskelle er med til at bestemme det kliniske billede. Der er således tale om flere sygdomme, men på grund af en række fællestræk samles disse under én betegnelse (Kipps, Knibb & Hodges, 2007). I dette speciale fokuserer jeg dog udelukkende på den adfærdsmæssige variant af FTD (bvFTD).

1.3 Opgavens struktur

Denne opgave indeholder en teoretisk og empirisk del. Den teoretiske del har til formål at opstille rammerne for forståelsen af bvFTD i form af en gennemgang af det kliniske billede, karakteristiske hjerneforandringer, udredningsmetoder samt diagnostiske kriterier. Ydermere vil der i del 1 blive undersøgt, hvorledes man kognitivt undersøger for bvFTD. Det undersøges ligeledes, om der er

teoretisk grundlag for at inddrage socialkognitive test i forbindelse med udredning og differentialdiagnostik.

I del 2 foretages et empirisk studie, hvori det undersøges, hvorvidt specifikke socialkognitive tests er i stand til at adskille AD og bvFTD patienter i de tidlige stadier af sygdommen, med særligt fokus på at finde opgaver, som kan være brugbare i den daglige kliniske praksis.

Del I

2. Fra Picks sygdom til Frontotemporal demens

På baggrund af de forskellige sygdomme, som dækkes af fællesbetegnelsen FTD, er det relevant at kaste et historisk blik på de termer, der er blevet brugt til at beskrive spektret af lidelser, og se, hvordan bvFTD betegnelsen er udviklet.

I årene 1892-1906 udgav psykiateren Arnold Pick en række casebeskrivelser. Han beskrev først en gruppe patienter med svær progressiv sprogforstyrrelse, associeret med atrofi af den venstre temporallap, og senere en anden gruppe patienter med omfattende adfærdsmæssige forandringer som f.eks. stereotypi, affladning af affekt og reduceret drive. Disse var associeret med frontallapsatrofi (Spatt, 2003). Picks primære interesse var den sproglige variant, særligt de klinisk-anatomiske korrelater ved afasi. Han mente derfor ikke at have opdaget en ny sygdom, blot nye fænomener opstået på baggrund af asymmetrisk degeneration. Pick så altså ikke de to grupper som tilhørende den samme entitet og hans case-beskrivelser beskrev ikke distinkte histopatologiske forandringer (forandringer i hjernevævet). I 1911 fandt Alois Alzheimer dog, at de samme underliggende neuropatologiske forandringer; Pick-celler (ballonformede nerveceller) og Pick-legemer (ansamling af særlige inklusionsceller i nervecellerne) kunne ses hos begge grupper. Ydermere var disse forandringer anderledes, end dem der kunne ses ved Alzheimers sygdom (AD). Senere introducerede Gans betegnelsen Picks sygdom (PiD) i 1922, og siden da har betegnelsen været anvendt for antagelsen om et sammenfald mellem det kliniske billede og de underliggende patologiske forandringer (sygdomsmekanismer). Den overordnede betegnelse Picks sygdom blev derfor introduceret for at adskille sygdommen fra AD og for at forene den frontale og den temporale variant (Graham & Hodges, 2007). Dog ved man nu, at den underliggende patologi ved FTD er mere heterogen end først antaget, og dette har medført en diskussion vedrørende terminologien i

litteraturen. Denne diskussion har især vedrørt, om Picks sygdom skal defineres på baggrund af den kliniske præsentation eller den underliggende patologi (Ibid.).

Der kom i 1980'erne og 1990'erne fornyet fokus på fokal demens, og forskellige forskergrupper blev klar over, at mange patienter udviste de kliniske træk for Picks sygdom, dog uden at have den underliggende neuropatologi (McKhann et al., 2001). Mange forskellige betegnelser blev brugt for de forskellige kliniske syndromer, heriblandt frontal degeneration af non-Alzheimerstypen, demens af frontal type, semantisk demens, primær progressiv afasi og demens uden specifik histopatologi (Neary et al., 1998; Kertesz, 2004; McKhann et al., 2001).

I 1994 blev betegnelsen FTD foreslået for at beskrive de adfærds- og personlighedsmæssige forandringer associeret med sygdommen (Brun et al., 1994), og i 1998 forenede en stor gruppe eksperter FTD betegnelsen med de progressive afasier (Neary et al., 1998). De foreslog den generelle betegnelse frontotemporal lobar degeneration (FTLD) med tre undertyper: FTD og de to afasi varianter semantisk demens (SD) og progressiv ikke-flydende afasi (PNFA).

Dette hjalp til at udbedre den forvirring, der havde været omkring de forskellige betegnelser, men blandede dog de forskellige deskriptive niveauer, da FTD implicerer et specifikt anatomisk korrelat (frontotemporal), hvorimod SD og PNFA er deskriptive kliniske syndromer. Der er ydermere foreslået en tredje sproglig variant (logopenisk afasi), men en diskussion af dette ligger udenfor dette speciales fokus, og vil ikke blive inddraget yderligere.

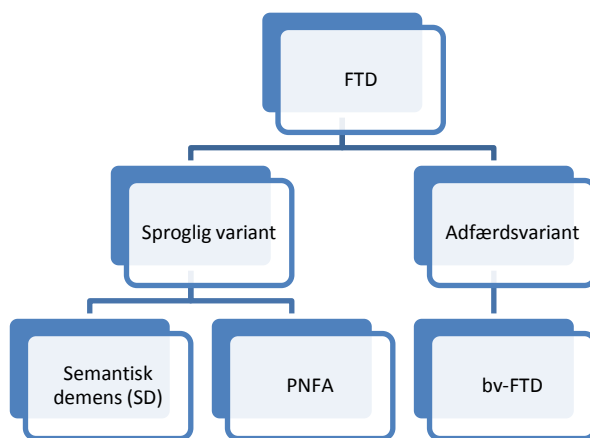
Betegnelsen FTLD har således gennem tiden beskrevet den kliniske og den patologiske variant. Ifølge konsensusanbefalinger fra 2009 foreslås betegnelsen Frontotemporal Lobar Degeneration (FTLD) dog kun brugt for patologiske tilfælde, hvor degeneration af frontal- og temporallapperne er et karakteristisk træk (Mackenzie et al., 2009).

I forhold til den relativt skarpe opdeling, kort præsenteret i emneafgrænsningen, kan man undre sig over, hvorfor disse distinkte syndromer (bvFTD, SD og PNFA) skal ses som varianter af én forstyrrelse. Ifølge Hodges og kolleger (2007) skyldes dette, at der forekommer klinisk overlapning mellem syndromerne. Patienter kan have træk fra flere af disse syndromer, og i løbet af sygdomsperioden forøges dette overlap. Ydermere er der et radiologisk overlap, i kraft af at der også kan ses temporal påvirkning hos bvFTD patienter, som ellers overvejende har frontal atrofi. Det modsatte kan også være tilfældet hos patienter med SD. Dette peger ifølge Hodges og kolleger

på et klinisk-patologisk kontinuum snarere end enkeltstående syndromer (Kipps, Knibb & Hodges, 2007). Ligeledes er der fundet en genetisk og biologisk bekræftelse mellem de forskellige manifestationer af frontotemporal demens (Kertesz, 2004).

Der kan altså være en begrebsmæssig forvirring vedrørende de forskellige nyere betegnelser og deskriptive niveauer, på det Gans i 1922 introducerede som Picks sygdom. Ydermere kan det skabe forvirring, at FTD betegnelsen ofte bruges som fællesbetegnelse, men ligeledes også benyttes om den adfærdsmæssige underkategori. Ifølge de senere års litteratur synes brugen af FTD for det overordnede kliniske syndrom at være det mest almindelige (Piguet, Hornberger, Mioshi, & Hodges, 2011). I dette speciale benyttes betegnelsen bvFTD (behavioral variant) om den frontale/adfærdsmæssige variant (Figur 2.1), da denne også er den mest almindelige i litteraturen. Da det kliniske billede, patologi og genetik er heterogen, fokuseres der i tråd med opgavens problemformulering hovedsageligt på det kliniske og neuropsykologiske udtryk, hvorfor genetiske og patologiske facetter kun kort vil blive præsenteret, hvor dette skønnes relevant.

Figur 2.1



2.1 Klinisk præsentation af bvFTD

For at få en grundig forståelse for bvFTD er det nødvendigt med en redegørelse for den kliniske præsentation, da denne netop illustrerer, at bvFTD medfører adfærdssændringer og vanskeligheder ved sociale interaktioner. En beskrivelse af, hvordan sygdommen rent faktisk kommer til udtryk, danner grundlag for at kigge på de udredningsmæssige udfordringer. Nedenfor følger en gennemgang af de mest almindelige symptomer.

2.1.1 Adfærdsmæssige symptomer

Per definition er en ændring i adfærd det dominerende træk ved bvFTD. Apati er til stede og kommer til udtryk ved nedsat spontanitet, inaktivitet og social tilbagetrækning. På de tidlige stadier rapporterer familie og venner ofte en gradvis reduktion i interesse og motivation for tidligere interesser eller hobbyer. Neglekt for personlige hygiejne og fremtræden er almindelig. Dette afspejler en blanding af apati og ubekymring. Patienterne kan miste interesse for deres personlige fremtræden, og skal ofte igangsættes i forbindelse med bad eller tøjvask (Hodges, 2007; Mendez et al., 2010).

Patienterne er ofte ubekymrede overfor deres personlige ansvar i forbindelse med huslige pligter og økonomiske forhold. Ligeledes kan de underpræstere i arbejdsmæssige sammenhænge, hvilket ofte ender med afskedigelse. Som sygdommen bliver mere fremskreden, kan patienterne træffe dårlige økonomiske beslutninger eller foretage mere impulsive handlinger som eksempelvis butikstyveri (Bush & Myers, 2010).

Nogle patienter bliver uhæmmede, overaktive og distraherbare. Dette kan komme til udtryk i form af impulsiv eller upassende adfærd som f.eks. brug af skældsord, frustrationsudbrud eller mangel på sociale færdigheder, hvorved de eksempelvis taler med fremmede, eller griner og synger på upassende tidspunkter (Bush & Myers, 2010; Neary, 2010). Overtrædelse af sociale normer og konventioner kan også føre til, at patienter rører ved fremmede personer eller på andre måder overtræder deres personlige sfærer, taler med børn de ikke kender eller kommer med anstødelige bemærkninger (Mendez et al., 2010; Hodges, 2007).

Hvis manglende seksuel hæmning/begrænsning opstår, er dette ofte sekundær til patienters generelle manglende hæmning og manglende forståelse for sociale normer. Ændret seksuel adfærd kommer dog også til udtryk i form af nedsat libido, særligt hos apatiske og træge patienter (Neary, 2010).

Ændringer i spise- og drikkevaner er almindelige og kan være tidlige symptomer. Patienter kan spise uden hensyn til bordskik, proppe mad i munden og stjæle mad fra andres tallerkner. Ligeledes kan der udvikles en præference for specifikke fødevarer, oftest søde sager (Neary, 2010; Bush & Myers, 2010). Overspisning kan forekomme og kan nogle gange tilskrives grådighed, mens det i andre tilfælde reflekterer stimulusbunden adfærd, hvor patientens handlinger ukritisk styres af omverdenen (Piguet et al, 2011; Neary, 2010).

Tvangspræget repetitiv, stereotyp adfærd er almindeligt. Dette kan dække over simple motoriske bevægelser, såsom at gnide hænderne sammen, banke med fødderne, grynten eller mere komplekse motoriske rutiner. Adfærden kan blive rigid, og patienter kan påtage sig en daglig fastlåst rutine, gentage bestemte slagord eller sætninger og anekdoter, eller klappe/tromme en bestemt rytme. Hygiejneritualer og toiletbesøg kan i sig selv være grundlaget for stereotyper (Neary, 2010).

Indsigt er oftest nedsat for de adfærds- og personlighedsmæssige forandringer, og patienterne anser sjældent sig selv for at være syge. Et studie vedrørende indsigt (Pijnenburg, Gillissen, Jonker, & Scheltens, 2004) viste, at en tredjedel af patienterne ikke havde klager overhovedet, og ikke én eneste klagede over ændringer i personligheden, hvorimod deres pårørende ikke var enige i dette. Dette er vigtigt i forhold til udredning, da en præsentation af problemerne således vil komme fra andre end patienten selv. Dette illustrerer også, hvorfor sociale vanskeligheder kan opstå. Når patienten ikke selv er klar over overtrædelse af sociale normer og lignende, er det jo umuligt for patienten at opfange disse og ændre adfærd.

2.1.2 Affektiv påvirkning

Debut af bvFTD er snigende og for nogle patienter går affektive ændringer forud. Dette kan inkludere depression og angst, såvel som hypokondri (Neary, 2010). Almindeligvis er mindre emotionelle forstyrrelser forstadier til de fremadskridende ændringer i personlighed, sociale evner og affekt som karakteriserer sygdommen. I etablerede tilfælde af bvFTD er affekten typisk afladet, med tab af empati og forståelse for andres behov, og patienterne kan være ude af stand til at se tingene fra andres synspunkt (Neary, 2010). Patienterne synes at mangle sympati og medfølelse, og kan virke selvviske og selvcentrerede. I flere tidlige tilfælde er det rapporteret, at familiemedlemmer har undret sig over manglede sorg over en nærtståendes død, eller skødesløse bemærkninger i forhold til tragiske forhold. I tråd med dette synes patienternes emotionelle udtryk at være påvirket, ligesom deres evne til at genkende emotion hos andre (Hodges, 2007). BvFTD Patienter beskrives ofte i deres kontakt, som flade eller robotagtige. Disse affektive ændringer er ofte en stor byrde for de pårørende.

Der er også *kognitiv påvirkning* hos bvFTD patienter, omend disse kognitive deficits i den tidlige sygdomsfase kan være relativt beskedne. Disse vil blive gennemgået i forhold til de neuropsykologiske aspekter ved bvFTD senere i opgaven (kap 4).

2.1.3 Opsamling

De første symptomer er ændring i personlighed og adfærd, og svigt i evnen til at begå sig socialt. Hos nogle patienter udgør uhæmmet, asocial adfærd debutsymptomerne, mens andre patienter er mere præget af apati og social tilbagetrækning. Familie og venner bliver lidt efter lidt klar over, at der er noget galt. Symptomer kommer gradvist og udtrykker en ændring i forhold til det præmorbide niveau. I forhold til andre neurodegenerative lidelser debutterer bvFTD patienter oftest ikke med tydelige sproglige, semantiske, motoriske, apraktiske eller sensoriske forringelser. Netop derfor kan sygdommen forblive fejl- eller udiagnosticeret i flere år. Efterhånden som sygdommen udvikler sig inddrages flere domæner, og det kliniske billede ændrer sig. Patienterne bliver ofte tiltagende passive, inaktive eller apatiske, og der bliver tale om en mere generel dementiel tilstand.

Der ses altså en høj grad af variabilitet i det kliniske udtryk, og kun et fåtal af patienter vil udvise alle kernesymptomerne ved den første henvendelse. Diagnosen er let når alle, eller de fleste, symptomer er til stede, men er vanskelig i de tidlige stadier af sygdommen (Kipps, Knibb & Hodges, 2007). Ovenstående heterogene kliniske udtryk er med til at illustrere, hvorfor diagnosticering kan være meget vanskelig. Det er denne problemstilling, der netop gør en undersøgelse af de kognitive og socialkognitive aspekter af bvFTD relevant.

2.2 Epidemiologi, forandringer i hjernen og patologi ved bvFTD

For at udvide forståelsen af bvFTD gennemgås der i det følgende afsnit forekomsten af bvFTD, samt neurale og patologiske fund, da dette er nødvendigt for at give et dækkende billede af sygdommen og de udfordringer, der er forbundet med tidlig udredning og diagnose.

2.2.1 Epidemiologi

Som nævnt er bvFTD den mest almindelige præsentation af FTD, og den næst hyppigste årsag til demens efter Alzheimers sygdom hos patienter yngre end 65 år (Perri et al., 2005; Graham et al., 2005). De eksakte prævalenstal (det samlede antal personer som har sygdommen på et givent tidspunkt) – og incidenstal (antal nye tilfælde pr. år) kendes ikke med sikkerhed, da der endnu er få studier på området. Der findes dog undersøgelser vedrørende den overordnede betegnelse FTD, som inkluderer alle tre undertyper (bvFTD, SD og PNFA), og der synes at forekomme forskellige konklusioner.

Kliniske studier har vist et betydeligt spænd i deres rapporterede fund. Som en klinisk diagnose er FTD rapporteret til at udgøre fra 6-12 % af henvisninger til hukommelsesklinikker (Kertesz, 2006). I populationsbaserede studier er FTD bekræftet som en væsentlig årsag til tidlig demens i aldersgruppen 45-64 år, med en rapporteret prævalens fra 3,5-22 pr 100.000 på tværs af flere studier (Seelaar, Rohrer, Pijnenburg, Fox, & van Swieten, 2011). Rosso og kolleger har i en undersøgelse fundet, at prævalensen for FTD var 3.6 pr. 100.000 for aldersgruppen 50 - 59 år, 9.4 pr. 100,000 for aldersgruppen 60-69 år og 3.8 pr. 100.000 mellem 70 til 79 år. Debutalderen var her 58 år (median) med et spænd fra 33 til 80 år (Rosso et al., 2003). Prævalenstallene viser, at risikoen for FTD ikke øges med alderen, som det er tilfældet ved AD.

De varierende fund i forskellige undersøgelser menes at afspejle forskelle i kohorte og populationsstørrelser, men menes også være påvirket af den ovennævnte uklarhed vedrørende terminologien og beskrivelsesgrundlaget i forhold til det kliniske, klinisk-patologiske og patologiske niveau. Ligeledes menes ovenstående forskellige fund også at afspejle en rekrutterings bias i forbindelse med henvisning til specialistklinikker (Hodges, 2007). Den nøjagtige prævalens og incidens kendes således ikke.

Ligesom der er forskellige fund for den overordnede FTD betegnelse, varierer andelen af de forskellige undertyper også i de forskellige studier. Overordnet tyder det dog på, at bvFTD udgør op imod 3/4 af FTD tilfældene, og sammenfattende kan det konkluderes, at der synes at være samme ratio for både mænd og kvinder (Hodges, 2007). Symptomdebut er typisk ca. 45-65 år. Ydermere er debutalderen ikke anderledes for sporadiske og familiære tilfælde. Sygdomsvarigheden har vist et spænd fra 2-20 år, men er i gennemsnit 6-8 år (Neary, 2010).

Den epidemiologiske uklarhed understreger netop, hvorfor det er vigtig at undersøge, om vi kan forbedre de udredningsmæssige forhold, og derved blive bedre til at opfange og identificere bvFTD patienter. Både i forhold til at få en bedre forståelse for sygdommen, men ligeledes for at hjælpe patienter og pårørende i forhold til tidlig diagnose.

2.2.2 Forandringer i hjernen

Hvis vi skal have en forståelse for disse patienters kliniske udtryk, er det nødvendigt med en forståelse for de komplekse forandringer i hjernen, der er blevet identificeret hos disse patienter. Hvor symptomdebut er i form af adfærds og personlighedsmæssig forandring, er tilstedeværelsen af frontal atrofi, både med og uden temporal involvering, en indikation på bvFTD (Nestor, 2007).

Selvom atrofi også ses ved andre degenerative sygdomme, såsom AD, så er en uforholdsmæssig høj grad af frontal atrofi, til tider asymmetrisk, en særlig indikator for bvFTD (Seelaar et al., 2011).

Indtil for nyligt var det et ret åbent og uafklaret spørgsmål, hvad de første og/eller mest afficerede hjerneregioner ved bvFTD var. Mange har antaget, at det første skadested var frontallapperne, men at dette vedrørte andre områder end de dorsolaterale. Argumentet var, at nogle patienter klarede sig normalt på neuropsykologiske standardprøver, inklusiv test vedrørende eksekutive funktioner. Eksekutive prøver forbindes med dorsolateral præfrontal korteks, og derfor argumenterede man for, at dette område måtte være relativt velbevaret (Nestor, 2007). Ifølge Seelaar og kolleger har forskellige kliniske kohorte studier vedrørende let bvFTD vist særligt indblanding af frontale og paralimbiske områder, især anterior cingulate korteks (ACC), frontal insula, såvel som medial frontal korteks (MFC) og orbitofrontal korteks (OFC), hippocampus, striatum og thalamus, og med en større påvirkning af højre hemisfære end venstre. Som sygdommen skrider frem, ses mere diffus atrofi af omkringliggende områder, med større påvirkning af mere laterale områder og efterfølgende mere posterior temporal, og anterior parietal involvering (Seelaar et al., 2011). I en meta-analyse har Schroeter et al., ligeledes fundet, at bvFTD hovedsageligt er karakteriseret ved påvirkning af frontomediale netværk, højre anterior insula og medial thalamus (Schroeter, Raczka, Neumann, & von Cramon, 2008). Adenzato og kolleger konkluderer ligeledes i en metaanalyse, at *"as long as one takes into account patients at the early stages of the condition, frontal lobe, and above all the ventromedial part of it, appears to be the single brain area where significant impairment is found in every bvFTD patient"* (Adenzato, Cavallo, & Enrici, 2010). Disse fund synes altså konsistente over flere studier og metaanalyser. Progressionsrækkefølgen synes at være indledende med mesial og orbital atrofi, efterfulgt af temporalpolen, den hippocampale formation, dorsolateral frontal korteks efterfulgt af basal ganglierne (Piguet et al., 2011).

Schroeter og kolleger bemærker ydermere, at de områder de har identificeret i deres meta-analyse, sammenholdt med tidligere neuropsykiatriske, neuropsykologiske og kognitive studier, muligvis forklarer især de tidlige vanskeligheder vedrørende social adfærd, emotionel affladning og manglende indsigt (Schroeter et al., 2008). Ligeledes har andre forfattere påpeget en sammenhæng mellem de mediale og/eller orbitofrontale dele af frontallapperne og social kognition (Shamay-Tsoory, Tibi-Elhanany, & Aharon-Peretz, 2006; Amodio & Frith, 2006), samt de adfærdsmæssige og sociale ændringer ved bvFTD (Kipps, Nestor, Acosta-Cabronero, Arnold, & Hodges, 2009). Det

er netop denne sammenhæng, der kan vise sig at være relevant i forhold til at inddrage socialkognitive opgaver i forbindelse med udredning for bvFTD. Dette undersøges i kapitel 5, der omhandler bvFTD og social kognition.

2.2.3 Neuropatologi og genetik

Frontotemporal Lobar Degeneration (FTLD) betegner den fælles underliggende patologi ved de kliniske FTD varianter. De karakteristiske ændringer er atrofi af frontal og temporal korteks, med neurontab, gliosedannelse og vacoulation (svampelignende hjernevæv), især i lag II og III af korteks (Roberson, 2006). De kliniske varianter forudsiger ikke præcist den specifikke patologi, men indikerer blot hvilke områder i hjernen, der er påvirket (Rossor, Fox, Mummery, Schott, & Warren, 2010).

Ved bvFTD er den underliggende patologi heterogen, og tilfældene klassificeres bredt som enten tau-positive (FTLD-tau) eller tau-negative, ubiquitin positive (FTLD-U). Disse varianter kan igen inddeles i en række specifikke undertyper. Ved de tau-positive tilfælde er der uopløselige tau proteiner i hjernen. Dette kan være i form af intraneuronale neurofibrillære tangler eller ”Picks legemer” (Neary, 2010). Hvor de sproglige varianter af frontotemporal demens oftere er forbundet med specifikke histopatologiske undertyper, forekommer adfærdsvarianten ligeligt fordelt i forbindelse med tau eller ikke-tau patologier, og kan ses ved hver undertype af tau-negativ, ubiquitin positiv patologi (Piguet et al., 2011).

Man kender ikke årsagen til sygdommen, men der foreligger et vist arveligt komponent. Genetisk vil op imod 30-50 % af tilfældene af bvFTD have en familiehistorie, som inkluderer sygdommen (Rohrer, 2011). I nogle familier nedarves sygdommen som dominant arvelig sygdom på grund af defekt på kromosom 17 (17q21-22) eller kromosom 9 (9q21-22) (FTD kombineret med amyotrofisk lateral sklerose) (Graham & Hodges, 2007). Ligeledes er der en stor dansk familie med identificeret defekt på kromosom 3 (FTD3) (Gydesen et al., 2002). Den store fænotypiske variabilitet indenfor familier med genmutationer gør dog stadig en tidlig diagnose svær. Ét familiemedlem debuterer måske med bvFTD, mens andre har PNFA eller corticobal syndrom (Piguet et al., 2011).

2.2.4 Delkonklusion

Forholdet mellem den underliggende patologi og den kliniske variant af bvFTD er på nuværende tidspunkt ikke forudsigeligt, og de genetiske aspekter i relation til dette er heller ikke afklaret. BvFTD er således klinisk, genetisk og patologisk heterogen uden en klar sammenhæng mellem det kliniske billede, som beskrives af pårørende, og de underliggende sygdomsprocesser. Dette illustrerer den kompleksitet, der er forbundet med denne sygdom på flere niveauer, og danner grundlag for næste afsnit, som vil beskæftige sig med udredning og diagnostiske overvejelser.

3. Udredning og diagnose

Viden om den kliniske præsentation af bvFTD er øget betydeligt i løbet af de sidste 20 år. Klinikere er blevet mere opmærksomme på denne lidelse, som rammer individer, der ofte stadig er på arbejdsmarkedet og/eller har hjemmeboende børn. Selvom der i øjeblikket ikke findes specifikke helbredende behandlingsmuligheder, er tidlig diagnosticering vigtig, da mulighederne for terapeutisk intervention her er størst. Endvidere er det nødvendigt for de involverede parter at træffe de rette foranstaltninger for fremtiden.

3.1 Den kliniske praksis

I den kliniske praksis stilles diagnosen ud fra et klinisk billede, som er foreneligt med påvirkning af de anteriore kortikale områder, en grundig anamnese tydende på snigende debut, samt udelukkelse af andre neurologiske eller psykiatriske lidelser (Vogel & Stokholm, 2009 s. 352). Nedenfor sættes de gennemgåede præsentationer af det kliniske billede og forandringer i hjernen i relation til den kliniske praksis.

Neurologisk undersøgelse

Ved bvFTD er neurologiske tegn, ofte i de tidlige stadier, fraværende eller kun gældende for tilstedeværelsen af primitive reflekser. Ekstrapyramidale tegn såsom akinesi, rigiditet og tremor bliver i de fleste tilfælde først tydelige senere i sygdomsforløbet (Neary, 2010).

