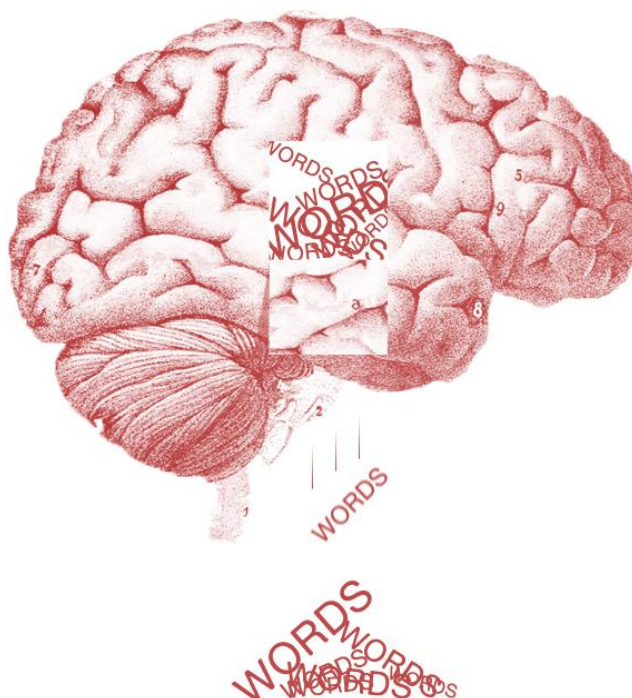




Hvad sker der, og hvad kan man gøre, når ordene forsvinder?



- En undersøgelse af semantisk demens:

*Teoretiske diskussioner af semantisk hukommelse og semantiske repræsentationer samt
en empirisk undersøgelse af ordgenoptræning ved semantisk demens.*



NATIONALT
VIDENSCENTER
FOR DEMENS

Speciale af **Nadia Falcon Bærnthsen**

August 2013
192210 anslag = 80 sider
Vejledt af Anders Gade

Tak til ...

Specialet er lavet i samarbejde med Rigshospitalets Hukommelsesklinik, som er en del af Nationalt Videnscenter for Demens. Gennem dette samarbejde har jeg fået mulighed for at deltage i et utrolig spændende studie af ordgenoptræning for patienter med semantisk demens. At kunne kombinere teori og empiri i et speciale er utrolig givende. Når man selv har siddet over for patienter, der lider af denne frygtelige sygdom, gør det, at man bedre kan forholde sig til den virkelighed, disse patienter oplever, samt se relevansen af sit arbejde. Jeg er derfor meget taknemmelig for at have fået denne mulighed.

En særlig tak skal lyde til Laila Øksnebjerg, som jeg har udført genoptræningsstudiet sammen med. Det har været spændende, udfordrende og der har været flere bump på vejen. Tusind tak for godt samarbejde og god støtte undervejs.

Derudover vil jeg gerne takke Jette Stokholm som også har været en del af studiet og med sin store neuropsykologiske viden altid har stået klar med svar på hvad som helst. Christian Buhl skal have tak for god omsorgsfuld støtte og gode tips til specialeskriveriets op- og nedture.

Tom Teasdale skal ligeledes have en tak med på vejen for god kyndig hjælp, da statistikken drillede. Sidst, men ikke mindst, stor tak til Anders Gade for en god og meget grundig vejledning, helt ned til det sidste komma.