Globale screeningsmetoder

Mini-mental statusundersøgelse (MMSE), som er det hyppigst anvendte kognitive screeningsinstrument for demens (Feldman et al., 2008), kan være inden for normalniveauet i de

tidlige stadier (Kertesz, 2006; Rahman, Sahakian, Hodges, Rogers, & Robbins, 1999), selv når patienterne har nået et stadie, hvor de kræver pleje (Hodges & Miller, 2001). Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE) (Mathuranath, Nestor, Berrios, Rakowicz, & Hodges, 2000), som også er et hyppigt anvendt kognitivt screeningsinstrument, har ligeledes vist inkonsistente resultater ved bvFTD. Forskellige blod- og spinalvæskemarkører er under udvikling, men er endnu ikke tilgængelig for rutinemæssige klinisk brug (Piguet et al., 2011).

Neuropsykologi

Der er varierende fund vedrørende, hvorledes de kognitive aspekter er afficeret ved bvFTD. Dette uddybes ikke yderligere her, men vil blive gennemgået i næste kapitel (Kap 4).

Billeddannelse

Billeddannelse er ofte standard ved demensudredning. Både for at udelukke ikke-degenerative årsager såsom tumorer eller apopleksi, men også for at styrke den kliniske diagnose.

Ved mistanke om bvFTD vil man undersøge, om der er ændringer i de anteriore dele af hjernen. Computeriseret tomografi (CT) kan vise tegn på uspecifik cerebral atrofi, men vil ofte være normal (Vogel & Stokholm, 2009). Atrofi er dog mere pålideligt påvist med MRI (Neary, 2010; Seelaar et al., 2011), men denne kan ligeledes være normal i de tidlige stadier på trods af markante adfærdsændringer (Graham & Hodges, 2007; Kertesz, 2006). Strukturelle skanninger med frontal eller anterior temporal atrofi er rapporteret ved 50-64 % af bvFTD tilfælde (Rascovsky et al., 2011). De funktionelle skanninger har vist sig mere sensitive end de strukturelle. Nedsat frontotemporal metabolisme (hypoperfusion) kan muligvis ses ved hjælp af single photon emissions tomografi (SPECT) og positron emissions tomografi (PET) (Neary, 2010; Seelaar et al., 2011). Nedsat metabolisme lokaliseret til de frontotemporale regioner står i kontrast til den posteriore påvirkning, der ses ved AD. Dog er nedsat frontal metabolisme ikke specifik for bvFTD, men kan også ses ved depression, skizofreni og vaskulær sygdom (Vogel & Stokholm, 2009). Billeddannelse er derfor en vigtig understøttelse af diagnosen, men er dog ikke sensitiv nok til at fungere som diagnostisk markør.

Adfærdsmæssige vurderingsskemaer

BvFTD kommer som nævnt til udtryk i form af adfærdsmæssige ændringer, særligt i de tidlige stadier hvor kognitive evner synes relativt upåvirkede (Wittenberg et al., 2008). I kraft af bvFTD

patienternes ofte manglende sygdomsindsigt rapporteres de adfærdsmæssige symptomer ofte af familiemedlemmer eller venner gennem det kliniske interview og anamneseoptagelse. Udredning kan derfor også yderligere understøttes ved hjælp af spørgeskemaer, der kan dokumentere graden/spændet af symptomer (Piguet et al., 2011). Af disse kan nævnes the Neuropsychiatric Inventory (NPI) (Cummings et al., 1994), Cambridge Behavioral Inventory (CBI-R) (Wear et al., 2008), og the Frontal Behavioral Inventory (FBI) (Kertesz, Nadkarni, Davidson, & Thomas, 2000). Disse forskellige skemaer indeholder ofte spørgsmål relateret til f.eks. apati, manglende hæmning, appetit, irritabilitet, depression, eufori etc. Ved også at indeholde hukommelses-items kan disse skemaer også være nyttige i forhold til at skelne bvFTD fra AD. Levy og kolleger fandt i en undersøgelse vedrørende 22 bvFTD og 30 AD patienter, at patienter med FTD udviste mere apati, manglende hæmning, eufori, usædvanlige motoriske bevægelser og relativt lavere grader af depression end AD patienter (Levy, Miller, Cummings, Fairbanks, & Craig, 1996). Disse "inventories" er ofte fremstillet som en række strukturerede spørgsmål, så både almindelige og abnorme aspekter af adfærden afdækkes. Kertesz argumenterer for, at netop adfærdsmæssig kvantificering er mere effektiv og nøjagtig end neuropsykologiske tests for at understøtte en bvFTD diagnose (Kertesz, Davidson, McCabe, & Munoz, 2003). Wittenberg og kolleger påpeger også, at studier har vist at ændringer i adfærd rapporteret af pårørende, ofte er den bedste måde at differentiere mellem bvFTD og AD (Wittenberg et al., 2008).

3.1.1 Opsamling

I den kliniske praksis anvendes mange forskellige metoder ved udredning for bvFTD, og det er tydeligt, at en korrekt diagnose kun kan ske ved at samle information fra flere typer af undersøgelser på grund af sygdommens snigende debut og et kliniske billede præget af adfærdsændringer. Ovenstående viser således også, at der mangler flere objektive mål, der kan understøtte en diagnose, da man på nuværende tidspunkt er meget afhængig af, hvad de pårørende fortæller.

3.2 Diagnosekriterier

Indenfor de sidste 20 år er tre forskellige sæt af diagnosekriterier for frontotemporal demens blevet lanceret. Disse kriterier er udarbejdet med fokus på diagnose og differentiering af de forskellige undertyper af frontotemporal demens. Ligeledes er formålet at adskille FTD fra andre lidelser, som også kan påvirke frontale strukturer, såsom Alzheimers sygdom, Creutzfeldt-Jakob sygdom,

subkortikal vaskulær demens, Huntingtons Chorea samt affektive og skizofrene psykoser (Brun et al., 1994). De første kriterier fra 1994 introducerede betegnelsen FTD for at beskrive patienter med progressive forandringer i adfærd og personlighed, og var et forslag til foreløbige diagnosekriterier (Brun et al., 1994). Som tidligere nævnt formulerede Neary og kolleger i 1998 yderligere deskriptive kriterier for de tre underkategorier (bvFTD, SD og PNFA) (Neary et al., 1998). Disse er de mest anvendte både klinisk og i forskningsøjemed (Rascovsky et al., 2011). I 2001 blev mere operationaliserede diagnosekriterier for FTD fremsat. Disse er en dikotomisk opstilling mellem en adfærdsmæssig præsentation og en sproglig variant (McKhann et al., 2001). Disse kriterier er dog ikke ligeså detaljerede i beskrivelsen af den kliniske præsentation som Neary kriterierne (1998) (Bilag 1). I følgende gennemgang benyttes Neary kriterierne, da disse har en større detaljegråd og derved giver en bedre diagnostisk fremstilling af symptombilledet i overensstemmelse med den ovenstående præsentation af det kliniske billede.

3.2.1 Nuværende kliniske diagnosekriterier

De kliniske kriterier for bvFTD kan ses i bilag 1. Den kliniske profil beskrives som:

”Personlighedsændring og utilpasset social adfærd er de dominerende træk både initialt og under hele sygdomsforløbet. Instrumentelle funktioner som perception, rumlige færdigheder, praksis og hukommelse er intakte eller relativt velbevaret” (Neary et al., 1998).

Den kliniske profil karakteriserer de nødvendige kendetegn for at opfylde kriterierne, og kernekriterierne nedenfor skal alle være til stede, for at kriterierne er opfyldt:

- A. Snigende debut og gradvis progression
- B. Tab af sociale færdigheder (mangelfuld situationsfornemmelse og selvkritik)
- C. Svigt i regulering af egen adfærd
- D. Følelsesmæssig affladning
- E. Mangelfuld sygdomsindsigt
- B-E optræder tidligt i sygdomsforløbet

Yderligere kliniske træk og parakliniske resultater, som f.eks. neuropsykologi og billeddannelse er ikke nødvendige kriterier, men kan understøtte diagnosen (Bilag 1). Ydermere indeholder kriterierne også en række eksklusionskriterier, bl.a. tidlig svær amnesi og spatial desorientering.

I overensstemmelse med den tidligere gennemgåede præsentation af det kliniske billede ved bvFTD har disse kriterier en høj detaljeringsgrad, der stemmer overens med de typiske ændringer, der kendetegner sygdomsbilledet. En tidlig diagnose vanskeliggøres dog, som nævnt, ved at få patienter udviser samtlige symptomer ved den første præsentation (Piguet, Hornberger, Shelley, Kipps, & Hodges, 2009). Derfor er det altså problematisk, at disse kriterier kræver, at alle fem kernekriterier er opfyldt, før en diagnose kan stilles.

Diagnosticering af bvFTD er netop vanskeligt i de tidlige stadier, hvor mange symptomer overlapper med symptomer som ses ved psykiatriske lidelser eller andre demensformer (Piguet et al., 2011). Så mens nogle patienter klassificeres som normale, bliver andre fejldiagnosticeret med en psykiatrisk lidelse eller Alzheimers sygdom (Rascovsky et al., 2011; Wittenberg et al., 2008). I en undersøgelse, der inkluderede 45 patienter med bvFTD diagnosen stillet på baggrund af progressiv klinisk forværring (>3 år), med klare frontale træk og frontal atrofi ved MRI, fandt Piguet og kolleger, at kun 25/45 (56%) udviste alle fem kernekriterier nødvendige for bvFTD diagnosen ifølge Neary kriterierne, ved første henvendelse (Piguet et al., 2009).

Ligeledes er der studier, der tyder på, at nogle patienter, som klinisk opfylder kriterierne for bvFTD, ikke progredierer. Disse ”patienter” udtrykker i stedet det, som nogle forfattere kalder en fænotypiske kopivariant eller ikke-progressiv bvFTD (Hornberger, Shelley, Kipps, Piguet, & Hodges, 2009; Kipps, Hodges, & Hornberger, 2010). Denne kopivariant har det samme kliniske billede som bvFTD, men ADL funktioner (Activities of daily living) er ikke påvirket i samme grad. Flere træk adskiller ifølge Piguet og kolleger de ikke-progressive kopivarianter fra de sande bvFTD tilfælde: normale præstationer eller kun mindre vanskeligheder på neuropsykologiske tests vedr. eksekutive funktioner, hukommelse og social kognition, samt manglende forandringer på skanningsbilleder (Kipps et al., 2010; Piguet et al., 2011). I lyset af dette påpeger Kipps og kolleger netop, at der mangler objektive diagnostiske mål: *”Clinicians need to rely heavily on information provided by carers to corroborate symptoms, and in few other diseases is the clinician so dependent on the carer in reaching a diagnosis. (...) behavioural symptoms reported by carers, and rated using behavioural inventories (...) were indistinguishable in real and phenocopy bvFTD patients, with all caregivers being adamant that there had been both a distinct change in behaviour, and progression over time”* (Kipps et al., 2010 s. 631). Hvis denne kopivariant er ”ikke-progressiv”, så opfylder patienterne ikke diagnosekriterierne, og der er således tale om fejldiagnosticerede patienter. Man kan derfor diskutere, om det ikke er en fejl at kalde denne gruppe for ikke-

progredierende bvFTD, da det ikke er sandsynligt, at disse patienter rent faktisk har en neurodegenerativ lidelse. Forfatterne konkluderer også, at der sandsynligvis er tale om personlighedsforstyrrelser eller en autismespektrum lidelse (Kipps et al., 2010). Denne problemstilling belyser dog problematikken i de nuværende kriteriers udelukkende kliniske, subjektive diagnose, hvilket igen understøtter, at der mangler objektive mål, der kan hjælpe i forbindelse med korrekt diagnose.

3.2.2 Nye diagnose kriterier

Kriterierne fremlagt af Neary og kolleger (Bilag 1) er som nævnt de mest anvendte (Rascovsky et al., 2011; Wittenberg et al., 2008), men som påpeget synes der dog også at forekomme begrænsninger ved brugen af disse. Blandt andet er der undersøgelser, der tyder på, at kriterierne ikke er tilstrækkelig sensitive i de tidlige faser af bvFTD (Piguet et al., 2009; Rascovsky et al., 2007). Ydermere påpeger Rascovsky og kolleger problemet i forbindelse med operationalisering af de adfærdsmæssige beskrivelser ved de kliniske kernekriterier, samt rigiditeten forbundet med opfyldelseskravet af alle fem kernekriterier (Rascovsky et al., 2011).

På baggrund af dette har The International Behavioral Variant FTD Criteria Consortium (FTDC) formuleret forslag til nye konsensuskriterier for bvFTD (Rascovsky et al., 2011). De reviderede kriterier kan ses i bilag 2. Disse nye kriterier er ment som en simplificering af de eksisterende diagnosekriterier, og forsøger at fokusere på træk, der bedst adskiller bvFTD fra psykiatriske lidelser, Alzheimers og andre demensformer. Disse kriterier indeholder seks adfærdsmæssige, emotionelle eller neuropsykologiske hovedtræk: Manglende adfærdsmæssig hæmning, apati, tab af sympati og empati, persevererende, stereotyp eller ritualistisk adfærd, hyperoralitet og ændring i spisevaner, samt en neuropsykologisk profil, som består af eksekutive vanskeligheder, men relativ bevarelse af hukommelse og visuospatiale funktioner. Når patienterne opfylder tre ud af de seks krav, kan diagnosen *mulig bvFTD* benyttes. *Sandsynlig bvFTD* kan efterfølgende gives, når der er forværring af funktionelle vanskeligheder og billeddannelsesresultater i overensstemmelse med bvFTD. En *sikker bvFTD* diagnose kan kun gives ved opfyldelse af kravene for mulig eller sandsynlig bvFTD, sammenholdt med patologisk bekræftelse, eller ved tilstedeværelsen af en patogenetisk mutation. Eksklusionskriterierne består af en bedre alternativ diagnose for det kliniske billede og/eller biomarkører, der peger i retning af en anden sygdom.

Disse reviderede diagnose kriterier er blevet testet på en stor kohorte bestående af 137 patologisk verificerede patienter. Sensitiviteten ved Neary-kriterierne (1998) var 60 % i modsætning til 86 % ved de nye kriterier for *mulig bvFTD* og 76 % for *sandsynlig bvFTD* (Rascovsky et al., 2011). Med disse nye kriterier kommer man udenom ét af kritikpunkterne vedrørende Neary-kriterierne (1998), nemlig tilstedeværelsen af alle fem kernekriterier, og har i stedet et mere fleksibelt sæt af kriterier. Man tager på denne måde højde for variationen af debutsymptomer, som kan komme til udtryk ved den indledende præsentation. På denne måde tyder det på, at disse nye kriterier har en højere sensitivitet end de tidligere kriterier.

Ved at inkludere parakliniske undersøgelser, såsom karakteristiske billeddannelsesfund og genmutationer, har disse nye kriterier inddraget vigtige fund fra de sidste mange års forskning. En yderligere fordel ved disse kriterier er, at der kræves funktionel forværring og billeddannelsesunderstøttelse for en sandsynlig bvFTD diagnose. Dette nedsætter risikoen for fejl diagnoser. Der mangler stadig videre forskning vedrørende de nye kriteriers reliabilitet og specificitet (Rascovsky et al., 2011), men indtil videre må disse kriterier siges at være et godt bud på en mere fleksibel tilgang til diagnosticering af bvFTD.

3.2.3 Delkonklusion

Der er i løbet af opgaven blevet påpeget flere udfordringer forbundet med tidlig diagnosticering ved bvFTD, og der findes endnu ikke nogen definitive markører, der kan stille diagnosen (Piguet et al., 2011). På baggrund af den heterogene sammenhæng mellem ætiologien og den kliniske fremtræden er de nuværende diagnosekriterier rent deskriptive og kliniske. Dette betyder også, at det er en *subjektiv* vurdering af de adfærdsmæssige forandringer, som ligger til grund for diagnosen. I lyset af de forskellige udfordringer, samt de nye kriterier, der integrerer adfærdsmæssige træk og den typiske *neuropsykologiske* profil, er der således væsentlige argumenter for at se på hvilke neuropsykologisk prøver, der menes at være relevante ved udredningen. Derfor vil det i næste afsnit blive belyst, hvorledes de kognitive funktioner er påvirket ved bvFTD.

4. Kognitive forstyrrelser ved bvFTD

Påvisning af specifikke kognitive forstyrrelser er ikke direkte nødvendigt for den kliniske bvFTD diagnose på nuværende tidspunkt, dog kan denne understøtte diagnosen. I Neary kriterierne er den neuropsykologiske profil beskrevet som ” *betydelig reduktion i frontallapsprøver, men ingen tegn på alvorlig amnesi, afasi eller perceptuelle forstyrrelser* ” (Neary et al., 1998).

Den neuropsykologiske profil spiller dog en større rolle i forbindelse med de foreslåede nye diagnostiske kriterier (FTDC), og beskrives som: *svigt i eksekutive funktioner med relativ bevarelse af hukommelse og visuelt-rumlige funktioner*. Træk såsom tidlig, svær amnesi og spatial desorientering indgår ikke længere som eksklusionskriterier, da dette ville sortere en signifikant del af bvFTD patienterne fra (Rascovsky et al., 2011).

De kognitive vanskeligheder ved bvFTD synes dog uklart defineret, og der rejser sig også et spørgsmål om, hvorvidt neuropsykologisk testning er sensitiv nok til at opfange kognitive vanskeligheder i det tidlige stadie af bvFTD. Mens nogle forskere (Rascovsky et al., 2011) argumenterer for kognitive forringelser som understøttelse for differentialdiagnostiske overvejelser, argumenterer andre for, at den neuropsykologiske profil ikke gavner i dette henseende (Harciarek & Jodzio, 2005; Hutchinson & Mathias, 2007). Derfor er dette afsnits formål at beskrive nogle af de oftest forekommende kognitive forstyrrelser ved bvFTD.

I det følgende fokuseres der på bvFTD patienters præstationer i forhold til raske kontrolpersoner og AD patienter. Dette kan belyse de differentialdiagnostiske egenskaber af den neuropsykologiske kognitive testning. Som tidligere nævnt kan bvFTD patienter også blive fejldiagnosticeret med psykiatrisk sygdom (Kipps et al., 2010). Viden om bvFTD patienters præstationer i forhold til raske kontrolpersoner er derfor også nødvendig i udredningsmæssigt øjemed, og er desuden med til at belyse patienternes vanskeligheder samt øge vores forståelse for sygdommen.

I det følgende gennemgås en række studier, hvori graden af påvirkning hos de inkluderede bvFTD patienter varierer. Nogle patienter er vurderet ud fra Clinical Dementia Rating (CDR), MMSE, ACE, diagnosetidspunkt, sygdomsvarighed osv. Nogle studier deler deres patienter op efter højt fungerende og lavt fungerende bvFTD grupper, defineret ud fra demens cut-off på eksempelvis ACE >86 og MMSE >26 (Torralva, Roca, Gleichgerrcht, Bekinschtein, & Manes, 2009; Hornberger, Piguet, Kipps, & Hodges, 2008), hvorimod Rahman og kolleger benytter en MMSE >20 som definition på mild bvFTD (Rahman et al., 1999). Disse eksempler viser, at en direkte

sammenligning af de forskellige undersøgelser er meget vanskelig, og målet er derfor at give et overblik over de generelle vanskeligheder, og de generelle problemstillinger i forhold til neuropsykologisk udredning for bvFTD. Kun artikler, som havde en klar opdeling mellem de tre undertyper (bvFTD, SD og PNFA), er medtaget. Resultater, som synes særligt vigtige for denne undersøgelse vedrørende de tidlige stadier af bvFTD, vil være tydeligt beskrevet med betegnelsen ”tidlig stadie/mild” og dækker i de inkluderede studier over en relativ let påvirkningsgrad målt med MMSE, CDR, ACE osv.

4.1 Eksekutive forstyrrelser ved bvFTD

Eksekutive funktioner omhandler komplekse kognitive evner såsom arbejdshukommelse, planlægning, abstraktion, problemløsning og mental fleksibilitet (Rascovsky et al., 2011). Eksekutive funktioner er særligt vigtige i nye situationer, hvor automatiske og rutineprægede handlinger ikke er tilstrækkelige, og personen selv må planlægge og udføre handlinger samtidigt med, at personen er orienteret mod, og tilpasser sine handlinger til et mål. Disse eksekutive funktioner er i overvejende grad lokaliseret til frontallapperne (Johns et al., 2009). Dette er i overensstemmelse med de forskellige diagnosekriteriers fokus på svækkelse af disse funktioner, da sygdommen, som tidligere nævnt, påvirker de mediale og orbitale dele af frontallapperne. Svækkelse af eksekutive funktioner er også et centralt diagnostisk træk i de foreslåede nye kliniske diagnosekriterier vedrørende mulig bvFTD. For at opfylde dette kriterium skal patienten udvise kognitiv forringelse på mindst én standardiseret test vedrørende eksekutive evner.

Det diskuteres dog i hvilket omfang bvFTD patienter udviser eksekutive dysfunktioner (Giovagnoli, Erbetta, Reati, & Bugiani, 2008; Hutchinson & Mathias, 2007; Rascovsky et al., 2011). Hodges og Patterson påpeger, at dårlige præstationer på eksekutive test er demonstreret ved mange studier, der sammenligner bvFTD og raske kontrolpersoner. Konkret tankegang, perseveration, konfabulation og dårlig organisering karakteriserer FTD patienters præstationer over en række neuropsykologiske opgaver, og synes at afspejle deres adfærdsmæssige dysfunktion (Hodges & Patterson, 2007) Det er derfor vigtigt at se på hvilke typer af tests, som kan være brugbare ved udredning for bvFTD.

4.1.1 Klassiske eksekutive tests

Vanskeligheder ved flere aspekter af eksekutive funktioner er rapporteret ved bvFTD, men neuropsykologiske studier har fundet inkonsistente resultater.

Arbejdshukommelse: Ved arbejdshukommelse er der fundet vanskeligheder ved talspændvidde bagfra i forhold til AD patienter (Kramer et al., 2003), mens andre studier har fundet denne opgave påvirket på samme niveau hos begge patientgrupper (Rosen et al., 2004). Andre studier har ikke fundet nedsættelse i forhold til AD patienter eller raske kontrolpersoner (Hodges et al., 1999). Særligt på det tidlige stadie er der ikke fundet nedsatte præstationer i forhold til raske kontrolpersoner (Torralva et al., 2009; Krueger et al., 2009).

Trail Making: Der er undersøgelser, som viser, at størstedelen af bvFTD patienter klarer sig dårligt på Trail Making opgaven (del B) i forhold til raske kontrolgrupper (Rosen et al., 2002). Dette er også påvist hos patienter tidligt i forløbet (Torralva et al., 2009). I modsætning til dette har Krueger og kolleger ikke fundet nogen forskel på raske kontrolpersoner og velfungerende bvFTD patienter i de tidlige stadier (Krueger et al., 2009). I forhold til differentialdiagnostik er præstationerne på Trail Making opgaven påvist at være lig mange patienter med AD (Kramer et al., 2003).

Wisconsin Card Sorting: På Wisconsin Card Sorting Opgaven (WCST) har det vist sig, at bvFTD patienter er længere tid om at finde første kategori, opnår færre kategorier, og overordnet set har et større antal perseverationer i forhold til kontroller (Hodges & Patterson, 2007). Det modsatte er dog også fundet hos patienter i det tidlige stadie (Torralva et al., 2009). Nogle forskere har dog påpeget, at denne patientgruppe synes at score ”alt eller intet”, hvorved nogle patienter klarer opgaven meget dårligt, mens andre klarer opgaven normalt (Hodges & Patterson, 2007; Rahman et al., 1999).

Ordmobilisering: Flere studier har rapporteret forringelse ved ordmobiliseringsopgaver i forhold til raske kontrolpersoner (Gregory et al., 2002; Gregory, 1999; Johns et al., 2009), men også nedsatte præstationer lig AD patienters præstationer er rapporteret (Rosen et al., 2004; Gregory et al., 2002). BvFTD patienters præstationer kan dog vise en forringelse ved bogstav ordmobilisering i forhold til semantisk ordmobilisering (Hodges et al., 1999; Hodges & Patterson, 2007; Harciarek & Jodzio, 2005; Rascovsky et al., 2011; Graham et al., 2005). Normale præstationer er dog også fundet hos patienter i det tidlige stadie (Torralva et al., 2009).

Tower of London: I forbindelse med planlægning har et studie vist, at bvFTD patienter i de tidlige stadier kan præstere inden for normalniveauet på målorienterede opgaver, såsom en modificeret udgave af Tower of London opgaven (TOL) (Rahman et al., 1999). Tower of London opgaven har dog også vist nedsatte præstationer hos bvFTD patienter i forhold til raske kontroller og AD patienter (Giovagnoli et al., 2008; Johns et al., 2009).

Stroop: Collette og kolleger fandt, at både AD og bvFTD patienter i de tidlige stadier er svækket på Stroop opgaven i forhold til raske kontrolpersoner, men de to patientgrupper adskilte sig ikke fra hinanden (Collette et al., 2007), hvilket også understøttes af et studie af Rosen (2004). Krueger og kolleger har i modsætning til ovenstående, hos en gruppe bvFTD patienter på det tidlige stadie, ikke fundet signifikant forskel på præstationerne overfor raske kontrolpersoner (Krueger et al., 2009).

Inkonsistente fund som disse har fået forskere til at konkludere, at mange bvFTD patienter i det tidlige stadie kan præstere indenfor normalområdet på traditionelle eksekutive opgaver vedrørende arbejdshukommelse, planlægning og respons hæmning. (Rahman et al., 1999; Krueger et al., 2009; Torralva et al., 2009; Rascovsky et al., 2011; Hodges et al., 1999). Resultaterne peger altså i forskellige retninger, og som undersøger kan det være svært at vide hvilke tests, der bedst egner sig til den neuropsykologiske udredning af bvFTD patienter. Desuden har det vist sig vanskeligt at skelne mellem bvFTD og AD, da begge gruppers præstationer ofte er nedsatte. Da bvFTD patienter desuden kan præstere indenfor normalniveauet på klassiske ”frontale/eksekutive” tests, er ovennævnte typer af tests måske ikke sensitive nok til at opfange det dyseksekutive syndrom, som disse bvFTD patienter udviser i dagligdagen, før sygdommen er relativt fremskreden (Gregory et al., 2002 i Rascovsky et al., 2011).

4.1.2 Inhibering af automatisk respons, opmærksomhed og beslutningstagen

Mange traditionelle ”frontale/eksekutive” tests er sensitive overfor dorsolateral snarere end ventromedial dysfunktion (Levy & Chelune, 2007), og nogle af de klassiske frontale tests er måske ikke specifikke for frontallapperne (Krueger et al., 2009; Collette et al., 2007). Muligvis derfor klarer disse patienter sig overraskende godt på disse tests. Dette stemmer overens med normale præstationer på WSCT hos patienter med ikke-degenerative frontallapsskader, med bevarelse af det dorsolaterale korteks (Rahman et al., 1999). Det at bvFTD patienterne kan præstere inden for normalniveauet på opgaver, som menes sensitive for DLPFC påvirkning, stemmer overens med ideen om den relativt selektive ventromediale/orbitofrontale involvering hos disse patienter i det tidlige stadie. Det er derfor foreslået, at opgaver omhandlende konfliktmonitorering har større specificitet for dette område, og derfor er bedre til at opfange den involvering, der ses ved bvFTD (Krueger et al., 2009; Zald & Andreotti, 2010).

I modsætning til mange af de klassiske ”frontallapstests” har flere eksperimentelle mål og ikke-standard kliniske tests vist sig mere sensitiv overfor bvFTD. Krueger og kolleger har i en undersøgelse af 7 bvFTD patienter med normale præstationer på neuropsykologiske tests, og 7 bvFTD patienter med nedsatte præstationer, påvist at de patienter, der præsterer inden for normalniveauet, udviste forringede præstationer på en flanker opgave. Flanker opgaven er en meget brugt konfliktmonitoreringsopgave, som kræver at patienten udpeger retningen på en central ”pil” flankeret af pile, som peger i samme eller modsatte retning (Krueger et al., 2009). Herved undersøges evnen til at undertrykke adfærd eller information, som er irrelevant eller hindrer opgaveløsning. En evne som også er nødvendig for at overkomme automatisk adfærd i nye situationer (Johns et al., 2009). Resultatet viser, at reaktionstidsopgaver kan være mere sensitive overfor disse patienters vanskeligheder end standard kliniske mål. Resultatet er dog kun påvist på gruppeniveau, og det tyder ikke på, at denne test kan bruges til diagnose af individuelle patienter (Krueger et al., 2009). Rahman og kolleger finder ligeledes, at bvFTD patienter på et tidligt stadie kan have vanskeligheder ved at aflære tidligere indlært adfærd på en computeradministreret set-shifting opgave i CANTAB batteriet (Rahman et al., 1999).

Hayling og Brixton: Manglende semantisk hæmning vedrørende sætningsafslutning er blevet påvist hos bvFTD patienter i forhold til raske kontrolpersoner med Hayling opgaven (Johns et al., 2009). Hornberger og kolleger finder i et studie, at denne test kan være med til at adskille bvFTD patienter fra AD patienter (Hornberger, Piguet, Graham, Nestor, & Hodges, 2010). Brixton opgaven, som vedrører regel opfattelse, har også vist nedsatte præstationer i forhold til raske kontrolpersoner (Lough et al., 2006). Et andet studie har dog ikke fundet nedsatte præstationer hos bvFTD patienter i det tidlige stadie (Hornberger et al., 2008). Der er også rapporteret præstationer hos bvFTD patienter på niveau med AD patienters præstationer (Hornberger et al., 2010).

Iowa Gambling Task: Ved beslutningsopgaven Iowa Gambling Task (IGT) har Torralva og kolleger også påvist svækkelse i forhold til raske kontrolpersoner, selv når bvFTD patienterne regnes at være i de tidlige stadier (Torralva et al., 2009; Torralva et al., 2007).

4.1.3 Nyere opgaver – efterligning af hverdagssituationer

De inkonsistente fund vedrørende bvFTD er givetvis påvirket af adskillige metodologiske forskelle, såsom gruppestørrelser og inklusionskriterier. Ydermere er det påpeget, at undersøgeren ved de klassiske neuropsykologiske tests sørger for struktur, organisering, vejledning og monitorering. Dette sikrer optimal udførsel af opgaven. Derved er traditionelle testsituationer muligvis ikke tilstrækkelig sensitive til at påvise eksekutive vanskeligheder ved bvFTD i det tidlige stadie, hvilket gør undersøgelse af dette kognitive domæne særligt udfordrende (Torralva et al., 2009; Gleichgerricht, Torralva, Roca, & Manes, 2010). I modsætning til dette kan ellers mindre eksekutive vanskeligheder, i praksis, være en stor belastning for patientens omgivelser (Torralva et al., 2009; Rosen et al., 2004). Rahman og kolleger påpeger, at patienter med ventromediale læsioner har svært ved opgaver, som efterligner beslutningstagen i hverdagen (Rahman et al., 1999). Da netop dette område er impliceret ved bvFTD, kan opgaver som efterligner hverdagssituationer måske være relevante at inddrage i den neuropsykologiske undersøgelse.

Forskere har undersøgt bvFTD patienter med the Executive and Social Cognitive Battery (ESCB), som forsøger at efterligne hverdagsscenarier (affektiv beslutningstagen, planlægning og organisering, samt Theory of Mind opgaver (ToM) (Torralva et al., 2009). Torralva og kolleger har fundet, at velfungerende bvFTD patienter i de tidlige stadier ikke adskilte sig fra raske kontroller på de fleste traditionelle neuropsykologiske tests. Derimod blev der fundet signifikante forskelle på de fleste mål i deres eksekutive og socialkognitive testbatteri. I disse tests skal patienterne selv stå for planlægning, initiativ, og problemløsning, i opgaver der efterligner hverdagsscenarier. Forfatterne konkluderer, at en kombination af disse nye eksekutive og socialkognitive tests er bedre til at opfange subtile vanskeligheder hos disse patienter (Ibid.).

4.1.4 Opsamling

Sammenfattende er der resultater, som peger på, at bvFTD patienter tidligt i forløbet kan klare sig overraskende godt på formelle neuropsykologiske ”eksekutive” tests, selv med tilstedeværelsen af personligheds- og adfærdsmæssige forandringer. På trods af de forskellige resultater har patienterne dog vist nedsatte præstationer på flere af disse tests, og derfor må det konkluderes, at eksekutive tests i forskellige udformninger stadig er relevante at inddrage i den neuropsykologiske udredning for bvFTD.

I kontrast til de kliniske beskrivelser med udtalte ”frontale” ændringer hos patienter med bvFTD, har formelle studier fundet inkonsistente resultater. Patienterne udviser ikke altid en specifik profil før senere i forløbet. Eksekutiv dysfunktion kan også være til stede ved andre demensformer såsom vaskulær demens eller AD, hvilket yderligere besværliggør differentialdiagnose ud fra eksekutive vanskeligheder. Adskillelse af bvFTD fra andre demensformer på baggrund af eksekutive testpræstationer alene er altså vanskeligt

4.2 Hukommelse ved bvFTD

De nuværende diagnostiske kriterier for bvFTD lægger vægt på den relative bevarelse af hukommelse. Tidlig, svær amnesi er i disse kriterier et diagnostisk eksklusionskriterie (Neary et al., 1998). Wittenberg og kolleger (2008) finder i deres review af de tidlige neuropsykologiske karakteristika ved bvFTD, at det måske mest konsistente fund er den relative bevarelse af episodisk hukommelse i forhold til andre neurodegenerative patienter (Wittenberg et al., 2008). Dette fund tyder på, at dette domæne måske er særlig brugbart ved differentialdiagnostik, og at inklusion af hukommelsesopgaver kan hjælpe med at adskille bvFTD og AD. Men dette fund må i nogen grad siges at være en cirkelslutning, da fravær af tidlig amnesi er et diagnostisk kriterium for bvFTD, og patienter, som lever op til de andre punkter i kriterierne, men samtidigt udviser hukommelsesvanskeligheder, ekskluderes i de fleste studier (Hodges & Miller 2001; Wittenberg et al., 2008). Da disse patienter derfor ikke klassificeres korrekt, og derfor ikke medtages i forskningsstudier, maskeres de egentlige hukommelsesforstyrrelser ved bvFTD.

Nyere undersøgelser stiller også spørgsmålstegn ved præmissen for intakt episodisk hukommelse ved bvFTD (Pennington, Hodges, & Hornberger, 2011). Ifølge Hodges og Patterson (2007) er der overraskede få systematiske studier vedrørende episodisk hukommelse ved bvFTD, og disse er ikke altid overensstemmende. Der er undersøgelser, der viser, at bvFTD grupper klarer sig bedre på forskellige hukommelsesopgaver end AD grupper, men dårligere end raske kontrolpersoner (Giovagnoli et al., 2008; Glosser, Gallo, Clark, & Grossman, 2002). På de relativt tidlige stadier er det ligeledes demonstreret, at bvFTD patienter viste bedre præstationer på episodiske hukommelsesprøver end AD patienter (Walker, Meares, Sachdev, & Brodaty, 2005; Hodges et al., 1999; Kramer et al., 2003). Hodges og Miller (2001) konkluderer ligeledes, at som gruppe har patienterne en tendens til at klare sig dårligt på genkaldelsesopgaver (i modsætning til

genkendelsesopgaver), og klarer sig på et niveau, der ligger mellem raske kontrolpersoner og AD patienter.

På trods af at nogle gruppestudier understøtter, at episodisk hukommelse er relativt bevaret ved bvFTD, har en undersøgelse af patologisk verificerede tilfælde påvist hukommelsessymptomer hos 10% i de tidlige stadier af bvFTD, og nogle tilfælde har endda vist svær amnesi (Graham et al., 2005). En ny undersøgelse har ligeledes indikeret, at deficit ved episodisk hukommelse er mere almindelig end først antaget (Hornberger et al., 2010). BvFTD patienter havde lignende vanskeligheder, som hos AD patienter på episodiske hukommelsestests, selv efter at der var taget højde for sygdommens sværhedsgrad. Hornberger og kolleger påpeger i lyset af dette, at kriteriet vedrørende relativ bevarelse af episodisk hukommelse sammenlignet med eksekutive funktioner, foreslået i de nye diagnostiske kriterier, måske skal revurderes i lyset af nye undersøgelser. Deres data viser, at det er svært at adskille bvFTD patienter fra AD patienter på baggrund af neuropsykologisk vurdering af hukommelsen alene. Dette er altså vigtigt at have for øje ved udredning, og en afvisning af bvFTD diagnosen kun baseret på nedsatte neuropsykologiske hukommelsespræstationer, kan altså medføre underdiagnosticering af bvFTD (Hornberger et al., 2010). Dette står i kontrast til tidligere fund, som konkluderer, at relativt til patienter med AD så præsterer bvFTD patienter bedre på genkendelse, og udviser ikke den accelererede glemsel typisk for AD ved forsinkede genkaldelsesopgaver (Pasquier, Grymonprez, Lebert, & Van der Linden, 2001). Ovenstående viser, at man som undersøger skal være opmærksom på, at bvFTD patienter kan præsentere med hukommelsesvanskeligheder. Ifølge Hornberger og kolleger vil den generelle orientering dog være intakt, i modsætning til AD patienter (Hornberger et al., 2010).

Semantiske hukommelse

Semantisk hukommelse synes ikke at være grundigt undersøgt i de tidlige stadier af bvFTD, hvorimod nedsatte præstationer er mere tydeligt påvist hos AD patienter. De tidligere beskrevne bedre præstationer ved kategorielle ordmobiliseringsprøver modsat bogstav ordmobilisering, menes også at være afhængig af velfungerende semantisk viden, og reflekterer derfor også semantisk hukommelse i tillæg til visse aspekter af eksekutive funktioner (Johns et al., 2009).

4.2.1 Opsamling

Som beskrevet ovenfor, er der fundet inkonsistente resultater på flere forskellige hukommelse opgaver. Der mangler stadig flere undersøgelser for at belyse dette kognitive område i de tidlige

stadier. På trods af nye undersøgelsesresultater synes der dog indtil videre stadig at være indikation for, at bevarelse af episodisk hukommelse relativt til eksekutive dysfunktion, kan være værdifuld ved differentialdiagnose, når dette involverer bvFTD og AD. Denne relative bevarelse kan ifølge Rascovsky og kolleger observeres indenfor både verbale og non-verbale domæner, og er mest tydelig, når hukommelsesprøverne ikke indeholder meget genkaldelse eller eksekutiv byrde (lange ordlister eller reproduktion af komplekse figurer) (Rascovsky et al., 2011). Så længe man holder sig for øje, at amnesi også er rapporteret hos disse patienter. Det står dog også klart, at adskillelse af bvFTD fra andre neurodegenerative lidelser på baggrund af hukommelsesprøver alene, ikke synes muligt, da resultaterne indtil videre tyder på, at der kan være meget store individuelle forskelle på bvFTD patienternes præstationer.

4.3 Sprog

De sproglige evner er generelt intakte ved ren bvFTD i de tidlige stadier, og patienterne klarer sig ofte godt på prøver vedrørende billedbenævnelse og ord-billede matching (Miller & Hodges, 2001). Dog taler patienterne måske mindre (adynamisk afasi). I nogle tilfælde ses slet ikke almindelig interaktionstale, selvom patienterne godt kan svare på spørgsmål ved eksempelvis benævnelsesopgaver og lignende. Nogle patienter udvikler dog et stort talepres i starten af sygdommen. Min erfaring fra testsituationen er, at det sproglige udtryk hos disse patienter er meget varieret.

4.4 Visuo-spatial funktion

Den relative bevarelse af perceptuelle og spatiale funktioner er et understøttende diagnostisk træk (Rascovsky et al., 2011). BvFTD patienter i de tidlige stadier har overordnet set velbevaret visuoperceptuelle og spatiale funktioner (Rahman et al., 1999). De fleste patienter med bvFTD bibeholder evnen til at navigere i deres eget miljø, kopiere simple og komplekse linjetegninger, samle blokmønstre og vurdere spatiale positioner indtil sent i forløbet (Rascovsky et al., 2011). Dette er i overensstemmelse med at undtagen hos bvFTD patienter med en bestemt progranulin genmutation, så er det posteriore paritale cortex relativt upåvirket af neurodegeneration indtil sent i forløbet (Rohrer et al., 2008). Dog skal man huske at undgå meget komplekse konstruktionelle opgaver med store krav til eksekutive funktioner, når man evaluerer spatiale evner hos patienter med mulige eksekutive vanskeligheder.

4.5 Kvalitative præstationer

Det er foreslået, at tilstedeværelsen af fejl i udførelsen af forskellige kognitive test (perseverationer eller regelbrud) muligvis er et bedre mål for ventromedial dysfunktion (Levy & Chelune, 2007). Dette er nu også medregnet som et item i de nye neuropsykologiske aspekter af FTDC kriterierne, da patienternes ”produktivitet” kan hjælpe med differentialdiagnosticering (Rascovsky et al., 2011). Thompson og kolleger peger netop på den potentielle fordel ved at se på patienternes fejlscore og fejltyper. De fandt, at bvFTD patienter udviste træk associeret med frontal dysfunktion såsom konkret tænkning, perseveration og dårlig organisering, som påvirkede præstationer på flere neuropsykologiske tests. I en analyse af AD og bvFTD patienters præstationer på forskellige neuropsykologiske tests klassificeredes 71 % af bvFTD patienterne og 93 % af AD patienterne korrekt. Men ved at tilføje kvalitative variable til deres model, forøgedes de korrekt klassificerede bvFTD patienter til 96 %. De kvalitative fejl, der tydede på større forringelse ved bvFTD, inkluderede perseverations fejl på benævnelsesopgaver, organisering og persevarations fejl på visuelle konstruktionsopgaver, samt konkrete svar ved metaforfortolkning (Thompson, Stopford, Snowden, & Neary, 2005). I en undersøgelse af neuropsykologiske præstationer ved mild bvFTD, mild AD og raske kontroller fandt Walker og kolleger, at testpræstationer fejlklassificerede nogle bvFTD patienter, da deres præstationer var inden for normalniveauet. Men ved nærmere eftersyn viste det sig, at der var en signifikant reduktion i forhold til det estimerede præmorbide niveau, som skyldtes patienternes adfærd i testsituationen (impulsivitet, perseverationer, uopmærksomhed og mental rigiditet). De konkluderede ligeledes, at disse karakteristika skal ses som værdifulde komponenter ved den neuropsykologiske undersøgelse, og disse kan med fordel inddrages som understøttelse for de kognitive resultater (Walker et al., 2005). Den almindelige neuropsykologiske undersøgelse kan altså mangle specificitet, og bvFTD og AD patienter kan begge præstere dårligt på kognitive prøver, men af forskellige grunde, som ikke er tydelige alene ud fra de numeriske scores (Thompson et al., 2005).

4.6 Faktorer der kan have indflydelse på undersøgelsesfund.

Den ovenstående gennemgang af de kognitive forstyrrelser giver et meget inkonsistent og forvirrende billede af, hvilke præstationer man kan forvente at finde i den neuropsykologiske testsituation med disse patienter. Belysning af de kognitive forstyrrelser ved bvFTD nødvendiggør dog visse overvejelser. Den store heterogenitet præsenteret tidligere, vedrørende det kliniske billede

og den underliggende patologi, har indflydelse på studierne inkonsistente undersøgelsesfund, og de betegnelser og diagnostiske kriterier der bruges på de forskellige undertyper af FTD bruges ikke konsekvent.

Studier af neuropsykologiske aspekter ved bvFTD afhænger i første instans af, at der er stillet en korrekt diagnose. Men dette er i sig selv ikke uproblematisk, eftersom diagnosticeringen udelukkende sker på et klinisk grundlag (Wittenberg et al., 2008). Neuropsykologisk udredning for at differentiere mellem bvFTD og AD er også svær, til dels fordi bvFTD primært er en adfærdsforstyrrelse. Hertil kommer at neuropsykologisk forringelse sker på baggrund af neuroanatomi snarere end patologi, og der er et vist overlap mellem atrofimønstrene på tværs af neurodegenerative sygdomme (Wittenberg et al., 2008).

Ifølge Hodges og Patterson er ét problem, at nogle studier udelukkende inkluderer patologisk verificerede tilfælde, mens andre ikke gør. Derfor kan der være problemer med kontaminering fra andre sygdomme med lignende symptombillede (Hodges & Patterson, 2007; Hornberger et al., 2008). Eksempelvis har en del patienter med semantisk demens (SD) også adfærdsmæssige træk, og mindre semantiske vanskeligheder er nogle gange tilstede ved bvFTD. Ligeledes kan der være problemer vedrørende grænsefladerne mellem psykiatrisk sygdom, personlighedsforstyrrelse og de tidlige stadier ved bvFTD, som også kan påvirke resultaterne i de forskellige studier (Ibid.). Medmindre der altså er uafhængig indikation for frontal involvering på billeddannelsesfund eller tydelig progression, kan den manglende sensitivitet på nogle tests afspejle, at studierne er påvirket af patienter med ikke-organiske lidelser (Hodges & Patterson, 2007).

Der er således flere udfordringer forbundet med et forsøg på at udlede et bestemt mønster på baggrund af den eksisterende litteratur på området. Ydermere har de diagnostiske kriterier udviklet sig i løbet af de sidste 20 år, og manglen på et universelt anvendt sæt af diagnostiske kriterier sætter ligeledes begrænsninger for sammenligning (Wittenberg et al., 2008). I tillæg til dette er det ikke alle studier, der beskriver deres diagnostiske kriterier (Hutchinson & Mathias, 2007).

Grundet den forholdsvis lille prævalens er studier ofte også påvirkede af små undersøgelsesgrupper, hvilket også kan være skyld i diskrepans mellem undersøgelserne. Nogle studier har kombineret adfærdsmæssige og sproglige patienter, men selvom dette kan afhjælpe problemet vedrørende små undersøgelsesgrupper, kan en så heterogen gruppe føre til fejlbehæftede resultater (Levy & Chelune, 2007; Wittenberg et al., 2008; Giovagnoli et al., 2008).

Man må ligeledes overveje, om nedsatte testpræstationer kan være på grund af andre faktorer end det konstrukt, som testen er lavet til at måle. Eksempelvis kan bvFTD patienter præstere dårligt på hukommelsesprøver på grund af uopmærksomhed eller dårlig organisering, snarere end hukommelsesvanskeligheder (Wittenberg et al., 2008). Smeding og de Koning (2000) gør opmærksom på, at mange studier nævner adfærdsmæssige forstyrrelser i løbet af testsituationen, men stiller på trods af dette ikke spørgsmål til reliabiliteten af undersøgelsens data (Smeding & de, I, 2000). Man kan derfor ikke altid tage de formelle testresultater for pålydende, og disse må tolkes med forsigtighed.

Til sidst må man medtænke, at de kognitive påvirkninger ved bvFTD kan ses som udtryk for de patologiske processer, og vil i kraft af dette udvikles over tid. Fundene i de forskellige undersøgelser vil altså uden tvivl være påvirkede af sygdomsprogressionen. Mange undersøgelser består af grupper med et bredt spænd af dementiell påvirkning. Dette vil højst sandsynligt påvirke variansen inden for grupperne, hvilket fører til en reduktion i forskelle mellem grupperne. En sådan forskel har større sandsynlighed for at være til stede i det tidlige stadie, når differential diagnosen er mest vigtig (Walker et al., 2005). Det er derfor ikke irrelevant hvilke inklusionskriterier med hensyn til eksempelvis verifikation, diagnosetidspunkt etc., som undersøgelserne benytter. Ligeledes skal der sammensættes en passende kontrolgruppe, hvis det drejer sig om komparative studier.

4.7 Delkonklusion

I den ovenstående gennemgang har jeg fokuseret på de kognitive vanskeligheder, der optræder ved bvFTD i de tidlige stadier. Det er overordnet et problem at arbejde ud fra et begreb som ”de tidlige stadier”, da dette vurderes individuelt i de enkelte studier. Det er også blevet klart, at en sammenligning af studier er meget svær grundet metodiske forskelle. Ovenstående gennemgang viser den store varians, der er i undersøgelsesfundene. Dette er i overensstemmelse med de heterogene ændringer, ikke kun ved kognition, men også ved de tidligere gennemgåede ændringer i personlighed og adfærd. Disse faktorer illustrerer, at bvFTD er meget heterogen i forhold til symptomprofil og sygdomsforløb.

Mange forskellige neuropsykologiske opgaver har været anvendt på bvFTD patienter i et forsøg på at karakterisere deres kognitive vanskeligheder, og adskille dem fra andre neurodegenerative lidelser. Dårlige testpræstationer er demonstreret i forhold til raske kontrolpersoner, men standard

neuropsykologi kan i mange tilfælde også være inden for normalniveauet. Resultaterne ved de kognitive tests evne til at adskille AD og bvFTD patienter er inkonsistente, da begge gruppers præstationer kan være nedsatte.

Det kliniske billede antyder, at ”frontale” funktioner er påvirkede, men i kontrast til dette klarer nogle patienter sig overraskende godt på eksekutive/frontale tests, specielt hvis de ses tidligt i forløbet. Der er dog indikation for, at forskellige eksekutive prøver kan være brugbare ved udredning, men de klassiske neuropsykologiske tests er ikke altid tilstrækkeligt sensitive. Derfor argumenterer flere forskere for, at opgaver vedrørende hæmning af automatisk respons, opmærksomhed og beslutningstagen er mere egnet overfor bvFTD patienter i det tidlige stadie. Ligeledes er det nødvendigt at inkludere hukommelsesprøver, da dette har relevans ved differentialdiagnose for AD. Man må dog have for øje, at selvom mange gruppestudier viser, at episodisk hukommelse er velbevaret ved bvFTD, så kan svær amnesi være til stede tidligt i forløbet. Nogle studier har ligeledes vist markant amnesi ved patologisk verificerede tilfælde.

En opmærksomhed på patientens fejlrate og perseverationstendens, samt generelle tilgang til opgaveløsning i testsituationen, er ligeledes nyttig ved undersøgelse for bvFTD.

De ovenstående gennemgåede undersøgelser viser ikke et entydigt specifikt kognitivt mønster forbundet med bvFTD tidligt i forløbet. Men omhyggelig kognitiv udredning kan afsløre vanskeligheder, hovedsageligt indenfor det eksekutive domæne. Som sygdommen skrider frem vil atrofien spredes og involvere anteriore temporale regioner, og de kognitive vanskeligheder vil blive mindre distinkt fra andre FTD typer, især semantisk demens (Piguet et al., 2011). På baggrund af de varierende fund af kognitiv påvirkning hos bvFTD patienter i de tidlige stadier, er der altså grundlag for, at kognitive tests bruges som understøttende for diagnose, men de skal bruges sammen med en grundig anamnese, paraklinik, samt information fra pårørende.

Noget af det mest slående ved en gennemgang af de kognitive aspekter ved bvFTD er det store gab, der kan være mellem præstationer på disse prøver og patienternes adfærd i ”den virkelige” verden. Vores neuropsykologiske undersøgelsesmetoder er altså ikke tilfredsstillende, og i den kliniske praksis må vi derfor støtte os til, hvad de pårørende beretter om de adfærdsmæssige ændringer hos patienten. De inkonsistente resultater fundet ovenfor taler netop for, at vi har brug for objektive

tests, som er mere i overensstemmelse med de sociale vanskeligheder, disse patienter udviser. Dette vil være fokus i næste kapitel vedrørende socialkognitive vanskeligheder ved bvFTD.

5. Socialkognitive vanskeligheder ved bvFTD

Et hovedtræk ved bvFTD er adfærdsmæssige ændringer og vanskeligheder ved sociale interaktioner. Det er netop disse vanskeligheder, som danner det egentlige diagnostiske grundlag, men som nævnt er disse oftest ikke påvist direkte ved den kliniske vurdering. Disse vanskeligheder er oftest kun understøttet af, hvad de pårørende fortæller, samt det umiddelbare kliniske indtryk. Derfor synes vores nuværende metoder til undersøgelse i de tidlige stadier af bvFTD altså at være utilfredsstillende. Flere forskere har argumenteret for, at patienternes sociale og adfærdsmæssige problemer ikke kan forklares ud fra kognitive vanskeligheder alene, men er forbundet med vanskeligheder inden for det socialkognitive domæne (Gregory et al., 2002; Kipps & Hodges, 2006; Lough et al., 2006). Derfor gives der i det følgende en oversigt over tidligere fund ved socialkognitive tests ved bvFTD. Der undersøges igen hovedsageligt bvFTD patienters præstationer i forhold til AD patienter og raske kontrolpersoner. Både i forhold til differentialdiagnose mellem de to patientgrupper, men også for at undersøge om bvFTD patienter overhovedet har vanskeligt ved denne type af opgaver. For at diskutere hvorfor det kan være relevant at inddrage tests, som menes at måle socialkognitive processer, indledes der med en kort præsentation af det socialkognitive felt.

5.1 Hvad er social kognition?

Social kognition vedrører de processer i hjernen, som gør os i stand til at forstå andre, forstå os selv, samt navigere rundt i en social verden (Lieberman, 2007). Det drejer sig bl.a. om genkendelse af biologisk bevægelse, imitation, genkendelse af emotioner, evnen til at repræsentere andre menneskers intentioner og overbevisninger, også kaldet mentalisering eller Theory of Mind (ToM), samt evnen til at dele andres emotioner og forstå andres følelsesmæssige bekymringer (empati).

Den socialkognitive neurovidenskab beskæftiger sig med de mentale processer, som ligger til grund for menneskers sociale interaktioner. Meget af vores viden om social kognition stammer fra læsionsstudier og studier af forskellige lidelser, som eksempelvis autisme eller Asperger syndrom, hvor sociale vanskeligheder også er til stede. Billeddannelsesmetoder, især fMRI, har også givet

forskere mulighed for at undersøge neurale korrelater af socialkognitive mekanismer hos både raske forsøgspersoner og patientgrupper.