Indholdsfortegnelse

0.1	Abstract	1
0.2	Indledning	2
0.3	Problemformulering.....	4
0.4	Opbygning	5
1	KAPITEL 1 - Generelt om semantisk demens.....	6
1.1	Klassifikation og historie	6
1.1.1	Et historisk blik på SD	7
1.1.2	Begrebsafklaring	8
1.2	Epidemiologi.....	9
1.3	Ætiologi og arvelighed	10
1.4	Kliniske diagnosekriterier.....	11
1.5	Assymetrisk lateralisering – betydning for kognitive funktioner og adfærd.....	12
1.6	Klinisk fremtræden	14
1.6.1	Sprog	14
1.6.2	Indlæring og hukommelse.....	16
1.6.3	Visuospatiale og perceptuelle funktioner	17
1.6.4	Eksekutive funktioner.....	18
1.6.5	Adfærd.....	18
1.7	Neuropsykologisk udredning	19
1.7.1	Testning af sprog.....	19
1.7.2	Testning af hukommelse	22
1.7.3	Testning af visuospatiale og perceptuelle evner	23
1.7.4	Testning af eksekutive funktioner.....	23
1.7.5	Undersøgelse af adfærd.....	24
1.8	Forandringer i hjernen ved SD	24
1.8.1	Patologiske forandringer	25
1.8.2	Strukturelle forandringer	25
1.8.3	Funktionelle forandringer	27
1.9	Sammenfatning og delkonklusion.....	27
2	KAPITEL 2 - Semantisk og episodisk hukommelse ved semantisk demens.....	29
2.1	Den klassiske distinktion mellem episodisk og semantisk hukommelse	30

2.1.1	Kritikpunkter	30
2.1.2	Nyere tænkning om episodisk og semantisk hukommelse	31
2.2	Hukommelse ved SD	32
2.2.1	Anterograd hukommelse	32
2.2.2	Retrograd hukommelse – omvendt temporal gradient?	35
2.2.3	Autobiografisk hukommelse og den omvendte temporale gradient	37
2.2.4	Opsamling – hukommelse ved SD	40
2.3	Teorier om hukommelse	41
2.3.1	Konsolideringsteori	41
2.3.2	Multiple Trace	42
2.3.3	Neurale korrelater	43
2.4	Sammenfatning og delkonklusion	44
3	KAPITEL 3 - Semantiske repræsentationer i hjernen - Multimodale eller amodale?	46
3.1	Hvad er et begreb?	47
3.2	Begreber og modaliteter	48
3.3	Multimodale semantiske repræsentationer	49
3.3.1	Evidens for modalitets-specifikke semantiske repræsentationer	50
3.3.2	Evidens på baggrund af SD-patienter	51
3.4	Amodale semantiske repræsentationer	52
3.4.1	Evidens på baggrund af SD-patienter	52
3.4.2	Anteriore temporallapper som specifikke områder for amodal semantisk repræsentation?	53
3.5	Opsamling – hvad fortæller evidensen?	56
3.6	Kombinerende teori: hub-and-spokes	57
3.6.1	Hvorfor er et amodalt hub nødvendigt?	58
3.6.2	Konvergenszone?	59
3.6.3	Kritik af hub-and-spokes	60
3.7	Sammenfatning og delkonklusion	61
3.8	Tanker på baggrund af de teoretiske diskussioner	62
4	KAPITEL 4 - Empirisk undersøgelse - Et ordgenoptræningsstudie	63
4.1	Introduktion til feltet	63
4.1.1	Tidlige fund	63
4.1.2	Generelle fund	64
4.2	Design og metode	69
4.2.1	Forsøgsdeltagere	69

4.2.2	Fremgangsmåde	69
4.3	Resultater	79
4.3.1	KB	79
4.3.2	CC	80
4.3.3	TT	82
4.4	Analyse.....	83
4.5	Diskussion	83
4.5.1	Effekt af træningen	84
4.5.2	Hvorfor er den multiple træning ikke bedre?.....	85
4.5.3	Vedligeholdelse.....	87
4.5.4	Metodiske begrænsninger	88
4.6	Konklusion	90
Referencer.....		92
Supplerende litteratur.....		102

0.1 Abstract

This theoretical and empirical study focuses on the possibility of helping patients suffering from semantic dementia (SD) relearn lost words. SD is a type of frontotemporal dementia, primarily affecting the anterior temporal lobes bilaterally, leading to a rather selective deterioration of semantic memory. Primarily the patients suffer from forgetting words and their significance, but as detailed in the thesis, this is not just a problem of naming objects, but a deeper degradation of conceptual knowledge across modalities. In SD episodic memory, new learning and other cognitive abilities are relatively spared. The empirical study therefore focuses on the possibility of using the relatively well preserved episodic memory to compensate for the loss of semantic memory. By extensive word training we attempted to help patients relearn words and their significance. The empirical study was conducted in cooperation with Rigshospitalet. It included 3 patients with SD each involved in a three week word training program. Specifically we wanted to find out if a deep multimodal training would lead to a better outcome than simple picture-word association. Conclusions are, that word training does lead to better naming, but that there are no differences between multimodal and simple training. Effects of training are better when patients still have remaining semantic knowledge. Thus, training works better early in the course of the disease.