Overordnet set er der en række neurale strukturer, som på tværs af studier har vist sig at være impliceret ved socialkognitive opgaver, herunder superior temporal sulcus (STS), orbitofrontal korteks (OFC), medial præfrontal korteks (mPFC), amygdala, temporalpolerne og den temporo-parietale overgangszon (TPJ) (Adolphs, 2003; Adolphs, 2001; Amodio & Frith, 2006). Af særlig betydning her er dog at se på, om nogle af de hjerneregioner, der er impliceret ved social kognition, korrelerer med dem, der er impliceret ved bvFTD, hvor de neurale ændringer i de tidlige stadier vedrører mesial og orbital frontal atrofi. En sådan korrelation vil antyde, at socialkognitive tests muligvis kan bidrage ved udredning for bvFTD.

På baggrund af flere metaanalyser er det klart, at medial præfrontal korteks (mPFC), og især den orbitofrontale del (ventromedial præfrontal korteks), synes at spille en væsentlig rolle ved social kognition, og at mange af de andre implicerede områder får deres betydning for social kognition i kraft af deres forbindelse til dette område (Amodio & Frith, 2006; Adolphs, 2003; Adolphs, 2001). Adolphs påpeger ligeledes, at medial og orbital præfrontal korteks er blevet forbundet med social kooperation og moralsk adfærd (Adolphs, 2003). Flere studier lægger ligeledes særligt vægt på dette områdes betydning for mentalisering eller ToM (Adenzato et al., 2010; Amodio & Frith, 2006). Studier har vist, at læsioner i ventromedial (orbitofrontal) korteks fører til nedsat empati (Shamay-Tsoory, Tomer, Berger, Goldsher, & Aharon-Peretz, 2005), og affektive aspekter af mentalisering er forbundet med den orbitofrontale region (Shamay-Tsoory, Tibi-Elhanany, & Aharon-Peretz, 2006).

Det forekommer altså sandsynligt, at der er en forbindelse mellem den progressive degeneration af mediale og orbitale frontale strukturer, som er karakteristisk for de tidlige stadier af bvFTD, og de sociale vanskeligheder disse patienter udviser. Dette understreger også, at det derfor kan være relevant at inddrage tests, som menes at måle socialkognitive processer.

5.2 Hvilke tests har man brugt til at undersøge det socialkognitive domæne hos bvFTD patienter?

I forbindelse med bvFTD har man forsket i mange forskellige aspekter af social kognition, herunder empati, emotionsgenkendelse, mentalisering, selvindsigt etc. Her gennemgås hovedsageligt opgaver, som har relation til mentalisering (ToM), emotionsgenkendelse og forståelse for sociale situationer, da 1) der synes at foreligge flest studier inden for disse områder, 2) opgaver af denne type forekommer at være mest egnet til den kliniske praksis. Det skyldes, at nogle socialkognitive begreber som eksempelvis empati, synes vanskelige at operationalisere i den neuropsykologiske testsituation.

En opdeling i delemner som eksempelvis mentalisering og emotionsgenkendelse vil til tider være arbitrær, da nogle tests måler flere aspekter af social kognition.

5.2.1 Mentalisering

Evnen til at forstå andre menneskers overbevisninger (beliefs), ønsker, tanker, motivation og mål er af afgørende betydning for at begå sig i sociale sammenhænge. Denne evne kaldes mentalisering eller Theory of Mind (ToM) (Kipps & Hodges, 2006; Lough et al., 2006). Mentalisering er ofte undersøgt med opgaver vedrørende falske overbevisninger (false beliefs). Et klassisk eksempel på en sådan opgave drejer sig om Max og chokoladen:

Max spiser halvdelen af sin chokolade og lægger resten i køkkenskabet, hvorefter han går ud for at lege i solen. Imens kommer Max's mor ud i køkkenet, åbner skabet og finder chokoladen. Hun lægger chokoladen i køleskabet.

Når Max kommer tilbage til køkkenet, hvor vil han så lede efter sin chokolade. I skabet eller i køleskabet?

Mentalisering er den kognitive proces, som kræves for at besvare dette spørgsmål. Denne type opgave går ud på at vurdere forsøgspersonens forståelse for, at forskellige mennesker kan have forskellige tanker om den samme situation. Disse tests kaldes første-ordens tests, da de kun drejer sig om at udlede én persons tanker (Baron-Cohen, Wheelwright, Hill, Raste, & Plumb, 2001). Det drejer sig om evnen til at kunne sætte sig ind i, hvad en anden person tænker eller føler. For at svare

korrekt må forsøgspersonen forstå, at hvad Max gør, er bestemt af *hans* viden om verden, og ikke tingenes faktiske tilstand (at objektet er flyttet) (Amodio & Frith, 2006).

Hvis Max havde kigget ind i køkkenet, uden at hans mor havde set det, mens hun flyttede chokoladen, så ville hun have haft en anden-ordens "false belief", da hun fejlagtigt vil tro, at Max tror, at chokoladen er i køkkenskabet. En sådan type opgave går ud på at vurdere forsøgspersonens evne til at sætte sig ind i, hvad en *anden* person tror, at en *tredje* person tænker eller føler. Det afgørende spørgsmål til forsøgspersonen er: *Når Max kommer tilbage til rummet, hvor vil hans mor så tro, at Max tror, at chokoladen er?* (Amodio & Frith, 2006). Denne opgave er mere kompleks end første-ordens opgaverne.

ToM eller mentalisering har en række træk, som tyder på, at det er en specifik socialkognitiv evne, og ikke blot et resultat af generelle kognitive evner, overført til den sociale verden (Gregory et al., 2002). ToM evnens kompleksitetsgrad gennemgår et karakteristisk udviklingsforløb gennem barndommen. Evnen til at forstå, at andre måske har en falsk overbevisning (første-ordens false belief), udvikles hos børn i 3-4 års alderen. Opgaver omhandlende *andres* tanker om en *tredje* persons tanker kan klares af de fleste børn i seks års alderen (anden-ordens false belief) (Kipps & Hodges, 2006). Ved lidelser som autisme eller Asperger syndrom anses vanskeligheder ved mentalisering som et kernerdeficit (McDonald, 2012). Disse personer kan have normal IQ og flydende og sammenhængende tale, men er ofte pedantiske og har vanskeligheder ved at begå sig i samtaler, taler ofte længe om obskure eller upassende emner, misfortolker metaforer og ironi og kan have svært ved at overholde sociale regler (se evt. McDonald, 2012) (Gregory et al., 2002). Træk som disse kan også genfindes hos bvFTD patienter, og en svækket ToM evne synes derfor at kunne spille en rolle for de adfærdsmæssige forstyrrelser hos disse patienter.

5.2.2 Mentalisering hos bvFTD patienter

Mentalisering er undersøgt med mange forskellige opgaver med forskellige kompleksitetsgrader. Det er derfor nødvendigt at undersøge, om der er forskel på disse opgavers anvendelighed til at påvise nedsatte præstationer hos bvFTD patienter.

Første- og anden ordens opgaver

Ved første-ordens Theory of mind opgaver er der opnået inkonsistente resultater ved undersøgelse af bvFTD patienter. Gregory og kolleger undersøgte bvFTD patienter på et relativt tidligt stadie og

fandt signifikant dårligere præstationer hos bvFTD patienter i forhold til både AD patienter og raske kontrolpersoner (Gregory et al., 2002). For at undersøge, om denne svækkelse kunne forklares på baggrund af svækkede mentaliseringsevner, eller snarere skyldtes de kognitive krav, som opgaven stiller, udførte Fernandez-Duque og Black (2009) et studie, hvori de reducerede de kognitive krav ved første-ordens opgaver. De fandt, at både AD og bvFTD patienter klarede sig nær loftseffekt. Dette tyder på, at bvFTD patienter har intakt forståelse for første-ordens theory of mind.

Ved anden-ordens Theory of Mind opgaver er der ikke fundet signifikant forskel på bvFTD patienter og AD patienters præstationer, men begge gruppers præstationer var dog nedsat i forhold til raske kontrolpersoner (Gregory et al., 2002; Fernandez-Duque & Black, 2009). Fernandez-Duque og Black argumenterer således for, at der ikke er specifik evidens for, at false-belief forståelse er svækket. AD og bvFTD patienter, sammenlignelige i grad af demens, klarede sig godt i første-ordens prøverne, og begge grupper havde svækkede præstationer ved anden-ordens prøverne. De konkluderede, at patienternes dårlige præstationer på disse tests skyldes de kognitive krav, som opgaven stiller og ikke svigtende mentalisering (Fernandez-Duque & Black, 2009). Det kan være, at disse opgaver stiller større sproglige og arbejdshukommelsesmæssige krav i forhold til første ordens opgaverne, og derfor ikke måler specifikke socialkognitive evner. Dette antyder, at denne type opgaver muligvis ikke er velegnet til at opfange socialkognitive vanskeligheder ved bvFTD patienter. De synes derfor ikke relevante at inddrage i den kliniske praksis.

”Faux pas”

Ved faux pas opgaven (Stone, Baron-Cohen, & Knight, 1998) præsenteres patienten for en række fortællinger, hvoraf nogle indeholder et såkaldt socialt ”faux pas”, mens der i andre fortællinger er en mindre konflikt, uden at der er faux pas tilstede. Faux pas skal forstås som en overtrædelse af accepterede sociale normer. Et eksempel på en faux pas historie er:

”Jill var lige flyttet i en ny lejlighed. Jill tog på indkøb og købte nogle nye gardiner til sit soveværelse. Da hun lige var blevet færdig med at indrette lejligheden, kom hendes bedste veninde Lisa forbi. Jill viste hende rundt i lejligheden, og spurgte hvad hun synes om soveværelset? De gardiner er forfærdelige svarede Lisa, jeg håber du har tænkt dig at købe nye”.

Efter hver historie bliver patienten spurgt, om der var nogen, der sagde noget, de ikke skulle have sagt? Derudover er der opklarende spørgsmål, som skal vurdere kognitive og empathiske aspekter af mental processering (Kipps & Hodges, 2006). Denne opgave blev oprindeligt introduceret som en

ToM opgave, men måler både evnen til at udlede mentale tilstande og viden om social adfærd. For at forstå at der er sket et faux pas, skal patienten være i stand til at forstå to mentale tilstande, nemlig at personen, som kommer til at lave et faux pas, ikke ved, at de har sagt eller gjort noget upassende. Ydermere, at personen som hører det, vil blive ked af det eller fornærmet (Kipps & Hodges, 2006; Baron-Cohen et al., 2001).

Det er fundet, at bvFTD patienternes andel af korrekt identificerede faux pas opgaver var signifikant lavere end kontrolgrupper af raske og AD patienter. Der blev ikke fundet forskel mellem de to kontrolgrupper. BvFTD gruppen havde ydermere signifikant flere falske positive svar (Gregory et al., 2002).

Torralva og kolleger viste i en undersøgelse af let til moderat påvirkede bvFTD patienter og raske kontrolpersoner, at bvFTD patienterne præsterede betydeligt dårligere end kontrolpersonerne på faux pas opgaven. Patienterne var ydermere signifikant dårligere til at give en empatisk (affektiv) forklaring i stedet for en kognitiv forklaring på, hvorfor der var sket et faux pas (Torralva et al., 2007). Dette viser, at selv når en faux pas er korrekt identificeret, så tilskriver bvFTD patienter ofte forkerte mentale tilstande til andre mennesker. Som et eksempel kan nævnes en faux pas historie, hvori en gæst på en restaurant beder en anden gæst om at rydde op, da han fejlagtigt tror at personen er tjener på restauranten. En bvFTD patients forklaring på denne historie lød ”*han gjorde det for at få magt, han er vant til at beordre rundt med folk*”. Nogle patienter forstår altså ikke, hvorfor der sker et faux pas, ej heller, at denne ikke er intentionel (Gregory et al., 2002). I Torralva og kollegers undersøgelse korrelerede tilstedeværelsen og omfanget af orbitofrontal atrofi med præstationer ved faux pas opgaven (Torralva et al., 2007).

Torralva og kolleger (2009) har som tidligere nævnt testet et batteri bestående af forskellige eksekutive og socialkognitive tests (ESCB). I studiet klassificerede de deres bvFTD patienter ud fra, om de var over eller under cut-off på ACE testen (86). De fandt, at deres højt fungerende gruppe klarede sig signifikant dårligere på faux pas opgaven end raske kontrolpersoner, men ikke adskilte sig herfra på de fleste standardtests (Torralva et al., 2009). Dette understreger igen, at de klassiske neuropsykologiske opgaver mangler sensitivitet for bvFTD.

Reading the mind in the eyes

Denne type opgave involverer mentaliseringsegenskaber i kraft af, at patienten skal forstå begreber, som illustrerer mentale tilstande, og matche disse til billeder af øjenregionen af personer. I den

reviderede udgave vises patienten en række billeder, som hvert er flankeret af 4 tillægsord. Ud fra dette skal patienten vælge det ord, som bedst beskriver hvad personen på billedet tænker eller føler (Figur 5.1) (Baron-Cohen, 2001). I den oprindelige udgave (Baron-Cohen, Jolliffe, Mortimore, & Robertson, 1997) var der kun 2 svarmuligheder.

Figur 5.1

Munter

Trøstende



Irriteret

Keder sig

Reading the mind in the eyes opgaven. Baron-cohen et al., 2001.

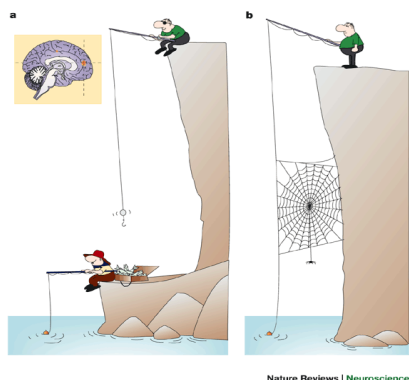
Den oprindelige udgave er blevet brugt på bvFTD patienter i et studie af Gregory og kolleger. De fandt, at bvFTD patienterne præsterede dårligere end AD patienter, og signifikant dårligere end raske kontrolpersoner (Gregory et al., 2002). I alle kontrolopgaverne (non-ToM) klarede bvFTD patienterne sig uden problemer. I dette studie korrelerede denne test ikke med andre ToM opgaver.

Torralva og kolleger har med den reviderede udgave også fundet, at bvFTD patienterne klarer sig signifikant dårligere end kontrolpersoner på denne opgave. I deres studie var der ligeledes en korrelation mellem præstationerne på denne opgave og faux pas opgaven (Torralva et al., 2007). I det tidligere nævnte studie af Torralva og kolleger (2009) viste de ydermere, at deres højtfuncerende bvFTD gruppe klarede sig dårligere end raske kontrolpersoner på denne opgave (Torralva et al., 2009). Dette antyder, at denne opgave muligvis kan være relevant at inddrage ved udredning i de tidlige stadier af bvFTD.

Theory of mind tegninger

Denne type opgave involverer humoristiske tegninger. Nogle af de humoristiske tegninger kan forstås på baggrund af fysiske termer, mens det humoristiske ved andre tegninger kræver, at patienten kan forstå den mentale tilstand hos karakteren på tegningen (Figur 5.2). Patienten skal forklare det humoristiske aspekt ved tegningerne. Eksempelvis ”*hvorfor vil nogen synes at dette er sjovt?*” Når patienterne skal forklare ToM tegningerne, er det nødvendigt, at de bruger ord, som viser, at de korrekt har identificeret mentale tilstande i tegningerne.

Figur 5.2



Theory of mind tegning. (Blakemore & Decety, 2001) Det humoristiske i tegningen til venstre vedrører hvorledes den ene person prøver at snyde sig til fangsten ved at stjæle. Tegningen til højre kræver derimod ikke mentalisering.

Der er fundet signifikant forskel på raske kontrolpersoner og bvFTD patienters præstationer på tegninger som kræver ToM egenskaber, sammenlignet med dem som kun kræver fysiske forklaringer (Lough et al., 2006). Præstationer på den eksekutive Hayling opgave havde en signifikant korrelation med præstationerne på disse tegninger i Lough og kollegers studie. Dette var dog i forhold til den generelle evne til at bearbejde tegningerne, og ikke de specifikke processer involveret i forståelsen af mentale processer (Lough et al., 2006). Dette tyder på, at ToM egenskaberne er uafhængige af eksekutive funktioner.

Theory of mind historier

Denne type opgave minder om ovenstående opgaver, se evt (Happe, 1994). Her skal patienterne læse historier som beskriver sociale situationer, og svare på hvorfor karaktererne opfører sig som de gør? Her kræver ToM historierne igen svar som refererer til de mentale tilstande for at blive vurderet som korrekte.

Der er fundet en ikke-signifikant, svag forskel på raske kontrolpersoner og bvFTD patienters præstationer på historier, som kræver ToM egenskaber, sammenlignet med dem, som kun kræver fysiske forklaringer. Begge grupper havde dog svært ved de historier, som krævede ToM egenskaber. Præstationer på eksekutive opgaver havde en signifikant indflydelse på præstationerne i denne opgave, men dette var igen i forhold til den generelle processering af historierne, og ikke de specifikke processer involveret i forståelsen af mentale processer (Lough et al., 2006).

Forskellen mellem præstationerne på tegneserieudgaven og historieudgaven kan ifølge Lough og kolleger skyldes, at historieudgaven er påvirket af andre faktorer som for eksempel arbejdshukommelse. Dette understøttes også af påvirkningen af eksekutive funktioner ved denne opgave. Opgaver med tegninger nedsætter sandsynligvis disse krav og bidrager muligvis også med yderligere detaljer i form af ansigtsudtryk og bevægelse, som ikke umiddelbart er så tydelige i historieudgaven (Lough et al., 2006). Dette viser altså, at Theory of Mind historier ikke er velegnet til at undersøge ”rene” mentaliseringsprocesser hos bvFTD patienter.

Sarkasmeforståelse

I vores daglige kommunikation er der ofte andre meninger end dem, som kommunikerer med vores umiddelbart anvendte ord. Ofte er, hvad en person *mener*, ikke det der bogstavelig talt bliver *sagt*. Ordenes sande mening kan signaleres gennem ansigtsudtryk, intonation, gestikulation etc., samt den kontekst de formidles i (Rankin et al., 2009). At kunne udlede mening på baggrund af sproget og konteksten ved en samtale kaldes *konversations inferens* (McDonald, 2012). For at undersøge forsøgspersoners evne til at opfange dette har man benyttet opgaver vedrørende forståelse af sarkasme.

”Sarkasme er en form for ironisk tale, hvori implicit kritik formidles gennem kontekstuelle og paralinguistiske tegn” (Rankin et al., 2009 s. 1). At forstå sarkasme er derfor en kompleks proces, som kræver viden om situationen og intentionerne hos de implicerede personer. Det kræver derfor også mentaliseringsprocesser.

Sarkasme kan forstås ud fra kontekstuelle tegn, men også på baggrund af andre træk, som omfatter at variere eller udflade intensiteten af ansigtsudtryk, opspændte, rullende øje, hurtige øjenblink, øgede grimasser og ”fjogede” grin, som skal hjælpe lytteren til at forstå at udtalelsens mening er ironisk (Rankin et al., 2009). For at teste sarkasmeforståelse har man benyttet TASIT opgaven.

TASIT (del 2): The Awareness of Social Inference Test (Minimal)

Denne opgave vurderer patientens evne til at tolke naturalistiske sociale interaktioner. I disse interaktioner benytter skuespillere oprigtighed, sarkasme eller paradoksalt sarkasme i deres kommunikation (McDonald, 2003). Patienterne forevises videosekvenser, hvori professionelle skuespillere interagerer, og patienterne bliver efterfølgende stillet ja/nej spørgsmål vedrørende karakterernes handlinger, tanker, udsagn og følelser (McDonald, 2003).

I de oprigtige og simple sarkastiske scener er manuskriptet neutralt, og patienterne må derfor observere emotionelle udtryk og paralinguistiske tegn, heriblandt ansigtsudtryk, prosodi samt hånd- og hovedgestikulation for at afgøre talerens mening med sine udtalelser (Rankin et al., 2009; McDonald, 2012). Ved de oprigtige scener stemmer skuespillerens non-verbale tegn overens med det verbale indhold, dvs. der er ingen ironi, og det verbale indhold viser personens intendede mening. Ved de simple sarkastiske scener benytter skuespilleren overdrevet vokal, ansigts- og kropssprog, som indikerer sarkasme, og viser derved, at deres intendede mening er ironisk og afviger fra det verbale indhold i deres ytringer (Rankin et al., 2009). F.eks. kunne en skuespiller udtale *"jo, du har gjort et fantastisk stykke arbejde"* samtidigt med, at han/hun ruller med øjnene. Kun ved at integrere alle aspekter af konteksten kan forsøgspersonen forstå videoklipet korrekt. Ved de paradoksale sarkastiske klip giver sekvensen bogstavelig talt ingen mening - *"Har du husket dit pas og din billet, "Nej, jeg rev det i stykker og smed det væk"* - medmindre man antager, at en af personerne er sarkastiske (McDonald 2012).

TASIT (del 3): The Awareness of social inferences test "enriched"

Denne opgave adskiller sig fra den ovenstående "minimale" ved, at der gives kontekstuelle "ledetråde" i form af en prolog eller dialog, som afslører talerens sande mening ud over de paralinguistiske træk. Disse scener er altså beriget med mere information (McDonald, 2012; Kosmidis et al., 2008). Ved denne opgave undersøges evnen til at benytte kontekstuel viden til at forstå et scenarie, hvor en falsk bemærkning skal forstås sarkastisk eller som løgn.

TASIT anvendt ved bvFTD

BvFTD patienter udviser svækkede evner for at forstå sarkasme ved TASIT "minimal" opgaven i forhold til raske kontrolpersoner (Kipps et al., 2009; Kosmidis et al., 2008), men præsterer inden for normalniveauet, når de vurderer oprigtige scener. Kipps og kolleger fandt også nedsatte præstationer i forhold til AD patienter (Kipps et al., 2009). Ved en forkortet udgave af denne opgave (kun oprigtige og simple sarkastiske videoklip) har Rankin og kolleger ikke fundet gruppeforskelle mellem raske kontrolpersoner, bvFTD og AD patienter (Rankin et al., 2009).

Der er således fundet inkonsistente resultater ved denne opgave og bvFTD patienters præstationer. Forskellene i undersøgelsesfundene mellem de to studier skyldes muligvis at Kipps og kolleger også inkluderede paradoksal sarkasme, og lavede en samlet global score for sarkasme genkendelse.

Det vides altså endnu ikke, om denne opgave er særligt egnet ved tidlig udredning og differentialdiagnose.

Kosmidis og kolleger fandt, at bvFTD patienter kun præsterede dårligere end raske kontrolpersoner, når de var afhængige af paralinguistiske træk som indikation for sarkasme eller løgne. De præsterede ikke dårligere ved paradoksale eller sarkastiske bemærkninger, når de fik yderligere information (enriched) (Kosmidis et al., 2008). Når patienterne fik yderligere verbal information i form af en prolog eller paradoksal information, så var de i stand til at benytte dette og tolke situationen korrekt. Uden denne information var de ikke i stand til at benytte paralinguistiske træk på en effektiv måde.

At bvFTD patienterne ikke udviser vanskeligheder ved at tolke de oprigtige scener i begge dele af TASIT opgaven tyder på, at der ikke er generelle forståelsesproblemer i forhold til at følge med i videosekvenserne, men at præstationerne afspejler vanskeligheder ved at forstå sarkasme eller opfange paralinguistiske træk. Dette indikerer, at det kan være relevant at undersøge denne evne hos disse patienter i forbindelse med udredning.

5.2.3 Sammenfatning

De rapporterede fund vedrørende første- og anden-ordens ToM har været inkonsistente. Nogle fund tyder på, at nedsatte præstationer skyldes de kognitive krav, som opgaven stiller, og hvis disse krav minimeres så kan bvFTD patienternes præstationer være nær loftseffekt. Dette betyder at de ikke er velegnede til udredning af bvFTD. Ved TASIT opgaven er der indikation for, at bvFTD patienterne har nedsatte præstationer ved de sarkastiske dele af opgaven, men der mangler stadig flere undersøgelser for at afgøre om denne opgave kan være nyttig at inddrage ved udredning.

Der er dog fundet mere tydeligt nedsatte præstationer på andre mentaliseringsopgaver hos bvFTD patienter, og der er også fundet signifikante forskelle på præstationerne i forhold til AD patienter. Der er fundet en mere tydelig præstationspåvirkning på opgaver, der inkluderer emotioner, som Faux Pas testen (at kunne fornemme nogens forlegenhed), og Reading the mind in the eyes testen (mentale og emotionelle tilstande skal udledes på baggrund af øjenregionen). Det er derfor nærliggende at kigge nærmere på opgaver vedrørende emotionelle processer i forhold til bvFTD

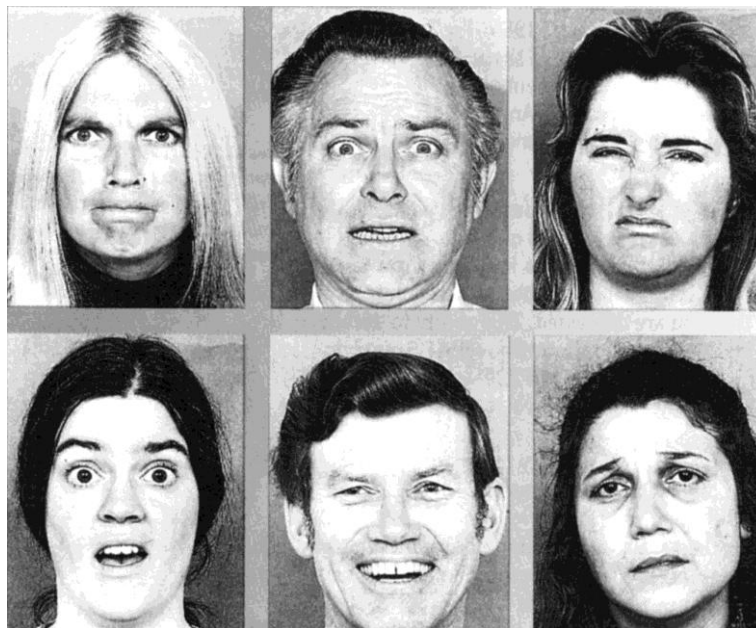
5.2.4 Emotionsprocessering

Emotionsprocessering vedrører her evnen til at identificere andres emotioner på baggrund af ansigtsudtryk eller vokale udtryk. Vanskeligheder ved emotionsperception er blevet forbundet med ventromediale og orbitofrontale regioner (McDonald, 2012).

Vanskeligheder ved emotionsprocessering er også blevet foreslået som en af grundene til patienternes vanskeligheder i sociale sammenhænge, da patienterne måske fejlfortolker emotionelle cues, som ellers kan hjælpe med at guide social adfærd (Rosen et al., 2004). Patienterne kan derved fejlfortolke information, som er relevant for social interaktion, og patientens handlinger vil derfor ske på et forkert grundlag (Shany-Ur & Rankin, 2011). Det er derfor relevant at se på, hvordan man klinisk kan undersøge emotionsgenkendelse ved bvFTD.

Vanskeligheder ved emotionsgenkendelse i ansigtsudtryk i forbindelse med socialkognitive studier, er ofte påvist ved hjælp af ansigter fra Ekmans sæt af billeder (Ekman & Friesen, 1976). Denne type opgave drejer sig oftest om at vurdere forsøgspersonens evne til at genkende seks basale emotioner: overraskelse, glæde, vrede, frygt, afsky og sorg. Stimuli er oftest sort/hvide billeder (Figur 5.3). Emotionerne kan også være ”morfede” sammen i forskellig grad hos den samme person, se evt. (Sprengelmeyer et al., 1996).

Figur 5.3



Eksempler på billeder af de seks basale emotioner. Øverst fra venstre: vrede, frygt, afsky, overraskelse, glæde og sorg.

5.2.5 Emotionsgenkendelse ved bvFTD

Det er fundet, at bvFTD patienter på forskellige varianter af emotionsgenkendelsesopgaver, hvor stimuli er statiske billeder, klarer sig dårligere end raske kontrolpersoner på alle emotioner (Snowden et al., 2008; Lavenu et al., 1999; Diehl-Schmid et al., 2007; Lough et al., 2006), men også dårligere end AD patienter (Lavenu et al., 1999; Kipps, Mioshi & Hodges, 2009).

I nogle studier har bvFTD patienter klaret sig dårligere på negative emotioner end raske kontrolpersoner og AD patienter (Duque & Black, 2005; Kipps, Mioshi & Hodges, 2009). Keane og kolleger har også fundet, at evnen til at genkende glæde, sorg og vrede – men ikke frygt eller afsky – var signifikant svækket hos bvFTD patienter i forhold til raske kontrolpersoner (Keane et al., 2002). Atter andre har fundet, at bvFTD patienter var dårligere end kontrolpersoner til at identificere vrede, afsky og overraskelse (Snowden et al., 2008). Snowden og kolleger viste også, at bvFTD patienter har ringere præstationer for genkendelse af sorg, frygt og afsky, når stimuli kun er øjenregionen (Ibid.).

Rosen og kolleger (Rosen et al., 2004). har fundet, at bvFTD patienter var svækket i forhold til raske kontrolpersoner på the Florida Affect Battery (Bowers, Blonder & Heilman, 1992). Dette batteri består af flere forskellige typer af opgaver, som indeholder fotografier af ansigter, som udviser enten glæde, sorg, vrede, frygt eller neutral. Patienterne klarede en opgave vedrørende identitetsdiskrimination, men var svækkede på alle emotionsdeltestene. Forfatterne konkluderer derfor, at vanskelighederne ved emotionsopgaverne ikke kan tilskrives visuelle vanskeligheder (Rosen et al., 2004).

De ovenstående fund tyder på, at den manglende evne til at genkende emotioner ud fra ansigtsudtryk ved bvFTD skyldes en nedsat evne til ”læse” emotioner snarere end en manglende evne til at genkende ansigtstræk, da evnen til at genkende ikke-emotionelle træk ser ud til at være relativt velbevaret i flere studier. Duque og Black påpeger, at dette også stemmer overens med mønstret af patologiske ændringer ved bvFTD. BvFTD skåner gyrus fusiformis i temporo-occipital cortex, en region som reagerer specifikt på ansigter, og eksempelvis er skadet hos patienter med prosopagnosi, hvor patienterne har vanskeligt ved at genkende ansigter. I modsætning til dette er der ved bvFTD ofte atrofi i limbiske og orbitofrontale områder, hvilket er områder kendt for at spille en rolle ved flere aspekter af emotionsregulering (Fernandez-Duque & Black, 2005).

Snowden og kolleger undersøgte i en anden opgave bvFTD patienters forståelse for emotionelle termer og situationer. Her præsterede patienterne dårligere på alle emotioner i forhold til kontrolgruppen (Snowden et al., 2008). Dette viser altså, at emotionsgenkendelsesvanskelighederne er mere omfattende end blot visuel genkendelse.

Emotionsgenkendelse er også undersøgt ved hjælp af kun den auditive modalitet. Genkendelse ved hjælp af lyd er undersøgt i en opgave, hvor patienterne skulle matche lyde med de seks basale emotioner - eksempelvis latter med glæde, og skrig med frygt. BvFTD patienter klarede sig signifikant dårligere end raske kontrolpersoner, særligt på glæde, overraskelse, vrede og sorg (Keane, Calder, Hodges, & Young, 2002). Snowden og kolleger har også fundet, at bvFTD patienter klarede sig dårligere end kontrolgrupper på overraskelse, afsky, frygt og vrede (Snowden et al., 2008).

Dynamiske stimuli

Ovenstående emotionsgenkendelsesopgaver benytter næsten alle statiske stimuli, og mange af disse tests beskyldes ofte for at være langt fra den ”virkelige verden”, hvor sociale interaktioner er dynamiske. Emotion Evaluation deltesten af TASIT opgaven menes at være en mere økologisk valid måde, hvorved man kan vurdere patienternes evne til korrekt at identificere emotioner, da denne inkluderer dynamiske og multimodale stimuli (McDonald, Flanagan, Rollins, & Kinch, 2003). Patienterne får fremvist korte videoklip, hvor skuespillere udfører semantisk neutrale scener, hvori de portrætterer én ud af de seks basale emotioner eller blot er neutrale (Figur 5.4). Patienternes opgave er at identificere den dominerende følelse i videoklippet (ibid.).

Figur 5.4



Scener fra The Awareness of Social Inference Test (TASIT) (McDonald et al., 2003). I begge scener får patienterne besked på at holde øje med personen til højre i billedet. Scenen til venstre illustrerer vrede og scenen til højre illustrerer overraskelse.

BvFTD patienter kan udvise nedsatte evner for at genkende emotioner på denne opgave overfor raske kontrolpersoner (Kipps et al. 2009; Rankin et al., 2009), særligt i forhold til negative emotioner (Kipps et al., 2009). Patienterne klarede sig dog kun dårligere end AD gruppen på de positive emotioner (Kipps et al., 2009).

5.2.6 Sammenfatning

Samlet set er der på tværs af studier fundet vanskeligheder ved emotionsgenkendelse hos bvFTD patienter i forhold til raske kontrolpersoner, men også i forhold til AD patienter. Dette understøtter, at nedsat emotionsgenkendelse er et fremtrædende træk ved bvFTD. Dette er endvidere påvist på tværs af testmodaliteter (visuel/auditiv), hvilket understøtter, at vanskelighederne ikke kun drejer sig om at genkende ansigtsudtryk, men reflekter en multimodal svækkelse af emotionsgenkendelse.

BvFTD patienter har ligeledes vist sig signifikant svækket i forhold til raske kontrolpersoner i deres evne til at tilskrive emotionelle termer til situationer. Dette antyder, at disse vanskeligheder strækker sig videre end blot tolkning af sensorisk information, men også omfatter konceptuelle aspekter af emotioner - f.eks. at vide hvordan man burde føle i forhold til de givne omstændigheder (Snowden et al., 2008). Vanskeligheder ved emotionsgenkendelse er samlet set fundet for alle emotioner. Der er en tendens til at patienterne får flere fejl på de negative billeder, men dette synes at være uspecifikt for bvFTD patienter, da de negative emotioner generelt er sværere at identificere, også for raske kontrolpersoner (Kessels et al., 2007; Fernandez-Duque & Black, 2005). Disse

vanskeligheder synes ikke at være direkte forbundet til eksekutive funktioner, men kan ses som et udtryk for beskadigede emotionelle processer, da flere undersøgelser ikke har fundet korrelationer mellem emotionsgenkendelsesopgaverne og eksekutive præstationer.

5.2.7 Social viden og moral

Social adfærd sker ikke kun på baggrund af social perception, som eksempelvis korrekt emotionsgenkendelse, men også i overensstemmelse med sociale regler. Derfor rejser der sig også et spørgsmål, om patienterne har forståelse for sociale regler, da tab af sociale færdigheder måske er pga. af tab af *viden* om disse regler eller normer. Hvis et sådant tab af viden kan påvises i en testsituation, kan opgaver vedrørende disse aspekter af social kognition muligvis være relevante at inddrage. Igen vil disse opgaver også være afhængige af flere socialkognitive processer som eksempelvis mentalisering og emotionsprocessering.

5.2.8 Social viden og moral ved bvFTD

Sociale situationer

Forståelse af sociale situationer er vurderet af Eslinger og kolleger (Eslinger et al., 2007; Eslinger, Moore, Anderson, & Grossman, 2011) med the Cartoon Prediction Task, som vurderer evnen til at vælge det mest sandsynlige udfald af et socialt dilemma, eksempelvis:

En mand klynger sig til taget af et hus, mens en dreng ser på. Det ser ud til at manden er bange og beder om hjælp.

Patienten forelægges 3 svarmuligheder. *Den korrekte tegning viser, at drengen sammen med en kvinde henter en stige. De forkerte svarmuligheder viser henholdsvis manden forsøge at klatre på taget, og kvinden og drengen der griner.*

Dette kræver en opfattelse af figurernes mentale tilstand i den specifikke sociale situation, og en løsning af det sociale dilemma. BvFTD patienter præsterede signifikant dårligere end raske kontrolpersoner. Eslinger og kolleger fandt, at de svækkede sociale vurderinger var associeret med vanskeligheder ved ToM opgaver (første- og anden ordens vignetter) og kognitiv fleksibilitet (Eslinger et al., 2007). Det skal dog nævnes, at patienterne i dette studie i gennemsnit havde en MMSE score på 22/30. Dette antyder, at korrelationer mellem eksekutive funktioner og ToM synes

at være til stede i undersøgelsesgrupper, som inkluderer patienter i et mere fremskredent stadie af sygdommen, hvor atrofien muligvis har spredt sig til dorsolateral frontal korteks.

Sociale normer

Lough og kolleger har undersøgt bvFTD patienters forståelse for sociale normer ved at benytte The Social Situation Task (Bentall, Kaney, & Dewey, 1991), som indeholder historier med regelovertredelser. Patienterne får til opgave at vurdere adfærden i forhold til, hvordan de fleste mennesker ville vurdere den, hvis de var vidne til den. Denne opgave menes at stille nogenlunde samme socialkognitive krav som faux pas opgaven (Lough et al., 2006).

Lough og kolleger fandt, at selvom semantisk viden vedrørende sociale situationer var intakt, så var evnen til at vurdere overtrædelse af disse normer nedsat i forhold til raske kontrolpersoner. De fandt ydermere, at evnen til at identificere disse socialt upassende situationer var relateret til eksekutive funktioner, målt med Hayling opgaven (Lough et al., 2006).

Lough og kolleger undersøgte også bvFTD patienters forståelse for sociale normer med the Moral-Conventional distinctions task (MvC). Denne vedrører distinktionen af to forskellige regeltyper og bruges til at vurdere moralsk og social ræsonnement (Blair & Cipolotti, 2000). Opgaven indeholder moralske regelovertredelser som for eksempel *"Et barn løber op til et andet barn og slår det i ansigtet"* og konventionsbrud (f.eks mindre social uorden) *"Et barn rejser sig midt i en undervisningstime og går ud af lokalet, uden at spørge om lov"* (Lough et al., 2006). Patienterne skal vurdere alvorligheden af disse regelovertredelser. Moralske regelbrud vurderes typisk som mere alvorlige end konventionelle regelbrud. Denne opgave menes ikke at være afhængig af ToM, men kan i en vis grad være afhængig af passende emotionel respons over for "ofret".

Lough og kolleger fandt, at patienter med bvFTD var signifikant forskellige fra raske kontrolpersoner ved vurdering af regelbrud og alvorligheden af disse. Kontrolpersonerne kunne adskille moralske og konventionelle overtrædelser og vurdere dem ifølge denne adskillelse. BvFTD patienter anså selv mindre regelovertredelser for at være lige så alvorlige som store (moralske). Eksempelvis kunne de mene, at det at tale i en undervisningstime var lige så alvorligt som at ødelægge skolens ejendom. Denne infleksibilitet havde i dette studie en sammenhæng med eksekutive funktioner, målt med Hayling og Brixton opgaven (Lough et al, 2006).

Resultaterne viser altså, at selvom viden vedrørende sociale regler var intakt ved bvFTD, så var evnen til at opfatte overtrædelser af disse regler, dårligere end hos kontrolpersoner. Lough og

kolleger konkluderer på baggrund af de ovenstående opgaver, at patienternes moralske ræsonnement er påvirket, men deres basale kendskab til regler er ikke (Lough et al., 2006).

Vurdering af moralske dilemmaer

BvFTD patienters "moral" eller evne til at følge etiske og accepterede regler har Mendez og kolleger undersøgt ved hjælp af the Moral Behavior Inventory (MBI) (Mendez, Anderson, & Shapira, 2005). Opgaven består af 24 udsagn som eksempelvis *"Sælger en defekt bil til en anden person"*. Alle udsagn skal patienterne vurdere ud fra om de synes handlingerne er rigtige eller forkerte. I studiet inkluderede de også to moralske dilemmaer i form af korte vignetter (se nedenfor). Ved disse moralske dilemmaer skal personen vælge mellem handlinger som inkluderer moralske overvejelser.

Det første eksempel (Togvogn dilemma), er et eksempel på det som Grene og kolleger (Greene, Nystrom, Engell, Darley, & Cohen, 2004) kalder en *upersonlig* moralsk vurdering.

Togvogn

Du sidder ved rattet i en togvogn, der er løbet løbsk. Vognen er hastigt på vej mod et sted, hvor sporene deler sig i to. På sporet, der går mod venstre, står der en gruppe på fem sporarbejdere. På sporet, der går mod højre, står der én sporarbejder.

Hvis du ikke handler, vil vognen fortsætte mod venstre, og det vil medføre, at fem sporarbejdere dør. Den eneste måde at undgå at disse fem mænd dør, er ved at trykke på instrumentbrættet, således at vognen drejer mod højre. Derved vil én mand dø.

Vil det være i orden, at du trykker på instrumentbrættet for at undgå, at fem arbejdsmænd dør?

Det næste eksempel (Gangbro dilemma) er et eksempel på det Green og kolleger kalder en *personlig* moralsk vurdering (Greene et al., 2004).

Gangbro

En togvogn er løbet løbsk ud af sporet imod fem sporarbejdere, som vil blive dræbt, hvis vognen fortsætter i sin nuværende retning. Du står på en gangbro over skinnerne, imellem vognen som kommer nærmere og de fem sporarbejdere. Ved siden af dig på denne gangbro står en fremmed mand, som tilfældigvis er meget høj og stor.

Den eneste måde, hvorpå disse fem sporarbejdere kan reddes, er ved at skubbe den fremmede mand ned fra broen og ud på skinnerne nedenunder, hvor hans store krop vil stoppe vognen. Den fremmede mand vil dø, hvis du gør det, men de fem sporarbejdere vil blive reddet.

Vil det være i orden, at du skubber den fremmede ned på skinnerne for at redde de fem sporarbejdere?

Ovenstående Gangbro eksempel betegnes som en *personlig* moralsk vurdering, da forsøgspersonen skal gøre noget aktivt, som de fleste mennesker umiddelbart ikke ville gøre. Dette betegnes som utilitaristiske handlinger, da man ved at handle som man normalt ikke ville gøre, opnår et større gode for flere mennesker.

Der blev ikke fundet signifikante forskelle mellem bvFTD gruppen, AD gruppen og raske kontrolpersoner på the Moral Behavior Inventory, hvor man skulle vurdere forskellige handlinger, hvilket illustrerer patienternes intakte forståelse for rigtigt og forkert (Mendez & Shapira, 2009; Mendez et al., 2005). Men på Togvogn dilemmaet synes størstedelen af alle deltagerne, at det var okay at trykke på instrumentbrættet, hvorved én mand ville dø i stedet for fem (Mendez et al., 2005). På Gangbro dilemmaet mente derimod 57,7 % af bvFTD patienterne, at det var okay at skubbe den store mand ned på skinnerne. Modsat dette ville kun ca. 20 % af henholdsvis AD patienterne og kontrolpersonerne skubbe den store mand i døden. Mendez og Shapiro har undersøgt dette yderligere med flere moralske dilemmaer i et studie med bvFTD patienter, AD patienter og raske kontrolpersoner. De fandt igen, at alle grupperne havde bevaret viden om moralsk adfærd og evnen til at træffe upersonlige moralske beslutninger. Men 12/21 bvFTD patienter sagde ja til Gangbro dilemmaet, mens kun 4/21 AD patienter og 2/19 raske kontrolpersoner sagde ja til at skubbe den store mand ud fra broen (Mendez & Shapira, 2009). Disse resultater er altså i overensstemmelse med de tidligere fund.

5.2.9 Sammenfatning

Ifølge forskerne (Mendez & Shapira, 2009; Mendez et al., 2005) viser ovenstående undersøgelsesfund, at patienterne har intakt viden om sociale regler og normer, og kan ræsonnere i forhold til rigtigt og forkert. Men de synes at have nedsat emotionel identificering med andre, og løste de moralske dilemmaer på en *upersonlig* måde. Ydermere var der indikation for, at nogle af ovenstående opgaver korrelerede med eksekutive funktioner. Dette leder frem til næste afsnit, hvor jeg vil se på, hvorledes eksekutive vanskeligheder menes at influere på de socialkognitive undersøgelsesfund ved bvFTD.

5.3 I hvilken udstrækning er de forskellige undersøgelsesfund påvirket af eksekutive processer?

Er alle disse påviste vanskeligheder udtryk for svækkede socialkognitive mekanismer ved bvFTD, eller er det ”blot” tegn på en generel kognitiv påvirkning? Apperly, Samson og Humphreys påpeger, at det er relevant at forsøge at adskille aspekter af domæne-generelle processer, som måske kompromitterer præstationer på ToM opgaver (eks. sprog eller eksekutive funktioner), fra deres bidrag til at understøtte ToM ræsonnement i det hele taget (Apperly, Samson, & Humphreys, 2005). Da bvFTD patienter i varierende grad kan have eksekutive vanskeligheder, er det nødvendigt at se på, hvorledes disse påvirker præstationer på socialkognitive opgaver.

5.3.1 Eksekutive funktioner og ToM

I et studie hvor Snowden og kolleger (2003) sammenlignede bvFTD patienter og raske kontrolpersoner ved flere ToM opgaver, fandt de, at bvFTD patienterne havde nedsatte præstationer på alle opgaverne, uanset om test forlægger krævede, at patienten tilskrev mentale eller fysiske tilstande til ToM opgaverne. I deres studie havde bvFTD patienterne i gennemsnit en MMSE score på 22/30, og generelt dårligere præstationer kunne ses hos de patienter, som havde omfattende frontallapsatrofi. Dette tyder på, at en generel eksekutiv påvirkning influerer på resultaterne. Derfor er specifikke socialkognitive vanskeligheder hos bvFTD patienter, ved ToM opgaver, nemmere at påvise tidligt i forløbet, når skaderne er relativt indskrænket til orbitofrontale regioner (Snowden et al., 2003). Hvis man inddrager ToM opgaver i den kliniske praksis overfor patienter, som er på et fremskredent dementielt stadie, kan nedsatte præstationer altså ikke nødvendigvis tilskrives nedsatte ToM evner.

I Gregory og kollegers studie (2002) var der kun signifikant korrelation mellem bvFTD patienters præstationer på faux pas opgaven og antallet af perseverationer på WCST. Ingen andre mål for eksekutive funktioner korrelerede med ToM (Gregory et al., 2002). I det ovennævnte studie af Lough og kolleger vurderede de eksekutive funktioner ved hjælp af Hayling og Brixton opgaven sammen med fortolkning af tegneserier og historier, som kræver ToM. Disse opgaver indeholdte også stimuli, som skulle fortolkes uden reference til mentale tilstande (non-ToM). De fandt, at når der var kontrolleret for eksekutiv indflydelse, så var bvFTD patienterne uforholdsmæssigt svækket på ToM tegneserien i forhold til non-ToM delen. Dette tyder altså på, at eksekutive funktioner er

understøttende for ToM, men ikke forklarer alle aspekter af ToM ved bvFTD patienter (Lough et al., 2006).

5.3.2 Eksekutive funktioner og emotionsgenkendelse

I Snowden og kollegers studie vedrørende genkendelse af emotioner var der en korrelation mellem præstationer på emotionelle opgaver og standard eksekutive tests. Dette tyder igen på, at generel eksekutiv svækkelse kan påvirke præstationerne. Der blev dog fundet omfattende svækkelse for emotionsgenkendelse, selv når de eksekutive krav ved opgaven var reduceret. Snowden og kolleger konkluderer, at dette er evidens for, at vanskeligheder ved emotionsgenkendelse er primære ved bvFTD (Snowden et al., 2008). I Fernandez-Duque og Blacks studie vedrørende emotionsgenkendelse påpeger de ligeledes, at der ikke er belæg for, at bvFTD patienters dårlige præstationer ved emotionsgenkendelse er sekundær til en generel kognitiv svækkelse. De havde i deres studie en kontrolgruppe af AD patienter med samme kognitive påvirkningsgrad, men disse præsterede bedre end bvFTD gruppen og nåede ofte normalniveauet. De understøttede også deres argument med, at bvFTD gruppen var i stand til at bearbejde ikke-emotionelle aspekter af ansigter (Fernandez-Duque & Black, 2005).

5.3.3 Opsummering

Samlet set konkluderes det, at korrelationer mellem eksekutive funktioner og socialkognitive processer synes at være til stede i undersøgelsesgrupper, som inkluderer patienter i et mere fremskredent stadie af sygdommen, hvor atrofi muligvis har spredt sig til dorsolateral frontal cortex. Hvis man derimod tester patienter på et relativt tidligt stadie, er der indikation for, at man kan måle socialkognitive vanskeligheder uafhængigt af andre kognitive processer, hvilket gør socialkognitive tests relevante at inddrage ved udredning.

5.4 Samlede socialkognitive undersøgelsesfund

Denne gennemgang af bvFTD patienters præstationer på socialkognitive opgaver har vist, at der ved *ToM* er nedsatte præstationer på opgaver vedrørende anden-ordens false belief. Dette synes dog at være på baggrund af enten fremskreden sygdom eller de kognitive krav, som opgaverne stiller, da opgaverne i andre tilfælde har vist sig at være for lette, hvilket kan ses på loftseffekten. Mere omfattende vanskeligheder er påvist med *Faux Pas* opgaven, og det tyder på, at dette ikke blot

skyldes mangel på forståelse af sociale regler, da denne viden forbliver intakt. *Reading the mind in the eyes* opgaven har også vist sig at være brugbar til at påvise vanskeligheder hos disse patienter. Ud over at vise at opgaver vedrørende mentalisering/ToM er svækket hos patienter med bvFTD, er der også påvist nedsatte præstationer ved andre aspekter af socialkognition såsom moralsk ræsonnement, mens patienternes basale kendskab til sociale regler ikke er svækket. *Emotionsgenkendelse* har i flere studier også vist tydeligt nedsatte præstationer, også inden for flere modaliteter. Sammenfattende kan det altså konkluderes, at adskillige områder af socialkognition er svækket ved bvFTD.

5.5 Skal vi inddrage socialkognitive opgaver ved udredning for bvFTD?

Ovenstående gennemgang af de tidligere undersøgelsesfund viser, at det er relevant at undersøge adskillige aspekter af socialkognition på samme måde, som man undersøger adskillige andre kognitive domæner, når man undersøger bvFTD patienter. Evnen til at forstå kompleks social information vil delvist afhænge af evner som arbejdshukommelse og eksekutive egenskaber, men der er også aspekter af social kognition, som synes at være unikke og adskilte fra eksempelvis eksekutive funktioner. Socialkognitive tests kan derfor vise sig at være et nyttigt redskab i forbindelse med *tidlig* udredning og diagnostik for bvFTD, især i de tilfælde hvor præstationer på standard neuropsykologiske tests er inden for normalniveauet. Man kan således med fordel inddrage socialkognitive præstationsmål i tråd med dem, man anvender ved andre neuropsykologiske tests, til at vurdere disse patienter. Dette kan være med til at øge objektiviteten og brugbarheden af neuropsykologiske vurderinger af bvFTD patienter og kan muligvis afhjælpe fejlagnostisering.

I forhold til differentialdiagnostik er det nødvendigt med viden om hvilke socialkognitive opgaver, der egner sig til at adskille forskellige patientgrupper. Ydermere er det vigtigt at vide hvilke opgaver, der rent faktisk synes at være anvendelige i den kliniske praksis. Derfor vil jeg i del 2 af dette speciale undersøge, om enkelte af de gennemgåede tests er brugbare ved adskillelse af bvFTD patienter og AD patienter i de tidlige stadier.

Del 2

Sammenligning af præstationer på socialkognitive opgaver hos FTD og AD patienter i de relativt tidlige stadier.

6. Introduktion til den empiriske undersøgelse

Som belyst i denne opgaves første del er diagnosticering af bvFTD vanskeligt i de tidlige stadier, og differentialdiagnostik i forhold til AD kan også være vanskeligt grundet overlappende symptomer, men også grundet overlappende præstationer på neuropsykologiske tests. Gennemgangen af forskningslitteraturen i del 1 viser, at bvFTD patienter kan præstere inden for normalniveauet på mange traditionelle neuropsykologiske tests. Det betyder, at vores nuværende metoder til undersøgelse af disse patienter ikke er tilstrækkelige. Det er derfor også foreslået, at socialkognitive mål med fordel kan inddrages i bvFTD diagnostik, og det er vist, at bvFTD patienter præsterer dårligere end AD patienter på adskillige socialkognitive opgaver. Disse argumenter danner grundlag for at undersøge, hvilke socialkognitive opgaver det kan være relevante at inddrage ved udredning og differentiell diagnostik ved bvFTD og AD i de relativt tidlige stadier af sygdommen.

Del 2 af denne opgave har derfor til formål at teste hypotesen om, at en bvFTD patientgruppe vil udvise signifikant nedsatte præstationer i forhold til en AD patientgruppe på specifikke socialkognitive tests. Grundet logistiske overvejelser er der ikke inkluderet en rask kontrolgruppe. Derfor vil det heller ikke være muligt at undersøge, hvorledes disse patienter adskiller sig fra raske personer. Men målet her er ikke at undersøge, om disse tests kan identificere om personer er raske eller ej. Det kliniske problem vil oftest være at identificere, *hvilken* sygdom der er tale om, og ikke *om* der er tale om sygdom. Dette studie har derfor til formål at fungere som et pilotstudie, hvori der afprøves forskellige metoder til at undersøge forskelle mellem de to patientgrupper, med særlig fokus på at finde opgaver som kan være brugbare i den daglige kliniske praksis.