To understand the results of the empirical study the thesis sets off by discussing theories of memory and semantic representation in the brain. When semantic memory is affected by SD a special pattern arises where new memories seem to be easier to retrieve than older ones. New facts are remembered but only if they are frequently encountered and personally relevant. Normally episodic memories change over time, becoming more generalized and “semantified”. Conversely, with SD the content of memory becomes specific and non-generalizable. This is a problem since concepts are complex entities encompassing a multitude of information. Partial knowledge of concepts is not sufficient to fully interpret and act upon the conceptual world we live in. As we shall see, there is evidence that semantic knowledge is represented in the brain both according to sensorimotoric modalities but *also* divorced from these. One theory is that the anterior temporal lobe constitutes an amodal hub that binds together modality-specific conceptual knowledge. When this area is disrupted by SD we see the characteristic pattern of deep multimodal conceptual degradation. Thus, it was hypothesized that relearning words

should incorporate multimodal information about each concept attempting to reattach all this complex information to the word. As it turns out, multimodal training did not have better effects, probably reflecting the nature of the disease as a deep loss of generalizable semantic knowledge.

0.2 Indledning

Dette speciale er en teoretisk og empirisk undersøgelse af semantisk demens (SD) og muligheden for at hjælpe patienterne med at genindlære ord, de ellers har glemt. Den teoretiske del bygger på et studie af litteraturen, og den empiriske del på et mindre ordgenoptræningsstudie med 3 patienter diagnosticeret med SD. Studiet er foretaget i samarbejde med Rigshospitalets Hukommelsesklínik og neuropsykologerne Laila Øksnebjerg og Jette Stokholm.

Semantisk demens er en variant af frontotemporal demens (FTD), hvor det primært er den semantiske (eller begrebsmæssige) hukommelse, der svækkes. Dette sker på baggrund af langsom fremadskridende neural degeneration af de anteriore dele af temporallapperne (Snowden, 2010). Det første og mest tydelige tegn på semantisk demens er, at patienterne glemmer, hvad ting hedder (Snowden, 2010). De kan fx ikke komme i tanke om, hvad et *får* eller en *blyant* hedder. Hvis man beder dem om at benævne forskellige objekter eller billeder, vil man opdage en stor grad af anomí (dvs. benævnelsesvanskeligheder). SD bliver derfor klassificeret som en type af primær progressiv afasi karakteriseret ved flydende tale, men med anomí og svækket sprogforståelse (Gorno-Tempini et al., 2011). Meget tyder dog på, at lidelsen ikke bare er sproglig, men rammer dybere: på selve det begrebsmæssige plan, hvor sprog, viden og hukommelse mødes. Patienterne har flydende tale, men vil, som sygdommen skrider frem, opleve, at både forståelsen af ord samt det at kunne udtrykke sig gennem de rette ord forringes. Ordene forsvinder simpelthen langsomt fra deres begrebsverden. Dette hindrer den daglige kommunikation og er til stor gene i hverdagen både for patienten selv og deres pårørende. Derfor er der god grund til at undersøge, om genoptræning af ord er en mulighed.