6.1 Metode

Dette speciales empiriske del er baseret på resultater fra undersøgelser af patienter (n=21) tilknyttet Rigshospitalets Hukommelsesklinik. Alle undersøgelser er foretaget på Rigshospitalets Neuropsykologiske afdeling 6243. De neuropsykologiske undersøgelser blev foretaget i overensstemmelse med Etisk Komité's regler for validering af neuropsykologiske prøver.

Hukommelsesklinikken er aktuelt landets største klinik for udredning af demens, og indgår som en del af Nationalt Videnscenter for Demens. I Hukommelsesklinikken modtages et stort antal patienter med hukommelsesforstyrrelser og demenssygdomme, samt patienter med arvelige, sjældne eller uafklarede demenssygdomme. Alle inkluderede patienter har gennemgået klinikkens faste udredningsprogram, som inkluderer somatisk og neurologisk undersøgelse, elektrokardiogram, laboratorieprøver samt billeddannelsesundersøgelse.

6.1.1 Deltagere

Der indgår ikke samme antal kvinder og mænd i de to patientgrupper. I litteraturen er der dog ikke fundet indikation for, at køn har indflydelse på disse patienters testpræstationer, hvorfor dette ikke kommenteres yderligere.

bvFTD patienter

Fra januar 2012 til marts 2012 blev 11 patienter med relativt let bvFTD testet (7 mænd og 4 kvinder). Alle patienterne opfyldte kriterierne for bvFTD (McKhann et al., 2001), og var diagnosticeret i forbindelse med deres forløb på Hukommelsesklinikken. Diagnosen var enten understøttet af billeddannelsesresultater, neuropsykologi eller tydelig progression.

Inklusionskriterier for deltagelse i projektet var en MMSE score >24, da formålet var at undersøge patienter, som var i et relativt tidligt stadie af sygdommen.

AD patienter

Fra januar 2012 til marts 2012 blev 10 patienter med AD eller prodromal AD testet (9 mænd og 1 kvinde). Alle patienterne opfyldte DSM-IV kriterierne for AD eller prodromal AD (McKhann et al., 1984), og var diagnosticeret i forbindelse med deres forløb på Hukommelsesklinikken. Diagnosen var understøttet af enten billeddannelsesresultater eller spinalvæskemærker. Inklusion af både AD og prodromal AD patienter er baseret på et ønske om at inkludere patienter, som må formodes

endnu ikke at være dementielt påvirket i en sådan grad, at deres testpræstationer kan tilskrives en generel demens tilstand. Inklusionskriterierne var derfor en MMSE score >24, samt uddannelsesniveau og alder matchet med bvFTD gruppen.

6.1.2 Inkluderede tests

Alle deltagere gennemgik en neuropsykologisk undersøgelse med det, til formålet, sammensatte testbatteri. Undersøgelsen varede ca. 2,5 time. 19 undersøgelser blev foretaget af undertegnede, mens to undersøgelser, af logistiske årsager, blev foretaget af specialist i neuropsykologi Jette Stokholm. Én patient med bvFTD (FTD3) blev pilottestet af undertegnede forud for undersøgelserne.

Som globalkognitive mål er inkluderet MMSE og ACE opgaven, da disse er standard screeningsinstrumenter i Hukommelsesklinikken. Disse to opgaver siger dog også noget om patienternes generelle funktionsniveau.

De udvalgte *eksekutive* og *socialkognitive* tests er inkluderet, fordi de tidligere har vist sensitivitet over for mindre kognitive vanskeligheder i de tidlige stadier af bvFTD, eller fordi de *formodes* at være sensitive over for vanskeligheder ved bvFTD. Adskillige af disse inkluderede tests har allerede været præsenteret tidligere i opgaven, og gennemgås derfor kun kort i dette afsnit. I forbindelse med dette studie har jeg også oversat the Cambridge Behavioral Inventory revised (CBI-R) til dansk, da det også er relevant at undersøge dette skemas anvendelighed ved disse patienter. CBI-R er relevant fordi det er et adfærdsmæssigt vurderingsskema, som kan være med til at belyse omfanget af adfærdsmæssige forandringer hos patientgrupperne.

Globalkognitive mål

Mini mental status undersøgelse (MMSE)

Mini mental status undersøgelse (MMSE) (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975) er det hyppigst anvendte kognitive screeningsinstrument for demens (Feldman et al., 2008) og indgår som rutineundersøgelse ved demens udredning. Testen kan administreres på 10-15 min. MMSE indeholder en række korte, simple opgaver til belysning af otte forskellige kognitive funktioner: Orientering i tid og sted, episodisk hukommelse, koncentration, sprog, praksis, læsefærdighed, skrivefærdighed og visuel-rumlig konstruktion. Præstationerne scores og summeres i en råscore, hvor 30 er den fejlfrie præstation.

Addenbrooke's cognitive examination (ACE)

Addenbrooke's cognitive examination (ACE) er udviklet med henblik på screening for demens i det tidlige stadie. Testen består af en fuld MMSE, samt supplerende prøver til vurdering af: opmærksomhed, hukommelse, sprog, fluency, læsning og visuospatiale funktioner (Mathuranath et al., 2000). Der kan maksimalt opnås 100 point, hvoraf de 30 er fra MMSE. Testen kan administreres på 15-20 min.

Adfærdsmæssigt vurderingsskema

Cambridge Behavioral Inventory Revised CBI-R (dansk udgave)

Cambridge Behavioral Inventory Revised (CBI-R) (Wear et al., 2008) er et spørgeskema vedrørende adfærdsmæssige forandringer hos patienten. Skemaet udfyldes af plejer eller pårørende. Skemaet er til formålet oversat fra engelsk til dansk. Skemaet indeholder 45 items, grupperet i 10 forskellige underkategorier: Hukommelse og orientering, Færdigheder, Selvomsorg, Adfærd, Humør, Overbevisninger, Spisevaner, Søvn, Stereotypi og Handlemønstre samt Motivation (Bilag 3). CBI-R bruges til at vurdere hyppigheden af disse typer af adfærd på en skala fra 0-4 for hvert af de 45 items. 0 = aldrig, 1 = et par gange om måneden, 2 = Et par gange om ugen, 3 = Dagligt og 4 = Hele tiden. Der udregnes en score for hver underkategori og en samlet score for alle 45 items. En høj score er således indikation for tilstedeværelsen af adfærdsmæssige forandringer.

Eksekutive opgaver

Frontal Assessment Battery (FAB)

The Frontal Assessment Battery (Dubois, Slachevsky, Litvan, & Pillon, 2000) er et kort kognitivt og adfærdsmæssigt vurderingsinstrument. FAB er konstrueret med henblik på at undersøge tilstedeværelsen og sværhedsgraden af et dyseksekutivt syndrom, med påvirkning af henholdsvis kognitive og motoriske funktioner. FAB indeholder seks delprøver: *Begrebsdannelse* (lighedsprøve), *Mental fleksibilitet* (fluency med S-ord), *Motorisk programmering* (sekvens med tre håndpositioner: knytnæve-håndkant-flad hånd), *Sensitivitet over for interferens* (konflikt instruktioner - bankeprøve), *Inhibitorisk kontrol* (Go-No Go opgave), *Miljøbetinget autonomi* (griberefleks i forhold til kontekst). I hver delprøve kan opnås fra 0-3 point med en maksimal samlet score på 18 point.

Hayling opgaven

Hayling opgaven (Burgess & Shallice, 1996) måler inhibitorisk kontrol. Den består af to dele, som hver indeholder 15 sætninger, hvori det sidste ord mangler. Ved hver del læser undersøgeren sætningerne højt, og patienten skal ved hjælp af ét ord færdiggøre sætningen så hurtigt som muligt. Ved del 1 skal patienten give ét ord, så sætningen bliver meningsfuld, og i del 2 skal patienten give ét ord, der gør sætningen meningsløs. På denne måde skal patienten ”bremse” den automatiske respons, som giver mening til sætningen, og finde på et alternativt svar. Ved sætningen ”London er en meget travl X” ville et meningsfuldt svar eksempelvis være BY og et meningsløst svar ville være BANAN. Responstider noteres i hele sekunder. For del 1 er råscoren de summerede responstider. Ved del 2 noteres responstiden ligeledes for hvert svar, og disse summeres. Denne råscore kan omregnes til en skaleret score. Ved del 2 scores patientens svar ydermere efter tre kategorier; 1. Ordet er fuldstændig uforbundet til sætningen. 2. Ordet er en smule forbundet til sætningen, men er ikke en direkte sætningsafslutning (fejltipe B), og 3. Patientens fuldfører sætningen på en fuldstændig plausibel måde (fejltipe A). De samlede resultater konverteres til en skaleret score.

Brixton Spatial Anticipation Task

Brixton opgaven vedrører regelindlæring (Burgess & Shallice, 1996). I denne opgave forevises patienten 55 sider med 10 påtrykte og nummererede cirkler i to rækker, hvoraf én cirkel er udfyldt med sort. Den sorte cirkels position skifter, i de fleste tilfælde fra side til side efter simple regler, og patienten skal forudsige, hvilken position den sorte cirkel vil være på næste gang. Som mål benyttes totale antal fejl på opgaven (Maks. 55).

Social kognitive opgaver

Mentalisering

Reading the mind in the eyes test (RME)

The “Reading the mind in the eyes” test reviderede version (Baron-Cohen et al., 2001) består af 36 fotografier af øjenregionen af forskellige ansigter. På hver side er der et billede samt fire ord (se evt. side 41). Patientens skal for hvert sæt af øjne vælge, hvilket af de fire ord præsenteret på siden der bedst beskriver, hvad personen på billedet tænker eller føler. Der kan således maksimalt scores 36 point. Hvis patienten er i tvivl om nogle af ordenes betydning, findes en forklarende ordliste.

The Awareness of Social Inference Test “minimal” (TASIT)(del 2)

Testen undersøger patientens evne til at skelne mellem oprigtig og sarkastisk kommunikation i korte videosekvenser (McDonald et al., 2003). Patienten skal tillægge den korrekte mentale tilstand til skuespillerne i videosekvenserne, men skal her tage udgangspunkt i den sociale situation som udspilles. Patienten har således mere information til rådighed som basis for sin vurdering, end i det statiske stimulusmateriale, som benyttes i Reading the mind in the eyes opgaven.

The Awareness of Social Inference Test ”Minimal” (TASIT del 2) består af 15 videoklip (15-60 sek.). Disse indeholder oprigtige (OPR) interaktioner og sarkastiske interaktioner inddelt i simpel sarkasme (SSR) og paradoksal sarkasme (PSSR), portrætteret af skuespillere. Dialogen er neutral, og patienten skal være opmærksom på skuespillernes generelle adfærd, tone, ansigtsudtryk og gestikulation. I de oprigtige scener ”mener” skuespillerne, hvad de siger. I de simple sarkastiske scener ”mener” en af skuespillerne det modsatte af, hvad der siges, og er således sarkastisk i sit nonverbale udtryk. Ved paradoksal sarkasme giver dialogen ikke mening, medmindre det forstås, at den ene skuespiller er sarkastisk. Efter hvert klip skal patienten besvare fire spørgsmål, som er relateret til hvad skuespilleren gør, føler, siger eller tænker. Der summeres en total score for hver interaktion OPR, SSR og PSSR (Maks. 20), og der summeres en samlet score (Maks. 60). I denne udgave af TASIT opgaven er dialogen oversat til dansk, og videosekvenserne er indspillet med danske skuespillere. Dette store stykke arbejde er foranlediget af psykolog Vibeke Bliksted.

Emotionsgenkendelse

TASIT del 1: The emotion evaluation task (EET).

Denne opgave undersøger patientens evne til at identificere basale emotioner. Patienten forevises 28 korte videoscener (15-60 sek.) med skuespillere, som interagerer i hverdagssituationer. I denne udgave taler skuespillerne engelsk. For ikke at skabe bias i forhold til patienter med varierende sprogkundskaber, forevises disse scener derfor uden lyd, og patienten har således kun visuel information til rådighed. Hvis der er mere end én person i scenen, instrueres patienten i, hvilken person de skal lægge særligt mærke til. Patienten forevises et svarkort med seks basale emotioner: sorg, vrede, glæde, afsky, overraskelse og frygt. Ydermere indeholder svarkortet også svarmuligheden ”neutral”. Efter hver scene skal patienten udpege den følelse på svarkortet, der efter deres mening bedst beskriver den følelse, personen i den bestemte scene udviser. Testen indeholder fire eksempler på hver emotion. Der summeres en score for positive emotioner: Glæde,

overraskelse, neutral (Maks. 12). Der summeres en score for negative emotioner: sorg, vrede, frygt og afsky (Maks. 16). Til sidst summeres positive og negative emotioner (Maks. 28).

Følelsessekskanten

Følelsessekskanten er en variant af FEEST opgaven (Sprengelmeyer et al., 1996). Der er her anvendt en version, som er udarbejdet af neuropsykolog Anders Gade. Denne består af 30 sort-hvide fotografier med ”morfede” emotionelle ansigtsudtryk, som alle forevises én gang. Disse fotografier viser alle den samme person, som udviser seks emotioner i varierende grad (Ibid.). Patienten fremvises ét kort med seks emotionsnavne: Glæde, overraskelse, frygt, sorg, afsky og vrede. Hver af de seks emotioner er repræsenteret på fire billeder, hvori der er iblandet henholdsvis 10% og 30% af de andre emotioner. Eksempelvis kan et billede indeholde 70% overraskelse og 30% glæde. De 30 billeder præsenteres ét ad gangen i tilfældig rækkefølge. Patienten skal identificere hvilken emotion, der udvises på billedet. Der er også inkluderet seks ”neutrale” billeder, hvor emotionerne er blandet 50/50, som ikke medregnes ved scoringen (neutral), hvorved maksimum score bliver 24.

Social viden

Moral Behavior Inventory

Deltagerne fik forevist en dansk udgave af The Moral Behavior Inventory (MBI) (Mendez et al., 2005). Denne består af 23 items. Disse 23 items er moralske handlinger, som patienten skal vurdere ud fra termene rigtig eller forkert (Bilag 4). Handlingerne læses højt for patienten, samtidigt med at de forevises på skrift. Patienten skal efterfølgende svare på, ud fra deres egen vurdering, om handlingen var: 1. *Ikke forkert* 2. *Lidt forkert* 3. *Ret forkert* eller 4. *Meget forkert*. Der summeres en total score (Maks. 92). Ydermere opgøres antal gange, hvor patienten har svaret henholdsvis 1,2,3 og 4.

Moralske dilemmaer

Patienten præsenteres for to forskellige moralske dilemmaer i form af to vignetter (Mendez et al., 2005). For at understøtte forståelsen af disse blev patienterne samtidigt forevist en illustration af handlingen. De to moralske dilemmaer og det tilhørende spørgsmål er præsenteret i kap 5 (se evt. side 52). Vignetterne kunne læses igen hvis nødvendigt, og patienterne kunne stille opklarende spørgsmål hvis nødvendigt. Patienterne bliver til sidst stillet et ja/nej spørgsmål i forhold til de to

dilemmaer. Patienterne får så lang tid, som de skal bruge for at beslutte sig for et endeligt svar. Undersøgeren skal forholde sig neutral for ikke at fremtvinge et svar.

7. Dataanalyse og resultater

Alle data er analyseret i SPSS vers. 19.0. Indledningsvist blev alle variable undersøgt med Kolmogorov-Smirnov tests for at vurdere normalfordelingen af data. Der var ved mange variable ikke tale om en normalfordeling. På baggrund af de små gruppestørrelser, samt en ikke-normal fordeling af data er der derfor anvendt non-parametriske tests. Mann–Whitney U tests er anvendt til at analysere forskellene mellem grupperne. Der rapporteres median i stedet for gennemsnit, da dette er mest relevant for non-parametriske tests. Grundet de små gruppestørrelser blev Fischers exact test anvendt til at undersøge forskellen på de to patientgruppers besvarelse af de moralske dilemmaer. Der var ingen signifikant forskel, og resultaterne rapporteres derfor i procentværdier for at kunne sammenligne resultaterne med tidligere studier.

På baggrund af de tidligere gennemgåede undersøgelser antages det, at bvFTD patienterne på gruppeniveau vil præstere signifikant dårligere end AD patienterne, og der rapporteres derfor 1-halede signifikans værdier. For at undersøge om de overordnede testpræstationer på de kognitive tests korrelerede med præstationerne på de socialkognitive tests, blev der udregnet non-parametrisk korrelation med Kendall's tau værdier. Samme procedure er anvendt til at undersøge, hvorledes de forskellige socialkognitive tests korrelerer med hinanden. Da der ikke var en specifik hypotese om korrelationen mellem disse opgaver, rapporteres der 2-halede signifikansværdier.

Patienternes uddannelsesmæssige score er beregnet på baggrund af antal skoleår og erhvervsuddannelse. *Antal skoleår*: Antal afsluttede år i skolen. Der kan maksimalt medregnes 12 point. *Erhvervsmæssig uddannelse*: Personens erhvervsuddannelse opgjort i en værdi fra 1-5. 1: ingen uddannelse, 2: Specialarbejder, 3: Faglært, 4: Længere teoretisk uddannelse og 5: Akademisk uddannelse. Variablen er skabt ved at lægge værdierne for antal skoleår (max. 12) og erhvervsuddannelse (1-5) sammen.

BaggrundsvARIABLE

Tabel 1.

Variabel	Patientgruppe	Median	Spændvidde	P værdi
Uddannelse	AD	14,50	11-17	0,345
	bvFTD	16,00	11-17	
Alder	AD	66	51-72	0,466
	bvFTD	67	54-76	

Der er ikke fundet signifikant forskel på de to gruppers alders- og uddannelsesmæssige sammensætning. Dette var også forventet, da patienterne er forsøgt matchede på disse variable.

Adfærdsmæssigt rating skema (CBI-R)

Tabel 2.

Variabel	Patientgruppe	Median	Spændvidde	P værdi
CBI-R Total (Max 180)	AD	23	13-51	0,004*
	BvFTD	61	1-119	
CBI-R Hukommelse og orient. (Max 32)	AD	11	7-19	0,170
	BvFTD	15	1-31	
CBI-R Færdigheder (Max 20)	AD	3	0-6	0,220
	BvFTD	7	0-15	
CBI-R Selvsorg (Max 16)	AD	0	0-2	0,066
	BvFTD	0	0-12	
CBI-R Adfærd (Max 24)	AD	0	0-4	0,001*
	BvFTD	10	0-17	
CBI-R Humør (Max 16)	AD	2	0-4	0,012*
	BvFTD	4	0-10	
CBI-R Overbev. (Max 12)	AD	0	0-2	0,579
	BvFTD	0	0-2	
CBI-R Spisevaner (Max 16)	AD	1	0-6	0,025*
	BvFTD	5	0-16	
CBI-R Søvn (Max 8)	AD	3	0-6	0,523
	BvFTD	3	0-6	
CBI-R Stereotypi og handlem. (Max 16)	AD	0	0-3	0,002*
	BvFTD	5	0-10	
CBI-R Motivation (Max 20)	AD	2	0-9	0,002*
	BvFTD	9	0-17	

En høj median score indikerer tilstedeværelsen af adfærdsmæssige symptomer. Sammenligning af de to gruppers præstationer viser, at BvFTD patienterne scorer signifikant højere end AD patienterne på totalscore, og på underkategorierne adfærd, humør, spisevaner, stereotypi og handlemønstre samt motivation. Dette viser, at bvFTD gruppen udviser flere adfærdsmæssige symptomer.

Kognitive mål

Tabel 4.

Variabel	Patientgruppe	Median	Spændvidde	P værdi
MMSE (Max 30)	AD	28	25-30	0,313
	bvFTD	28	25-30	
ACE (Max 100)	AD	84,5	77-90	0,272
	bvFTD	83	71-91	
FAB (Max 18)	AD	17	12-18	0,071
	BvFTD	14	8-18	
Brixton fejl (Max 55)	AD	27	18-50	0,479
	BvFTD	28	16-48	
Hayling total skaleret score (Max 10)	AD	3	1-6	0,024*
	BvFTD	2	1-3	

Sammenligning af de to patientgrupper på de to globalkognitive mål MMSE og ACE viser ingen signifikant forskel på de to gruppers præstationer. Blandt de eksekutive mål blev der kun fundet en signifikant forskel på de to gruppers præstationer på Hayling opgaven. På denne opgave havde bvFTD gruppen en lavere skaleret score, hvilket er ensbetydende med dårligere præstationer på opgaven. Der er dog en tendens til, at forskellen på FAB opgaven er signifikant.

Mentaliseringsopgaver

Tabel 5.

Variabel	Patientgruppe	Median	Spændvidde	P værdi
Reading the mind in the eyes (Max 36)	AD	21,5	19-26	0,002*
	BvFTD	15	6-24	
TASIT del 2 Opr. (Max 20)	AD	12,5	9-19	0,197
	BvFTD	14	5-18	
TASIT del 2 SSR. (Max 20)	AD	16	13-20	0,003*
	BvFTD	13	5-17	
TASIT del 2 PSSR. (Max 20)	AD	19	16-20	0,001*
	BvFTD	15	7-20	
TASIT del 2 TSR. (Max 40)	AD	35	32-34	0,000*
	BvFTD	28	12-34	
TASIT del 2 Total (Max 60)	AD	47,5	44-52	0,001*
	BvFTD	41	27-48	

TASIT del 2 OPR = Oprigtige. TASIT del 2 SSR = Simpel sarkasme. TASIT del 2 PSSR = Paradoksal sarkasme.

Der er signifikant forskel på de to patientgruppers præstationer på Reading the mind in the eyes opgaven. BvFTD gruppen scorer lavere end AD gruppen. På TASIT del 2 scorer bvFTD patienterne signifikant lavere end AD gruppen på alle mål, undtaget på den oprigtige score (OPR), hvor der ikke er en signifikant forskel mellem de to grupper.

Emotionsgenkendelsesopgaver

Tabel 6.

Variabel	Patientgruppe	Median	Spændvidde	P værdi
Følelses-seksk.	AD	18	15-19	0,011*
Total (Max 24)	BvFTD	14	9-20	
Følelses-seksk.	AD	4	4-4	0,023*
Glæde (Max 4)	BvFTD	4	2-4	
Følelses-seksk.	AD	4	3-4	0,001
Overrask. (Max 4)	BvFTD	3	1-4	
Følelses-seksk.	AD	1	0-3	0,096
Frygt (Max 4)	BvFTD	2	1-3	
Følelses-seksk.	AD	3	0-4	0,116
Sorg (Max 4)	BvFTD	2	1-4	
Følelses-seksk.	AD	3	1-4	0,047*
Afsky (Max 4)	BvFTD	2	0-3	
Følelses-seksk.	AD	3	2-4	0,341
Vrede (Max 4)	BvFTD	3	0-4	
TASIT del 1 Total	AD	19	15-22	0,011*
(Max 4)	BvFTD	16	10-21	
TASIT del 1	AD	9	7-11	0,308
Positive (Max 12)	BvFTD	9	5-10	
TASIT del 1	AD	10	4-13	0,014*
Negative (Max 16)	BvFTD	7	4-12	
TASIT del 1	AD	4	2-4	0,450
Glæde (Max 4)	BvFTD	4	3-4	
TASIT del 1	AD	3	2-4	0,312
Overrask. (Max 4)	BvFTD	3	1-4	
TASIT del 1	AD	2,5	0-4	0,182
Neutral (Max 4)	BvFTD	2	0-4	
TASIT del 1	AD	2,5	0-4	0,168
Sorg (Max 4)	BvFTD	2	0-3	
TASIT del 1	AD	2	1-4	0,331
Vrede (Max 4)	BvFTD	2	1-4	
TASIT del 1	AD	2	1-4	0,102
Frygt (Max 4)	BvFTD	1	0-3	
TASIT del 1	AD	3	0-4	0,073
Afsky (Max 4)	BvFTD	2	0-4	

BvFTD gruppen klarer sig signifikant dårligere end AD gruppen på følelsessekskantens total score, samt glæde, overraskelse og afsky. På TASIT opgaven del 1 scorer bvFTD gruppen signifikant lavere end AD gruppen på totale antal emotioner samt negative emotioner.

Social Viden

Tabel 7. Moral Behavior Inventory (MBI)

Variabel	Patientgruppe	Median	Spændvidde	P værdi
MBI Total (Max 92)	AD	70	58-84	0,007*
	BvFTD	81	53-88	
MBI - ikke forkert (Max 23)	AD	1,5	0-5	0,306
	BvFTD	2	0-7	
MBI - lidt forkert (Max 23)	AD	5	2-8	0,002*
	BvFTD	1	0-5	
MBI - ret forkert (Max 23)	AD	6	3-11	0,128
	BvFTD	3	1-12	
MBI - meget forkert (Max 23)	AD	8,5	6-17	0,009*
	BvFTD	15	3-20	

På MBI er der signifikant forskel på de to gruppers besvarelser. For totalværdien samt MBI – *meget forkert* scorer FTD patienterne signifikant højere end AD gruppen. På MBI – *lidt forkert*, scorer AD patienterne højere end bvFTD gruppen.

Tabel 8. Moralske handlinger

Moralsk dilemma	Patientgruppe	Ja/nej	Ja/Nej %
Togvogn dilemma	AD	9/1	90 % / 10 %
	BvFTD	11/0	100 % / 0 %
Gangbro dilemma	AD	6/4	60 % / 40 %
	BvFTD	3/8	27,3 % / 72,7 %

I overensstemmelse med lignende undersøgelser er patientgruppernes besvarelser på de moralske dilemmaer opgjort i procent (Mendez et al., 2005). Det ses således, at 90 % af AD patienterne og 100 % af bvFTD patienterne siger ja til Togvogn dilemmaet. I modsætning til dette siger kun 60 % af AD patienterne og 27,3 % af bvFTD patienterne ja til Gangbro dilemmaet.

Korrelationsanalyser

Tabel 9. Korrelation mellem kognitive tests og socialkognitive tests

	MMSE	ACE	FAB	BRIXTON	Hayling total skaleret score
Reading the mind in the eyes	,142	,230	,473**	-,358*	,215
TASIT del 2 oprigtige	,394*	,015	,182	-,409*	,260
TASIT del 2 simpel sar	,084	,349*	,411*	-,041	,102
TASIT del 2 paradoksar	,107	,467**	,395*	-,031	,158
Følelses-seksk. Total	-,039	,263	,446*	-,156	,189
TASIT del 1 Emotioner total	,072	,243	,436*	-,111	,184
TASIT del 1 positive emotioner	,030	,126	,028	,212	,060
TASIT del 1 Negative emotioner	,045	,214	,355*	-,071	,265

*Korrelationen er signifikant ved 0,01 (2-halet) **

*Korrelationen er signifikant ved 0,05 (2-halet) ***

Tabellen viser korrelationen mellem de kognitive tests og de socialkognitive tests for alle patienterne (n=21). Korrelationen er udregnet med Kendall's tau, grundet de non-parametriske data. MMSE, ACE, FAB og Brixton opgaven korrelerer alle signifikant med mindst ét socialkognitivt mål. Der er ikke fundet korrelation mellem Hayling opgaven og de socialkognitive mål.

Tabel 10. Korrelation mellem socialkognitive tests for alle inkluderede patienter

	Reading the mind in the eyes	TASIT del 2 Oprigtige	TASIT del 2 Simpel sar.	TASIT del 2 Paradoksal sar.	Følelses-Seksk. Total	TASIT del 1 Emotioner total	TASIT del 1 Positive emotioner	TASIT del 1 Negative emotioner
Reading the mind in the eyes	1,00	,041	,531**	,422*	,467**	,441**	,100	,347*
TASIT del 2 Oprigtige		1,00	-,298	-,204	-,129	-,108	-,189	-,078
TASIT del 2 Simpel sar.			1,00	,465**	,421*	,422**	,256	,287
TASIT del 2 Paradoksal sar				1,00	,458**	,605**	,182	511**
Følelses-seksk. Total					1,00	,435**	,017	,461**
TASIT del 1 Emotioner total						1,00	,241	,770**
TASIT del 1 Positive emotioner							1,00	-,085
TASIT del 1 Negative emotioner								1,00

*Korrelationen er signifikant ved 0,01 (2-halet) **

*Korrelationen er signifikant ved 0,05 (2-halet) ***

Tabellen viser korrelationen mellem de socialkognitive tests for alle patienter (n=21). Korrelationen er udregnet med Kendall's tau, grundet de non-parametriske data. Der er en signifikant korrelation mellem adskillige af de socialkognitive tests både inden for emotionsgenkendelse men også mentalisering. Der ses ingen signifikant korrelation med andre mål for TASIT del 2 Oprigtige eller TASIT del 1 positive emotioner.

Tabel 11. Korrelation mellem socialkognitive tests for bvFTD patienter

	Reading the mind in the eyes	TASIT del 2 Oprigtige	TASIT del 2 Simpel sar.	TASIT del 2 Paradoksal sar.	Følelses-Seksk. Total	TASIT del 1 Emotioner total	TASIT del 1 Positive emotioner	TASIT del 1 Negative emotioner
Reading the mind in the eyes	1,00	,300	,277	,314	,400	,456	,151	,375
TASIT del 2 Oprigtige		1,00	,233	-,327	,137	-,097	-,106	-,061
TASIT del 2 Simpel sar.			1,00	,495*	,000	,519*	,627*	,121
TASIT del 2 Paradoksal sar				1,00	,250	,495*	,331	240
Følelses-seksk. Total					1,00	,388	,127	,409
TASIT del 1 Emotioner total						1,00	,418	,587*
TASIT del 1 Positive emotioner							1,00	-,110
TASIT del 1 Negative emotioner								1,00

*Korrelationen er signifikant ved 0,01 (2-halet) **

*Korrelationen er signifikant ved 0,05 (2-halet) ***

Tabellen viser korrelationen mellem de socialkognitive tests for bvFTD gruppen alene (n=11). Korrelationen er udregnet med Kendall's tau, grundet de non-parametriske data. Der er signifikant korrelation mellem flere af TASIT opgavens delmål i henholdsvis TASIT del 1 og TASIT del 2. Der er også korrelation på tværs af del 1 og del 2 af TASIT opgaven. Der er ingen signifikant korrelation mellem Reading the mind in the eyes opgaven eller Følelsessekskanten og de andre socialkognitive mål.

8. Diskussion

I dette lille pilotstudie har det været muligt at finde signifikant nedsatte præstationer på specifikke socialkognitive opgaver hos en gruppe af bvFTD patienter sammenlignet med en gruppe AD patienter. Hypotesen om at bvFTD patienter ville præstere signifikant dårligere end AD patienter på disse socialkognitive tests, er således bekræftet. Dette er i overensstemmelse med tidligere undersøgelser, som har antydnet, at det socialkognitive domæne er påvirket hos disse patienter. Der er i studiet fundet signifikant forskellige præstationer mellem de to grupper på flere typer af opgaver. Heriblandt eksekutive opgaver, mentaliserings- og emotionsgenkendelsesopgaver samt opgaver vedrørende social viden. En forskel på patientgruppernes adfærdsmæssige profil er også påvist med CBI-R spørgeskemaet. Nedenfor vil jeg kigge nærmere på resultaterne fra undersøgelsen.

8.1 Adfærdsmæssige mål (CBI-R)

På den danske udgave af CBI-R scorede bvFTD patienterne signifikant højere end AD patienterne på totalscore. BvFTD patienterne scorede også højere på underkategorierne adfærd, humør, spisevaner, stereotypi og handlemønstre samt motivation (Tabel 2). En høj median score indikerer tilstedeværelsen af adfærdsmæssige symptomer. Wear og kolleger (2008) fandt i deres revision af skemaet (fra 81-items til 45 items), at den adfærdsmæssige profil hos patienter med bvFTD i forhold til AD patienter er karakteriseret ved tilstedeværelsen af flere adfærdsmæssige symptomer, især stereotyp adfærd og motivation. Dette adfærdsmæssige mønster ses også hos denne patientgruppe, hvilket understøtter, at patienterne er korrekt klassificerede. Et andet formål var at undersøge, om den danske oversættelse af skemaet var brugbar. Vi har derfor også bedt de pårørende kommentere skemaets anvendelighed. Disse kommentarer vil selvfølgelig blive taget med i arbejdet med den videre validering af skemaet. De ovenstående fund understøtter dog indledningsvist, at den danske oversættelse synes at være i overensstemmelse med originalversionen. Man kan dog ikke umiddelbart gå ud fra, at en oversat test vil virke efter hensigten i et andet land, og oversættelsen burde vurderes ved tilbageoversættelse til originalsproget.

8.2 Globalkognitive mål

Da inklusionskriteriet var en MMSE score >24 , blev der som forventet ikke fundet gruppeforskelle på denne test. På MMSE anvendes ofte en score på 23-24/30 som demens cut-off. Anvendelsen af cut-off scores vil i mange tilfælde ofte være diagnostisk misvisende, især ved bvFTD, hvor præstationen kan være inden for normalniveauet. Dette illustrerer denne lille bvFTD gruppe netop, idet nogle af patienterne faktisk klarer opgaven fejlfrit. Dette støtter tidligere studier, som har konkluderet, at MMSE ikke er anvendelig til diagnostik af bvFTD. På ACE opgaven blev der heller ikke fundet signifikant forskel på de to gruppers præstationer. Da MMSE opgaven er inkluderet i den samlede ACE score, betyder dette også, at en given del af patienternes score på forhånd vil stemme overens. Det er dog interessant at se på bvFTD gruppens spændvidde ved ACE opgaven (Tabel 4), der illustrerer den store varians, der er hos disse patienter. Selvom der kun er inkluderet patienter med en MMSE $>24/30$ - et spænd på bare 5 point - så har bvFTD gruppen faktisk en spændvidde fra 71-91 i deres ACE scores. Det vil sige, at man får yderligere information om patientens kognitive funktionsniveau ved at inkludere ACE opgaven. Dette kan altid være klinisk relevant, selvom opgaven i dette studie ikke adskiller grupperne.

8.3 Eksekutive opgaver

De inkluderede eksekutive prøver er som nævnt medtaget, da de tidligere har vist sig at kunne adskille de to patientgrupper. Blandt de eksekutive mål blev der kun fundet en signifikant forskel på de to gruppers præstationer på Hayling opgaven, hvor bvFTD gruppen præsterede dårligere end AD gruppen. Brixton og FAB opgaven kunne altså ikke adskille grupperne, hvorved Hayling opgaven umiddelbart er den eneste af de eksekutive prøver, som forekommer at være egnet til adskillelse af de to patientgrupper i den kliniske praksis.

I forbindelse med differentialdiagnostik ved AD over for bvFTD har flere undersøgelser vist inkonsistente resultater i forhold til FAB opgaven. Slachevsky og kolleger foreslog en cut-off score på $<12/18$ som optimal for at differentiere bvFTD og AD patienter, selv på de tidlige stadier (Slachevsky et al., 2004). I nærværende studie er der dog bvFTD patienter, som scorer maksimum. Der blev ikke fundet signifikante forskelle, i hvert fald ikke på gruppeniveau, mellem de to patientgrupper, selvom AD gruppen havde en median på 17, mens bvFTD gruppen havde en median på 14. Resultaterne viser en tendens til, at der på denne opgave var signifikant forskel på præstationerne (Tabel 4).

Ved Brixton opgaven blev der heller ikke fundet signifikant forskel på grupperne, og begge patientgrupper klarer sig faktisk relativt dårligt på denne opgave (Tabel 4). Begge patientgrupper har et højt antal fejl og relativ stor spændvidde. Problemet med denne opgave er altså, at den er for svær for begge patientgrupper, selvom de begge er i de relativt tidlige stadier.

På trods af at der på Hayling opgaven var signifikant forskel på de to gruppers præstationer, scorer begge grupper også her relativt lavt. Ved at kigge lidt nærmere på tallene kan man se, at begge grupper næsten opnår bundpræstationer. BvFTD og AD gruppen har en median på henholdsvis 2 og 3 (skaleret score - max 10), hvilket igen antyder, at denne opgave er relativt svær for begge grupper. Man kan diskutere, om grupperne fejler denne opgave af forskellige årsager, som kan tilskrives påvirkning af forskellige kognitive domæner, men den samlede numeriske score kan ikke afsløre forskelle på grupperne. Min personlige erfaring fra testsituationen med disse to patientgrupper er, at de kan præstere dårligt på disse eksekutive test af forskellige grunde. Eksempelvis kan det være, at nogle af AD patienterne fejler opgaverne på grund af hukommelsesvanskeligheder, og derfor ikke overholder reglerne i opgaverne, mens bvFTD gruppen kan være utroligt impulsive i deres beslutninger i disse opgaver. Dette viser, at det kan være svært at konstruere komplekse eksekutive prøver, uden at der indgår elementer af flere kognitive domæner, som kan risikere at påvirke det samlede resultat.

8.4 Socialkognitive opgaver

8.4.1 Mentaliseringsopgaver

Der var signifikant forskel på de to patientgruppers præstationer på flere socialkognitive tests. Dette er relevant for studiet, da det bekræfter hypotesen om, at der ville være signifikant forskel på de to patientgruppers præstationer.

På Reading the mind in the eyes opgaven scorer bvFTD gruppen signifikant lavere end AD gruppen (Tabel 5). Den store forskel på de to gruppers medianscore antyder, at denne opgave kan være særlig brugbar ved udredning (bvFTD = 15 AD = 21,5). Dette understøttes også af den store forskel på de to gruppers spændvidde. BvFTD gruppen har et spænd fra 6-24, mens AD gruppen kun har et spænd på 19-26. Der er altså relativt begrænset overlapning mellem de to patientgruppers præstationer. Dette antyder, at denne opgave er særligt velegnet til differentialdiagnose. Ydermere var denne opgave nem at administrere og blev taget godt imod af patienterne. Dette understøtter

også testens kliniske anvendelighed, da det er nødvendigt at have prøver som patienterne ”gider” at udføre, hvis vi rent faktisk skal indføre dem i en klinisk hverdag.

På TASIT del 2 scorer bvFTD patienterne signifikant lavere end AD gruppen ved begge typer af sarkastiske scener (SSR) og (PSSR) (Table 5). Der er ingen signifikant forskel mellem de to grupper på de oprigtige scener (OPR). Lignende fund er også rapporteret i et studie af Kipps og kolleger (Kipps et al., 2009). At begge grupper ikke præsterer signifikant forskelligt på de oprigtige scener antyder, at bvFTD patienternes vanskelighed ved at identificere de sarkastiske scener er en specifik vanskelighed for at opfatte de sarkastiske ”cues” i scenerne og ikke blot en generel vanskelighed ved at følge handlingen i videosekvenserne. Dette er vigtigt, da man derfor kan tilskrive de nedsatte præstationer til en svækket evne til at forstå de paralinguistiske og kontekstuelle ”cues” i scenerne. Dette kan ydermere være interessant for vores forståelse af sygdommens konsekvenser for patienternes dagligdag. Hvis patienterne har vanskeligt ved at opfange disse sociale ”cues”, som for eksempel sarkasme, kan det være meget vanskeligt at indgå i almindelige sociale relationer, hvor det, der siges ”mellem linjerne”, ofte fylder ligeså meget som det udtalte sprog. Dette forklarer muligvis også noget af den manglende situationsfornemmelse, som de pårørende rapporterer hos disse patienter. Hvis man ikke kan opfange en udtalelses implicitte mening, men derimod tolker mange udsagn som oprigtige, kan det naturligvis være svært at reagere på en passende måde over for andre mennesker.

BvFTD patienterne præsterer signifikant dårligere end AD gruppen på alle de sarkastiske mål. Dette understøtter, at deres nedsatte evne til at tolke disse scener ikke kun er på baggrund af manglende evne til at udnytte skuespillernes brug af mimik og stemmeføring (simpel sarkasme). De har også svært ved at udnytte den kontekstuelle information i de paradoksale videosekvenser, hvori sætningerne rent faktisk er nonsens, medmindre man forstår sarkasmen. Det ses dog, at begge patientgrupper har lettere ved de paradoksale scener end de simple sarkastiske scener (Tabel 5). I de paradoksale scener er der mere information til rådighed, ikke kun i form af paralinguistiske ”cues” men også modstridende dialog, som gør det sarkastiske i scenerne nemmere at identificere. Det tyder altså på, at begge patientgrupper kan udnytte denne ”ekstra” information. Dog viser resultaterne, at bvFTD patienterne har sværere ved at bruge denne information.

8.4.2 Emotionsgenkendelsesopgaver

Resultaterne fra de inkluderede emotionsgenkendelsesopgaver bekræfter hypotesen om, at bvFTD gruppen ville præstere signifikant lavere end AD gruppen inden for dette domæne af socialkognition. Dette bekræfter desuden også tidligere studiers resultater.

På emotionsgenkendelsesopgaverne klarer bvFTD gruppen sig signifikant dårligere end AD gruppen på følelsessekskants total-score, samt glæde, overraskelse og afsky. Umiddelbart kunne man tro, at dette betyder, at bvFTD gruppen kun har svært ved disse emotioner. Men nærmere eftersyn af de to patientgruppers median score og spændvidde på glæde og overraskelse (Tabel 6) viser, at det ikke er, fordi bvFTD gruppen ikke kan identificere glæde og overraskelse. Det er faktisk disse to emotioner, de præsterer bedst på, dog uden at klare disse fejlfrit. Den signifikante forskel kommer af, at AD gruppen også præsterer bedre på disse mål. I AD gruppen klarer alle patienterne faktisk glæde fejlfrit. Sammenfattende kan man sige, at denne opgave overordnet set ser ud til at være svær for alle patienterne, det er bare ikke på alle målene, at de adskiller sig gruppemæssigt. Begge patientgrupper har størst vanskelighed ved at identificere de negative emotioner (frygt, sorg, vrede og afsky). Som også diskuteret tidligere, så er negative emotioner generelt også mere vanskelige for selv raske kontrolpersoner, og vanskelighederne ved de negative emotioner kan altså ikke siges at være specifikke for disse to demenstyper. Resultaterne på denne opgave stemmer overens med tidligere undersøgelsesfund, som har vist, at de negative emotioner kan være sværere at identificere (Gade, personlig meddelelse).

Men er testen relevant i den diagnostiske udredning? På trods af forskellene i signifikans mellem de *forskellige* emotionsmål, så må man konkludere, at testen synes brugbar til udredning, idet der alligevel er en signifikant forskel på de to gruppers præstationer på den totale score, hvor bvFTD patienterne præsterer signifikant dårligere end AD gruppen.

På TASIT opgaven del 1 præsterer bvFTD gruppen også signifikant dårligere end AD gruppen på totale antal emotioner identificeret, samt negative emotioner identificeret (Tabel 6). Der er dog ikke signifikant forskel på de to gruppers evne til at identificere de positive emotioner i denne opgave. Det vil altså sige, at den totale score afspejler forskellen i de to gruppers evne til at identificere de negative emotioner. På de enkelte emotioner er der ikke fundet samme forskel på gruppernes præstationer, som der var ved følelsessekskanten, hvor der var forskel på glæde, overraskelse og afsky. De meget ens præstationer mellem grupperne på de enkelte emotioner afspejler måske, at

denne opgave er nemmere for bvFTD gruppen. Ved denne opgave får patienterne hjælp af paralinguistiske cues som eksempelvis ansigtsmimik. I dette studie er dog fjernet den originale engelske tale for at undgå en sproglig bias hos patienter med varierende sprogkunderskaber. Hvis denne opgave havde været tilgængelig med dansk tale, ville det være spændende at se, hvor meget det verbale indhold og prosodiske aspekter af talen ville påvirke præstationerne.

8.5 Social viden

På MBI skemaet er der en signifikant forskel på de to patientgruppers totale score, hvor bvFTD patienterne scorer højere end AD gruppen. I denne opgave skulle patienterne vurdere handlinger i forhold til, om de synes de var 1. *ikke forkert* 2. *lidt forkert* 3. *ret forkert* eller 4. *meget forkert*. Den totale score fortæller dog kun, at bvFTD gruppen oftere har vurderet handlingerne som forkerte, men siger intet om graden af deres vurderinger. Dette skema synes derfor ikke egnet som et objektivi mål i testsituationen, da denne numeriske score er et meget unuanceret mål. Derfor har jeg også opgjort, hvor mange gange patienterne har valgt den enkelte svarmulighed. Resultaterne viser, at der er signifikant forskel på, hvor ofte grupperne har vurderet handlingerne som meget forkerte (Tabel 7). BvFTD gruppen har oftere svaret *meget forkert* (median 15) i forhold til AD gruppen (median 8,5). Dette er interessant som et kvalitativt mål. Patienterne er altså mere rigide i deres vurderinger, og der synes at mangle en graduering af svarene. På denne måde siger testen måske igen noget om patienternes manglende situationsfornemmelse i hverdagen. Hvis patienterne graduerer alle handlinger ens, bliver det meget svært for dem at abstrahere fra selv meget små overtrædelser af moralske konventioner. Overtrædelser som almindelige mennesker ikke ville gøre et stort nummer ud af, kan pludselig fylde meget hos disse patienter. Nogle pårørende fortæller også, at de kan opleve, at patienterne skælder ud og bliver meget hidsige selv over de mindste ting. Resultaterne viser også, at AD gruppen signifikant flere gange har svaret *lidt forkert*. Den signifikante forskel opstår på baggrund af, at bvFTD patienternes svar overvejende er placeret i den høje ende af skalaen. Men denne forskel viser dog, at AD patienterne synes at være mere reflektive i deres vurdering af de moralske handlinger.

Tidligere undersøgelser har dog fundet, at der ikke var signifikant forskel på bvFTD patienter og AD patienter i deres totale score på dette skema (Mendez & Shapira, 2009; Mendez et al., 2005). Den signifikante forskel i denne undersøgelse kan muligvis forklares på baggrund af, at de inkluderede patientgrupper i dette studie er på et relativt tidligt stadie, hvorimod

inklusionskriterierne i de andre studier var en MMSE på henholdsvis > 20 og > 23 . Dette betyder, at de inkluderede patienter i de andre studier har en mere fremskreden demens, som for både AD og bvFTD patienter må formodes at have betydning for deres svar.

Besvarelsene på de moralske dilemmaer er også interessante som fænomen, men ikke anvendeligt som et klinisk mål, da der kun er inkluderet to spørgsmål. Der er tidligere fundet signifikant forskel på de to gruppers besvarelser på Gangbro dilemmaet. I dette studie blev der ikke fundet signifikant forskel på de to patientgruppers besvarelser. Dog viste patientgrupperne i mit studie det modsatte mønster i forhold til de tidligere fund, da det her overvejende var AD patienter, der svarede ja til at skubbe den store mand ud fra broen. I modsætning til dette var det i de andre studier overvejende bvFTD patienterne, der svarede ja til dette dilemma (Mendez & Shapira, 2009; Mendez et al., 2005).

Overordnet set er der i denne undersøgelse det modsatte billede af, hvad man tidligere har fundet ved disse moralske opgaver. Mit studie benytter dog små gruppestørrelser samt nogle relativt velfungerende patienter. De tidligere studier har en lavere MMSE som inklusionskriterier samt større gruppestørrelser, så en direkte sammenligning er ikke mulig. Overordnet må det dog konkluderes, at disse moralske ”prøver” ikke er egnet som objektive mål, og derfor kun kan fungere som et kvalitativt mål, hvis de medtages i den kliniske praksis.

8.6 Korrelation mellem prøverne

Præstationer på ikke-socialkognitive mål såsom MMSE, ACE, Brixton og FAB korrelerede med flere socialkognitive prøver (Tabel 9). Dette antyder, at det generelle kognitive niveau har indflydelse på evnen til at løse de socialkognitive opgaver. På trods af at grupperne præsterer signifikant forskelligt på de socialkognitive opgaver, adskiller præstationerne på de ikke-socialkognitive opgaver ikke grupperne. Det tyder altså ikke på, at de nedsatte præstationer ved de socialkognitive opgaver udelukkende skyldes en generel kognitiv svækkelse. Dette understøttes yderligere af, at bvFTD og AD gruppen præsterer på samme niveau på de oprigtige scener i TASIT opgaven, og disse menes ikke at kræve socialkognitive evner. I overensstemmelse med den tidligere diskussion vedrørende forholdet mellem eksekutive funktioner og socialkognitive tests tyder resultaterne på, at det generelle kognitive funktionsniveau er støttende for de socialkognitive evner, men ikke forklarer bvFTD patienternes nedsatte præstationer. Ligeledes er det interessant, at Hayling opgaven, som var den eneste eksekutive prøve, der viste signifikant forskel mellem

grupperne, ikke korrelerer med præstationerne på de socialkognitive tests. I hvert fald ikke på de overordnede scores.

Korrelationen mellem de forskellige socialkognitive tests for alle patienterne (tabel 10) viser, at der er en signifikant korrelation mellem adskillige af de socialkognitive tests både inden for emotionsgenkendelse men også mentalisering. Et mere specifikt fokus på korrelationen mellem de socialkognitive tests og bvFTD patienternes præstationer (Tabel 11) viser et interessant billede. Der er ikke mange korrelationer, der er signifikante, og som det ser ud for bvFTD gruppen, så er de forskellige socialkognitive tests ret uafhængige af hinanden. Men den lille gruppestørrelse ($n=11$) gør det svært at lave en korrelationsanalyse. Helt overordnet er der givetvis en sammenhæng, da disse tests kan vise forskellige præstationer mellem de to patientgrupper, men inden for gruppen er der stor variation. For nogle patienter kan nogle af de socialkognitive opgaver være svære, mens det for andre patienter er en anden type opgave, der er svær. Der er flere korrelationsværdier, der nærmer sig signifikansniveauet. Derved kan man sige, at de forskellige tests supplerer hinanden, men ikke er det samme mål, da det kun er en moderat korrelation. Dette er besynderligt, da man ud fra de socialkognitive tests evne til at adskille grupperne, kunne forvente en mere tydelig korrelation. Gregory og kolleger fandt dog heller ikke, at Reading the mind in the eyes opgaven i deres studie korrelerede med andre ToM opgaver (Gregory et al., 2002).

Der ses en korrelation mellem præstationerne på de sarkastiske scener ved TASIT del 2 og emotionsgenkendelsesopgaverne fra TASIT del 1. Kipps og kolleger fandt lignende resultater i deres studie med bvFTD patienter og AD patienter (Kipps et al., 2009). De konkluderede, at denne korrelation tyder på, at en svækket evne til at opfange sarkasme stammer fra svækkede evner til at genkende emotioner.

8.7 Styrker og svagheder ved undersøgelsen

Da dette pilotstudie er udført som en del af mit speciale, har muligheden for at inkludere patienter i forsøget været afgrænset til en kort tidsperiode. Dette sammenholdt med sygdommens lave prævalens medførte, at der kun er inkluderet relativt små patientgrupper. De nuværende resultater kan derfor ikke nødvendigvis generaliseres til en større patientpopulation. Men resultaterne antyder klart, at dette er et område, man med fordel kan forske yderligere i, da det har vist sig at selv blandt en lille gruppe af patienter i de relativt tidlige stadier, så kan disse socialkognitive tests faktisk vise

signifikant forskel på de to gruppers præstationer. Et kritikpunkt kan også være, at der ikke er testet blindt, dvs. jeg har som undersøger været klar over hvilken patientgruppe den pågældende person tilhørte ved den neuropsykologiske testsession. Jeg har dog forsøgt at forholde mig neutral, for ikke at påvirke patienterne i retning af at udtrykke de resultater, som hypotesen forudsagde.

En styrke ved dette lille studie er, at der kun er inddraget patienter, som er i de relativt tidlige stadier. Dermed understøtter resultaterne disse socialkognitive opgavers anvendelighed i den kliniske praksis overfor patienter tidligt i deres forløb, hvor diagnose og differentialdiagnose synes at være mest vanskelig, og nye objektive mål mest tiltrængt.

8.8 Klinisk relevans

Et aspekt af dette studie har været at undersøge, om disse tests kan have relevans i den kliniske hverdag. I forhold til at bruge disse test i klinikken rejser der sig to spørgsmål; 1. Kan disse tests adskille grupperne, og 2. hvilke tests er realistiske at anvende i praksis. I forhold til det første spørgsmål har det vist sig, at både de socialkognitive prøver, som benytter statiske stimuli (Reading the mind in the eyes og Følelsessekskanten), og de opgaver, som benytter dynamiske stimuli i form af videosekvenser (TASIT), alle kan påvise signifikant forskel på de to patientgruppers præstationer. Det samme kan MBI spørgeskemaet. Dog er det nødvendigt at huske, at disse resultater kun er indledende. Men ved differentialdiagnostisk tvivl mellem bvFTD og AD kan særlige vanskeligheder ved disse socialkognitive opgaver altså tyde på bvFTD. Når man vurderer den kliniske brugbarhed af de socialkognitive opgaver vedrørende moral, synes disse ikke at kunne bruges som et objektive mål. De kan dog give værdifuld kvalitativ information i forhold til patientens problemer i hverdagen. Hvis patienten på MBI spørgeskemaet overvejende placerer sig i den ene ende af skalaen, kan dette sige noget om patientens rigide tankegang.

I forhold til spørgsmål 2 er det også relevant at diskutere, hvilke opgaver der er realistiske at inddrage i den kliniske praksis. Min personlige erfaring er, at alle disse opgaver generelt bliver taget godt imod af patienterne. At administrere de statiske socialkognitive tests kræver imidlertid kun stimulusmateriale i form af sort-hvide billeder, hvorimod de dynamiske tests kræver adgang til en computer for at kunne afspilles. Disse tager samtidigt markant længere tid at administrere. I udredningsmæssigt øjemed skal man også optage anamnese og administrere andre neuropsykologiske tests for at få et dækkende billede af patients vanskeligheder. Derfor kan en testsession blive meget lang for patienten, hvis man også skal administrere TASIT opgaven. På

baggrund af de indledende resultater synes de statiske tests ligeså brugbare som de dynamiske, og disse er derfor de bedst egnede til at inddrage i klinikken på dette tidspunkt, med vores nuværende viden.