SD er en fascinerende lidelse, da den neuroanatomisk set rammer en forholdsvis afgrænset del af hjernen (Snowden, Goulding, & Neary, 1989). I modsætning til fokale hjerneskader som fx apopleksi, hvor skaden kan skære på tværs af funktionelle enheder, ser det ud til, at

patologien følger de funktionelle enheder i hjernen, og det medfører en afgrænset og specifik form for kognitiv svækkelse (Patterson, Graham, Lambon Ralph, & Hodges, 2008). Det ser ved første øjekast ud til, at patienter med SD alene får svækket deres semantiske hukommelse, samtidig med at den episodiske hukommelse er ganske velbevaret (Hodges, Patterson, Oxbury, & Funnell, 1992). Dette åbner for en unik mulighed for at lære mere om, hvordan hukommelsen fungerer. Hvis den episodiske hukommelse og dermed evnen til at indlære nyt materiale er velbevaret, er der måske mulighed for, at patienterne kan genindlære noget af den semantiske viden, der ellers er under nedbrydning. Det er naturligvis ikke helt så ligetil. Påstanden om velbevaret episodisk hukommelse hos SD-patienterne er stadig til diskussion, og formentlig kan episodiske og semantiske hukommelsessystemer ikke forstås og opdeles helt så kategorisk (Snowden, Griffiths, & Neary, 1996). Derudover er der stadig uenigheder om, hvordan vi i det hele taget skal forstå repræsentationer af semantisk viden og begreber i hjernen. Hvordan ligger begrebsmæssige oplysninger lagret i hjernen? Et vigtigt spørgsmål, der er relevant for muligheden for genoptræning, er, om semantiske repræsentationer ligger samlet ét sted i hjernen, eller om det er distribueret. Man diskuterer lige nu, om repræsentationerne er knyttet til sensorimotoriske modaliteter, eller om de er repræsenteret adskilt herfra. Disse diskussioner vedrørende hukommelsessystemer og semantiske repræsentationer ønsker jeg i dette speciale at dykke nærmere ned i. Gennem et studie af litteraturen på området vil jeg undersøge og diskutere, hvilke synspunkter der lige nu ser ud til at være bedst validerede. Disse diskussioner skal lede op til det empiriske ordgenoptræningsstudie og danne grundlag for bedre at kunne forstå de resultater, vi får.

Nogle få internationale studier har ligesom os forsøgt at tilbyde SD-patienter ordgenoptræning og benytte den forholdsvis velbevarede nyindlæring til at kompensere for anomien. Dette med ganske god succes, da det har vist sig, at patienterne faktisk godt kan genindlære ord. De har dog svært ved at generalisere deres viden og bruge det, de har lært, i andre sammenhænge, herunder genkende andre udgaver af ordet. I vores eget studie har vi genoptrænet 3 patienter med SD. Efter baselinetestning udvalgte vi 90 ord, som patienten havde svært ved. Disse blev randomiseret ud på tre lister med 30 ord i hver, som enten blev trænet med simpel træning i hjemmet, gennem dyb multimodal træning både hjemme og på klinikken eller slet ikke (kontrol). Træningen forløb over 3 uger med hjemmetræning hver dag og 6 besøg på Hukommelsesklinikken. Efter afsluttet træning blev patienternes

benævnelse og semantiske viden testet ved brug af helt nye billeder for at se, om ordkendskabet var generaliseret. Vores hypotese var, at patienter gennem den multimodale træning ville kunne opbygge dybere semantiske repræsentationer, der bedre kunne generaliseres.

Årsagen til interessen i ordgenoptræning af SD-patienter er todelt. For det første giver det mening at undersøge, om man kan tilbyde patienter med denne invaliderende sygdom en behandling, der i bedste fald kan sinke sygdommens udvikling. For det andet er der mulighed for at lære yderligere om den menneskelige hukommelse og semantiske repræsentationer i hjernen. Som Snowden (2002) udtrykker det:

"such patients provide the gateway to improved understanding of semantic memory"

0.3 Problemformulering

I dette speciale ønsker jeg at besvare spørgsmålene:

Er det muligt at genoptræne SD-patienters benævnelse af ord, og er det muligt at foretage en dybere multimodal semantisk genoptræning, som gør, at patienterne i højere grad kan generalisere deres ordkendskab?