9. Konklusion

I dette speciale har jeg undersøgt, hvorledes man på nuværende tidspunkt udreder og diagnosticerer adfærdsvarianten af frontotemporal demens. Herunder har jeg især fokuseret på relevansen af at inddrage socialkognitive tests ved udredning for bvFTD. Der har gennem opgaven været et særligt fokus på at undersøge, om bvFTD patienter adskiller sig fra AD patienter på forskellige socialkognitive mål.

I opgavens del 1 er der blevet redegjort for det kliniske billede ved sygdommen samt de karakteristiske ændringer i hjernen. Det er blevet klart, at korrekt diagnosticering af bvFTD kan være vanskeligt, særligt i de tidlige stadier. Gennemgangen af forskningslitteraturen viser, at præstationer på mange standard neuropsykologiske prøver kan være inden for normalniveauet. Derfor er vores nuværende undersøgelsesmetoder således ikke tilstrækkelige. Tidligere studier har dog fundet, at FTD patienter kan præstere dårligere end raske kontrolpersoner og AD patienter på forskellige socialkognitive opgaver. Derfor kan det altså være relevant at undersøge adskillige aspekter af socialkognition, på samme måde som man undersøger adskillige andre kognitive domæner, når man udreder bvFTD patienter. Der mangler dog viden om hvilke prøver, der faktisk kan være anvendelige i den kliniske praksis.

Dette har været incitamentet for den empiriske del af dette speciale. I del 2 har jeg derfor undersøgt, om specifikke socialkognitive opgaver kan adskille en gruppe af bvFTD patienter og en gruppe af AD patienter i de relativt tidlige stadier af sygdommene. I denne undersøgelse fokuserede jeg på opgaver, der var mulige at administrere i den kliniske praksis. Dette studie viste, at socialkognitive opgaver såsom Følelsessekskanten, Reading the mind in the eyes og TASIT opgaven kan adskille disse to patientgrupper. I hvert fald på gruppeniveau.

Undersøgelsen viser også, at der er store individuelle forskelle på patienternes præstationer på disse opgaver. Der var kun inkluderet relativt små undersøgelsesgrupper i studiet, og resultaterne er således kun indledende. De skal derfor anvendes med forsigtighed, hvis de inddrages i den kliniske

praksis. Her vil særlige vanskeligheder ved socialkognitive tests altså pege i retning af bvFD ved differentialdiagnostisk tvivl.

I forhold til opgavernes anvendelighed i den kliniske praksis kan det med den nuværende viden om opgavernes egenskaber konkluderes at i en travl klinisk hverdag, forekommer ”skrivebordsopgaver”, såsom Reading the mind in the eyes opgaven og Følelsessekskanten, at være de mest egnede. Disse er nemme at administrere og tages godt imod af patienterne.

10. Perspektivering

Dette lille pilotstudie havde også til formål at undersøge, om socialkognitive tests til brug i klinisk praksis er et område, der er relevant at forske videre i. Resultaterne understøtter således, at selv blandt få patienter er socialkognitive tests anvendelige til at påvise en signifikant forskel mellem grupperne. Der er dog ikke inkluderet en rask kontrolgruppe, så det vides endnu ikke, hvorledes patienternes præstationer er i forhold til raske personer på netop disse tests. En virkelig brugbarhed i den kliniske praksis kræver, at der er aldersrelateret normative data tilgængelige. Dette er noget som man i fremtiden med fordel kunne arbejde videre med. En undersøgelse med større patientgrupper og en rask kontrolgruppe er altså nødvendig for at understøtte disse indledende resultater. Man kan med fordel også undersøge, om andre end de inkluderede socialkognitive tests også kan være brugbare i den kliniske praksis.

11. Litteraturliste

Reference List

- Adenzato, M., Cavallo, M., & Enrici, I. (2010). Theory of mind ability in the behavioural variant of frontotemporal dementia: an analysis of the neural, cognitive, and social levels. *Neuropsychologia*, 48, 2-12.
- Adolphs, R. (2001). The neurobiology of social cognition. *Curr.Opin.Neurobiol.*, 11, 231-239.
- Adolphs, R. (2003). Cognitive neuroscience of human social behaviour. *Nat.Rev.Neurosci.*, 4, 165-178.
- Amodio, D. M. & Frith, C. D. (2006). Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nat.Rev.Neurosci.*, 7, 268-277.
- APA, American Psychiatric Association (2000). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. (4th edition). Text Revision. Washington, DC. American Psychiatric Association Press.
- Apperly, I. A., Samson, D., & Humphreys, G. W. (2005). Domain-specificity and theory of mind: evaluating neuropsychological evidence. *Trends Cogn Sci.*, 9, 572-577.
- Baron-Cohen, S., Jolliffe, T., Mortimore, C., & Robertson, M. (1997). Another advanced test of theory of mind: evidence from very high functioning adults with autism or asperger syndrome. *J.Child Psychol.Psychiatry*, 38, 813-822.
- Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Hill, J., Raste, Y., & Plumb, I. (2001). The "Reading the Mind in the Eyes" Test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *J.Child Psychol.Psychiatry*, 42, 241-251.

- Bentall, R. P., Kaney, S., & Dewey, M. E. (1991). Paranoia and social reasoning: an attribution theory analysis. *Br.J.Clin.Psychol.*, 30 (Pt 1), 13-23.
- Blair, R. J. & Cipolotti, L. (2000). Impaired social response reversal. A case of 'acquired sociopathy'. *Brain*, 123 (Pt 6), 1122-1141.
- Blakemore, S. J. & Decety, J. (2001). From the perception of action to the understanding of intention. *Nat.Rev.Neurosci.*, 2, 561-567.
- Brun, A. Englund, B. Gustafson, L. Passant, U. Mann, D.M.A. Neary, D. & Snowden, J.S. (1994) Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. The Lund and Manchester Groups. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1994;57:416-418
- Burgess, P. W. & Shallice, T. (1996). Bizarre responses, rule detection and frontal lobe lesions. *Cortex*, 32, 241-259.
- Bush, S.S & Myers, T. (2010) Pick Disease. In: Morgan, J.E., Baron, I.S & Ricker, J.H (Red.), *Casebook of clinical neuropsychology* (s. 606-616) Oxford University Press.
- Collette, F., Amieva, H., Adam, S., Hogge, M., Van der Linden, M., Fabrigoule, C. et al. (2007). Comparison of inhibitory functioning in mild Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Cortex*, 43, 866-874.
- Cummings, J. L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D. A., & Gornbein, J. (1994). The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, 44, 2308-2314.
- Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., & Pillon, B. (2000). The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*, 55, 1621-1626.

- Ekman, P. & Friesen, W.V. (1976) Measuring Facial Movement. *Environmental psychology and nonverbal behavior* 1(1), Fall 1976
- Eslinger, P. J., Moore, P., Anderson, C., & Grossman, M. (2011). Social cognition, executive functioning, and neuroimaging correlates of empathic deficits in frontotemporal dementia. *J.Neuropsychiatry Clin.Neurosci.*, 23, 74-82.
- Eslinger, P. J., Moore, P., Troiani, V., Antani, S., Cross, K., Kwok, S. et al. (2007). Oops! Resolving social dilemmas in frontotemporal dementia. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, 78, 457-460.
- Feldman, H. H., Jacova, C., Robillard, A., Garcia, A., Chow, T., Borrie, M. et al. (2008). Diagnosis and treatment of dementia: 2. Diagnosis. *CMAJ.*, 178, 825-836.
- Fernandez-Duque, D. & Black, S. E. (2005). Impaired recognition of negative facial emotions in patients with frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*, 43, 1673-1687.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J.Psychiatr.Res.*, 12, 189-198.
- Giovagnoli, A. R., Erbetta, A., Reati, F., & Bugiani, O. (2008). Differential neuropsychological patterns of frontal variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease in a study of diagnostic concordance. *Neuropsychologia*, 46, 1495-1504.
- Gleichgerrcht, E., Torralva, T., Roca, M., & Manes, F. (2010). Utility of an abbreviated version of the executive and social cognition battery in the detection of executive deficits in early behavioral variant frontotemporal dementia patients. *J.Int.Neuropsychol.Soc.*, 16, 687-694.
- Glosser, G., Gallo, J. L., Clark, C. M., & Grossman, M. (2002). Memory encoding and retrieval in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neuropsychology.*, 16, 190-196.

- Graham, A., Davies, R., Xuereb, J., Halliday, G., Kril, J., Creasey, H. et al. (2005). Pathologically proven frontotemporal dementia presenting with severe amnesia. *Brain*, 128, 597-605.
- Graham, A. & Hodges, J.R (2007) Frontotemporal dementia. *Psychiatry* 7:1
- Greene, J. D., Nystrom, L. E., Engell, A. D., Darley, J. M., & Cohen, J. D. (2004). The neural bases of cognitive conflict and control in moral judgment. *Neuron*, 44, 389-400.
- Gregory, C., Lough, S., Stone, V., Erzinclioglu, S., Martin, L., Baron-Cohen, S. et al. (2002). Theory of mind in patients with frontal variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: theoretical and practical implications. *Brain*, 125, 752-764.
- Gregory, C. A. (1999). Frontal variant of frontotemporal dementia: a cross-sectional and longitudinal study of neuropsychiatric features. *Psychol.Med.*, 29, 1205-1217.
- Gydesen, S., Brown, J. M., Brun, A., Chakrabarti, L., Gade, A., Johannsen, P. et al. (2002). Chromosome 3 linked frontotemporal dementia (FTD-3). *Neurology*, 59, 1585-1594.
- Happe, F. G. (1994). An advanced test of theory of mind: understanding of story characters' thoughts and feelings by able autistic, mentally handicapped, and normal children and adults. *J.Autism Dev.Disord.*, 24, 129-154.
- Harciaiek, M. & Jodzio, K. (2005). Neuropsychological differences between frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: a review. *Neuropsychol.Rev.*, 15, 131-145.
- Hodges, J.R (2007) Overview of frontotemporal dementia. I: Hodges, 2007 (Red.) Frontotemporal Dementia Syndromes (1-25). Cambridge University Press.
- Hodges JR, Davies RR, Xuereb JH, Casey B, Broe M, Bak TH, Kril JJ, Halliday GM. Clinicopathological correlates in frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 2004; 56: 399–40

- Hodges, J. R. & Miller, B. (2001). The neuropsychology of frontal variant frontotemporal dementia and semantic dementia. Introduction to the special topic papers: Part II. *Neurocase.*, 7, 113-121.
- Hodges, J.R. & Patterson, K. (2007). The neuropsychology of frontotemporal dementia. I: Hodges, 2007 (Ed.) *Frontotemporal Dementia Syndromes* (s.102-133). Cambridge University Press.
- Hodges, J. R., Patterson, K., Ward, R., Garrard, P., Bak, T., Perry, R. et al. (1999). The differentiation of semantic dementia and frontal lobe dementia (temporal and frontal variants of frontotemporal dementia) from early Alzheimer's disease: a comparative neuropsychological study. *Neuropsychology.*, 13, 31-40.
- Hornberger, M., Piguet, O., Graham, A. J., Nestor, P. J., & Hodges, J. R. (2010). How preserved is episodic memory in behavioral variant frontotemporal dementia? *Neurology*, 74, 472-479.
- Hornberger, M., Piguet, O., Kipps, C., & Hodges, J. R. (2008). Executive function in progressive and nonprogressive behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurology*, 71, 1481-1488.
- Hornberger, M., Shelley, B. P., Kipps, C. M., Piguet, O., & Hodges, J. R. (2009). Can progressive and non-progressive behavioural variant frontotemporal dementia be distinguished at presentation? *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, 80, 591-593.
- Hutchinson, A. D. & Mathias, J. L. (2007). Neuropsychological deficits in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: a meta-analytic review. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, 78, 917-928.
- Johns, E. K., Phillips, N. A., Belleville, S., Goupil, D., Babins, L., Kelner, N. et al. (2009). Executive functions in frontotemporal dementia and Lewy body dementia. *Neuropsychology.*, 23, 765-777.

- Keane, J., Calder, A. J., Hodges, J. R., & Young, A. W. (2002). Face and emotion processing in frontal variant frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*, 40, 655-665.
- Kertesz, A. (2004). Frontotemporal dementia/Pick's disease. *Arch.Neurol.*, 61, 969-971.
- Kertesz, A. (2006). Progress in clinical neurosciences: Frontotemporal dementia-pick's disease. *Can.J.Neurol.Sci.*, 33, 141-148.
- Kertesz, A., Davidson, W., McCabe, P., & Munoz, D. (2003). Behavioral quantitation is more sensitive than cognitive testing in frontotemporal dementia. *Alzheimer Dis.Assoc.Disord.*, 17, 223-229.
- Kertesz, A., Nadkarni, N., Davidson, W., & Thomas, A. W. (2000). The Frontal Behavioral Inventory in the differential diagnosis of frontotemporal dementia. *J.Int.Neuropsychol.Soc.*, 6, 460-468.
- Kessels, R. P., Gerritsen, L., Montagne, B., Ackl, N., Diehl, J., & Danek, A. (2007). Recognition of facial expressions of different emotional intensities in patients with frontotemporal lobar degeneration. *Behav.Neurol.*, 18, 31-36.
- Kipps, C. M. & Hodges, J. R. (2006). Theory of mind in frontotemporal dementia. *Soc.Neurosci.*, 1, 235-244.
- Kipps, C. M., Hodges, J. R., & Hornberger, M. (2010). Nonprogressive behavioural frontotemporal dementia: recent developments and clinical implications of the 'bvFTD phenocopy syndrome'. *Curr.Opin.Neurol.*, 23, 628-632.
- Kipps, C.M, Knibb, J.A & Hodges, J.R (2007) Clinical presentation of frontotemporal dementia. I: Hodges, J.R. (Ed.) Frontotemporal Dementia Syndromes (2007) (s.38-79). Cambridge University Press.
- Kipps, C. M., Nestor, P. J., Acosta-Cabronero, J., Arnold, R., & Hodges, J. R. (2009). Understanding social dysfunction in the behavioural variant of frontotemporal dementia: the role of emotion and sarcasm processing. *Brain*, 132, 592-603.

- Kosmidis MH, Aretouli E, Bozikas VP, Giannakou M, et al. (2008). Studying social cognition in patients with schizophrenia and patients with frontotemporal dementia: theory of mind and the perception of sarcasm. *Behavioural Neurology* 19(1-2):65-9.
- Kramer, J. H., Jurik, J., Sha, S. J., Rankin, K. P., Rosen, H. J., Johnson, J. K. et al. (2003). Distinctive neuropsychological patterns in frontotemporal dementia, semantic dementia, and Alzheimer disease. *Cogn Behav.Neurol.*, 16, 211-218.
- Krueger, C. E., Bird, A. C., Growdon, M. E., Jang, J. Y., Miller, B. L., & Kramer, J. H. (2009). Conflict monitoring in early frontotemporal dementia. *Neurology*, 73, 349-355.
- Lavenex I, Pasquier F, Lebert F, Petit H, Van der LM. Perception of emotion in frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999; 13: 96–101.
- Levy, J. A. & Chelune, G. J. (2007). Cognitive-behavioral profiles of neurodegenerative dementias: beyond Alzheimer's disease. *J.Geriater.Psychiatry Neurol.*, 20, 227-238.
- Levy, M. L., Miller, B. L., Cummings, J. L., Fairbanks, L. A., & Craig, A. (1996). Alzheimer disease and frontotemporal dementias. Behavioral distinctions. *Arch.Neurol.*, 53, 687-690.
- Lieberman, M. D. (2007). Social cognitive neuroscience: a review of core processes. *Annu.Rev.Psychol.*, 58, 259-289.
- Lough, S., Kipps, C. M., Treise, C., Watson, P., Blair, J. R., & Hodges, J. R. (2006). Social reasoning, emotion and empathy in frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*, 44, 950-958.
- Mackenzie, I. R., Neumann, M., Bigio, E. H., Cairns, N. J., Alafuzoff, I., Kiri, J. et al. (2009). Nomenclature for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: consensus recommendations. *Acta Neuropathol.*, 117, 15-18.

- Mathuranath, P. S., Nestor, P. J., Berrios, G. E., Rakowicz, W., & Hodges, J. R. (2000). A brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurology*, 55, 1613-1620.
- McDonald, S. (2012) New Frontiers in Neuropsychological Assessment: Assessing Social Perception Using a Standardised instrument, The awareness of social inference Test. *Australian Psychologist* 57 (2012) 39-48
- McDonald, S., Flanagan, S., Rollins, J., & Kinch, J. (2003). TASIT: A new clinical tool for assessing social perception after traumatic brain injury. *J.Head Trauma Rehabil.*, 18, 219-238.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34, 939-944.
- McKhann, G. M., Albert, M. S., Grossman, M., Miller, B., Dickson, D., & Trojanowski, J. Q. (2001). Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia: report of the Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease. *Arch.Neurol.*, 58, 1803-1809.
- Mendez, M. F., Anderson, E., & Shapira, J. S. (2005). An investigation of moral judgement in frontotemporal dementia. *Cogn Behav.Neurol.*, 18, 193-197.
- Mendez, M. F. & Shapira, J. S. (2009). Altered emotional morality in frontotemporal dementia. *Cogn Neuropsychiatry*, 14, 165-179.
- Mendez, M.F. Vinters, H.V & Cummings, J.L. (2010) Frontotemporal Dementia and Related Syndromes. I: Clinical Neurology of aging. Third Edition (s. 197-207) Albert, M.L & Knoefel. (11 sider)

- Neary, D. (2010) Frontotemporal Dementia. In: Ames, D. , Burns, A. & O'Brian, J. (Red.), *Dementia* (637-655)
London: Hodder, Arnold
- Neary, D., Snowden, J. S., Gustafson, L., Passant, U., Stuss, D., Black, S. et al. (1998). Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*, *51*, 1546-1554.
- Nestor, P.J. (2007) Neuroimaging and other investigative findings. In: Hodges, 2007 (Red.) *Frontotemporal Dementia Syndromes* (s.134-160). Cambridge University Press.
- Pasquier, F., Grymonprez, L., Lebert, F., & Van der Linden, M. (2001). Memory impairment differs in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neurocase.*, *7*, 161-171.
- Pennington, C., Hodges, J. R., & Hornberger, M. (2011). Neural correlates of episodic memory in behavioral variant frontotemporal dementia. *J.Alzheimers.Dis.*, *24*, 261-268.
- Perri, R., Koch, G., Carlesimo, G. A., Serra, L., Fadda, L., Pasqualetti, P. et al. (2005). Alzheimer's disease and frontal variant of frontotemporal dementia-- a very brief battery for cognitive and behavioural distinction. *J.Neurol.*, *252*, 1238-1244.
- Piguet, O., Hornberger, M., Mioshi, E., & Hodges, J. R. (2011). Behavioural-variant frontotemporal dementia: diagnosis, clinical staging, and management. *Lancet Neurol.*, *10*, 162-172.
- Piguet, O., Hornberger, M., Shelley, B. P., Kipps, C. M., & Hodges, J. R. (2009). Sensitivity of current criteria for the diagnosis of behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurology*, *72*, 732-737.
- Pijnenburg, Y. A., Gillissen, F., Jonker, C., & Scheltens, P. (2004). Initial complaints in frontotemporal lobar degeneration. *Dement.Geriatr.Cogn Disord.*, *17*, 302-306.
- Rahman, S., Sahakian, B. J., Hodges, J. R., Rogers, R. D., & Robbins, T. W. (1999). Specific cognitive deficits in mild frontal variant frontotemporal dementia. *Brain*, *122* (Pt 8), 1469-1493.

- Rankin, K. P., Salazar, A., Gorno-Tempini, M. L., Sollberger, M., Wilson, S. M., Pavlic, D. et al. (2009). Detecting sarcasm from paralinguistic cues: anatomic and cognitive correlates in neurodegenerative disease. *Neuroimage.*, 47, 2005-2015.
- Rascovsky, K., Hodges, J. R., Kipps, C. M., Johnson, J. K., Seeley, W. W., Mendez, M. F. et al. (2007). Diagnostic criteria for the behavioral variant of frontotemporal dementia (bvFTD): current limitations and future directions. *Alzheimer Dis.Assoc.Disord.*, 21, S14-S18.
- Rascovsky, K., Hodges, J. R., Knopman, D., Mendez, M. F., Kramer, J. H., Neuhaus, J. et al. (2011). Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*, 134, 2456-2477.
- Roberson, E. D. (2006). Frontotemporal dementia. *Curr.Neurol.Neurosci.Rep.*, 6, 481-489.
- Rohrer, J. D., Warren, J. D., Barnes, J., Mead, S., Beck, J., Pepple, T. et al. (2008). Mapping the progression of progranulin-associated frontotemporal lobar degeneration. *Nat.Clin.Pract.Neurol.*, 4, 455-460.
- Rosen, H. J., Hartikainen, K. M., Jagust, W., Kramer, J. H., Reed, B. R., Cummings, J. L. et al. (2002). Utility of clinical criteria in differentiating frontotemporal lobar degeneration (FTLD) from AD. *Neurology*, 58, 1608-1615.
- Rosen, H. J., Narvaez, J. M., Hallam, B., Kramer, J. H., Wyss-Coray, C., Gearhart, R. et al. (2004). Neuropsychological and functional measures of severity in Alzheimer disease, frontotemporal dementia, and semantic dementia. *Alzheimer Dis.Assoc.Disord.*, 18, 202-207.
- Rosen, H. J., Pace-Savitsky, K., Perry, R. J., Kramer, J. H., Miller, B. L., & Levenson, R. W. (2004). Recognition of emotion in the frontal and temporal variants of frontotemporal dementia. *Dement.Geriater.Cogn Disord.*, 17, 277-281.

- Rosso, S. M., Donker, K. L., Baks, T., Joosse, M., de, K., I, Pijnenburg, Y. et al. (2003). Frontotemporal dementia in The Netherlands: patient characteristics and prevalence estimates from a population-based study. *Brain*, 126, 2016-2022.
- Rossor, M. N., Fox, N. C., Mummery, C. J., Schott, J. M., & Warren, J. D. (2010). The diagnosis of young-onset dementia. *Lancet Neurol.*, 9, 793-806.
- Schroeter, M. L., Raczka, K., Neumann, J., & von Cramon, D. Y. (2008). Neural networks in frontotemporal dementia--a meta-analysis. *Neurobiol.Aging*, 29, 418-426.
- Seelaar, H., Rohrer, J. D., Pijnenburg, Y. A., Fox, N. C., & van Swieten, J. C. (2011). Clinical, genetic and pathological heterogeneity of frontotemporal dementia: a review. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, 82, 476-486.
- Shamay-Tsoory, S. G., Tibi-Elhanany, Y., & Aharon-Peretz, J. (2006). The ventromedial prefrontal cortex is involved in understanding affective but not cognitive theory of mind stories. *Soc.Neurosci.*, 1, 149-166.
- Shamay-Tsoory, S. G., Tibi-Elhanany, Y., & Aharon-Peretz, J. (2006). The ventromedial prefrontal cortex is involved in understanding affective but not cognitive theory of mind stories. *Soc.Neurosci.*, 1, 149-166.
- Shamay-Tsoory, S. G., Tomer, R., Berger, B. D., Goldsher, D., & Aharon-Peretz, J. (2005). Impaired "affective theory of mind" is associated with right ventromedial prefrontal damage. *Cogn Behav.Neurol.*, 18, 55-67.
- Shany-Ur, T. & Rankin, K. P. (2011). Personality and social cognition in neurodegenerative disease. *Curr.Opin.Neurol.*, 24, 550-555.

- Slachevsky, A., Villalpando, J. M., Sarazin, M., Hahn-Barma, V., Pillon, B., & Dubois, B. (2004). Frontal assessment battery and differential diagnosis of frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *Arch.Neurol.*, 61, 1104-1107.
- Smeding, H. M. & de, K., I (2000). Frontotemporal dementia and neuropsychology: the value of missing values. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, 68, 726-730.
- Snowden, J. S., Austin, N. A., Sembi, S., Thompson, J. C., Craufurd, D., & Neary, D. (2008). Emotion recognition in Huntington's disease and frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*, 46, 2638-2649.
- Snowden, J. S., Gibbons, Z. C., Blackshaw, A., Doubleday, E., Thompson, J., Craufurd, D. et al. (2003). Social cognition in frontotemporal dementia and Huntington's disease. *Neuropsychologia*, 41, 688-701.
- Spatt, J. (2003). Arnold Pick's concept of dementia. *Cortex*, 39, 525-531.
- Sprengelmeyer, R., Young, A. W., Calder, A. J., Karnat, A., Lange, H., Homberg, V. et al. (1996). Loss of disgust. Perception of faces and emotions in Huntington's disease. *Brain*, 119 (Pt 5), 1647-1665.
- Stone, V. E., Baron-Cohen, S., & Knight, R. T. (1998). Frontal lobe contributions to theory of mind. *J.Cogn Neurosci.*, 10, 640-656.
- Thompson, J. C., Stopford, C. L., Snowden, J. S., & Neary, D. (2005). Qualitative neuropsychological performance characteristics in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, 76, 920-927.
- Torralva, T., Kipps, C. M., Hodges, J. R., Clark, L., Bekinschtein, T., Roca, M. et al. (2007). The relationship between affective decision-making and theory of mind in the frontal variant of fronto-temporal dementia. *Neuropsychologia*, 45, 342-349.

- Torralva, T., Roca, M., Gleichgerrcht, E., Bekinschtein, T., & Manes, F. (2009). A neuropsychological battery to detect specific executive and social cognitive impairments in early frontotemporal dementia. *Brain*, 132, 1299-1309.
- Vogel, A., Stokholm, J. (2009). Demens. I: Gade, A., Gerlach, C., Starrfelt, R., Pedersen, P.M. Klinisk neuropsykologi, (s. 337-358). København: Frydenlund.
- Walker, A. J., Meares, S., Sachdev, P. S., & Brodaty, H. (2005). The differentiation of mild frontotemporal dementia from Alzheimer's disease and healthy aging by neuropsychological tests. *Int.Psychogeriatr.*, 17, 57-68.
- Wear, H.J., Wedderburn, C.J., Mioshi, E., Williams-Gray, C.H., Mason, S.L., Barker, R.A. & Hodges, J.R. (2008) The Cambridge Behavioral Inventory revised. *Dementia & Neuropsychologia* 2008 June;2(2): 102-107
- Wittenberg, D., Possin, K. L., Rascovsky, K., Rankin, K. P., Miller, B. L., & Kramer, J. H. (2008). The early neuropsychological and behavioral characteristics of frontotemporal dementia. *Neuropsychol.Rev.*, 18, 91-102.
- Zald, D. H. & Andreotti, C. (2010). Neuropsychological assessment of the orbital and ventromedial prefrontal cortex. *Neuropsychologia*, 48, 3377-3391.

12. Bilag