Disse spørgsmål vil jeg besvare på baggrund af:

- 1) Teoretiske diskussioner af to fundamentale neuropsykologiske problemstillinger, nemlig:
 - a. Forholdet mellem den **semantiske** og den **episodiske** hukommelse – hvordan skal vi forstå disse hukommelsessystemer, deres interaktion og den særlige hukommelsessvækkelse ved SD?
 - b. **Semantiske repræsentationer** i hjernen – er semantisk repræsentation modalitetsspecifik, amodal eller begge dele?
- 2) Et empirisk ordgenoptræningsstudie af 3 patienter, alle diagnosticeret med semantisk demens på Rigshospitalets Hukommelsesklinik.

0.4 Opbygning

Specialet er opbygget af 4 kapitler. Kapitel 1 er en generel redegørelse for, hvad man på nuværende tidspunkt ved om lidelsen SD, især med fokus på den neuropsykologiske viden på området. Kapitel 2 og 3 er teoretiske diskussioner omkring neuropsykologiske problemstillinger, der knytter sig til SD. I kapitel 2 diskuteres, hvordan den semantiske og episodiske hukommelse interagerer, og i kapitel 3 hvordan semantisk viden er repræsenteret i hjernen. Der var flere mulige teoretiske diskussioner, man kunne have taget fat i, men disse to er udvalgt, da de er mest relevante for den empiriske del af specialet. Kapitel 4 er en mindre empirisk undersøgelse af ordgenoptræning for patienter med SD og indeholder en beskrivelse af den metode, vi har benyttet, samt de resultater, vi er kommet frem til. Til sidst i kapitel 4 diskuteres resultaterne i forhold til de teoretiske diskussioner i resten af specialet, og der konkluderes.

KAPITEL 1

Generelt om semantisk demens

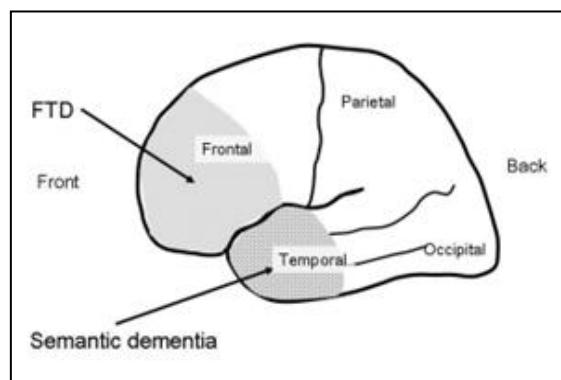
Første kapitel af specialet er en generel redegørelse for, hvad man i dag ved om semantisk demens. Jeg vil komme ind på SD's historie, diagnosekriterier, epidemiologi, neuroanatomiske og neuropatologiske forhold og selvfølgelig de klinisk neuropsykologiske forhold ved lidelsen. Da dette er et neuropsykologisk speciale ligger fokus især på sidstnævnte.

1.1 Klassifikation og historie

I dag er der efterhånden opnået bred enighed om at benytte termen semantisk demens. Der har dog været en del begrebsforvirring inden for feltet (Snowden et al., 1996), og SD har haft flere forskellige navne, bl.a. temporal variant FTD og progressiv flydende afasi. Denne begrebsforvirring bunder dels i, at der har været uenighed om, hvilket beskrivelsesniveau man skulle tage udgangspunkt i, og dels i den rækkefølge, de forskellige opdagelser inden for feltet er blevet gjort.

Semantisk demens hører ind under paraplybetegnelsen frontotemporal demens (FTD). Denne demensform er karakteriseret ved løbende degeneration af frontallapperne og temporallapperne (Neary et al., 1998). I modsætning til den hyppigste demensform Alzheimers Demens (AD), som skyldes en helt bestemt form for patologisk ændring af hjernevævet, er det blevet fundet, at det ikke er én enkelt neuropatologi, som er årsag til atrofien ved FTD. Patologien viser sig i stedet at være heterogen og skyldes forskellige typer forandringer i enten tau- eller ubiquitinproteiner (Snowden, 2010). Til trods for denne heterogenitet viser de kliniske symptomer og de overordnede anatomiske forandringer sig at være ganske homogene (Ibid.). Så i stedet for at navngive på baggrund af patologien, fik FTD sit navn efter de områder i hjernen der primært blev ramt af atrofi, altså de frontale og temporale områder (Brun et al., 1994). Det er bredt accepteret, at FTD kan inddeles i tre undergrupper, nemlig adfærdsvarianten af FTD (bv-FTD), progressiv ikke-flydende afasi

(PNFA) og semantisk demens (Neary et al., 1998; Weder, Aziz, Wilkins, & Tampi, 2007). Alt efter hvor nedbrydningen af hjernevævet rammer først og mest markant vil man se forskellige kliniske udtryk af lidelsen. Lidt forenklet beskrevet vil det være sådan, at hvis frontallapperne atrofierer mest, vil man se en bv-FTD, atrofierer området omkring fissura Sylvii, mellem frontal- og temporallapperne vil man se en PNFA og atrofierer de anteriore temporallapper, vil man se en SD (Snowden et al., 1996) (se Figur 1).



Figur 1

fra:http://www.cerebralfunctionunit.co.uk/ftld_overview.html

1.1.1 Et historisk blik på SD

I 1892 og 1904 udgav Arnold Pick to artikler, hvori han beskrev 5 patienter med progredierende mentale forstyrrelser og især svære afatiske symptomer. Ved post-mortem undersøgelser fandt han især atrofi af patienternes venstre temporale korteks. Disse patienter har formentlig lidt af enten SD eller PNFA (Grossman & Ash, 2003; Hodges et al., 1992; Snowden, 2010). I 1906 fulgte en artikel, der i stedet omhandlede patienter med bilateral frontal atrofi og dertilhørende adfærdsmæssige forstyrrelser og som derfor sandsynligvis har lidt af bv-FTD (Hodges, 2010). 5 år senere undersøgte Alois Alzheimer hjernerne fra alle Picks patienter og fandt ud over markant atrofi af frontale og temporale områder specielle histopatologiske forandringer (Grossman & Ash, 2003). Han fandt såkaldte inklusionslegemer og ballonceller, som han til ære for Arnold Pick navngav hhv. *Pick bodies* og *Pick cells* (Garrard & Hodges, 2000). I 1922 introduceredes betegnelsen Picks sygdom til at dække over sygdomme med denne patologi (Hodges, 2010). Picks sygdom er blevet brugt som alternativ betegnelse for frontotemporal demens, også i nyere tid. Det er dog lidt misvisende, da man i dag ved, at der ses forskellige typer af patologi hos FTD-patienter og ikke kun Pick-patologi.

Efter Picks arbejde omkring århundredeskiftet gik der mange år, før der igen blev vist interesse for fænomenet. To forskellige forfattere begyndte at beskrive patienter med semantiske og sproglige forstyrrelser. Warrington (1975) fokuserede mest på den semantiske svækkelse, og Mesulam (1982) fokuserede på den sproglige svækkelse. Her delte forskningen sig i to grene.

Warrington (1975) beskrev 3 patienter med selektiv svækkelse af den semantiske hukommelse. Efter grundig neuropsykologisk undersøgelse af alle 3 patienter argumenterede hun for, at patienternes manglende evne til at identificere dagligdags objekter ikke skyldtes hverken intellektuelle, perceptuelle eller sproglige forstyrrelser. I stedet så det ud til, at selve den begrebslige forståelse af objekterne var under nedbrydning. Warrington trak på den, dengang nye distinktion mellem episodisk og semantisk hukommelse (Tulving, 1972), som hun mente, at hendes kliniske iagttagelser og neuropsykologiske data støttede op om. Denne distinktion vendes der tilbage til i kapitel 2.

Den anden gren af forskningen, der fokuserede på det sproglige, startede, da Mesulam (1982) beskrev 6 patienter med progredierende afatisk lidelse uden generaliseret demens og oftest med langsom, afbrudt talestrøm, ordfindingsbesvær og enkelte parafasier. Mesulam gav lidelsen det overordnede navn *primær progressiv afasi* (PPA) (Hodges & Patterson, 2007). Siden fulgte der et hav af artikler fra mange forfattere, der beskrev omkring 100 patienter med PPA. Det blev dog langsomt tydeligt, at der inden for denne overordnede betegnelse gemte sig to adskilte syndromer. Det ene var karakteriseret af ikke-flydende spontantale, med fonologiske og syntaktiske fejl og svarede mest til Mesulams oprindelige cases. Dette kaldes i dag PNFA. Det andet syndrom var karakteriseret af flydende spontantale med anomi og svækket sprogforståelse og blev derfor kaldt progressiv flydende afasi. Sidstnævnte svarede til den lidelse, som Warrington beskrev i 1975, altså SD.

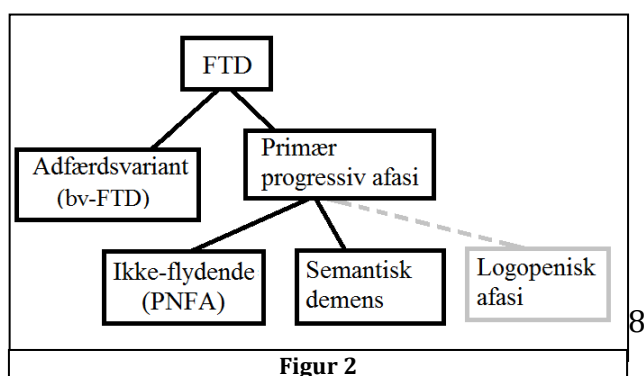
I 1989 beskrev Snowden et al. yderligere 3 patienter med en lidelse, de nu navngav *semantisk demens*. Forfatterne så en mulig sammenhæng med PPA, selvom de understregede, at lidelsen ikke alene var sproglig, men viste semantisk svækkelse på tværs af modaliteter.

1.1.2 Begrebsafklaring

Som følge af historien har der været en del uklarhed om sprogbrugen ved FTD, og der ses stadig rester af dette i litteraturen. Gennem specialet bruger jeg konsistent de samme termer

og forkortelser, så forvirring undgås (se Figur 2).

Som det fremgår af figuren, kan FTD først opdeles i to kategorier, efter om det primært



medfører adfærdsmæssige forandringer (bv-FTD) eller sproglige forandringer (PPA). PPA kan yderligere opdeles i SD og PNFA. I nyere tid er der blevet tilføjet en logopenisk variant til de primære progressive afasier (Gorno-Tempini et al., 2011). Denne variant skyldes oftest AD-patologi (Carthery-Goulart, Knibb, Patterson, & Hodges, 2012) og passer dermed ikke ind under den øverste paraply; FTD.

Når jeg vælger at benytte begrebet semantisk demens i stedet for progressiv flydende afasi eller temporal variant FTD, er det ikke kun fordi, der er bred enighed blandt forfattere om at benytte denne term. Der ligger i selve ordet en antagelse om, at den kognitive svækkelse ligger dybere end det sproglige, nemlig på det semantiske eller begrebsmæssige plan. Dvs. at valget ingenlunde er tilfældigt.

1.2 Epidemiologi

Meget få studier har specifikt undersøgt de epidemiologiske forhold ved SD (Hodges & Patterson, 2007). Derfor er litteraturen præget af antagelser og varierende tal.

FTD og herunder SD er traditionelt blevet set som neurodegenerative sygdomme med præsenil debut, dvs. debut < 65 år (Shimizu et al., 2011). Overordnet set er FTD den næsthyppest præsenele demenssygdom lige efter AD. Prævalensen (det samlede antal personer, der lider af sygdommen på et bestemt tidspunkt) af FTD er blevet fundet til at være et sted mellem 4 og 15 pr. 100.000 (Hodges & Patterson, 2007). I en klinik i Cambridge fik 10 % af alle henviste stillet en FTD diagnose, heraf fik 25 % diagnosen SD (Hodges et al., 2010). I en anden klinik var det dog kun 10 % af det samlede antal FTD-patienter, der havde SD (Kertesz, Jesso, Harciarek, Blair, & McMonagle, 2010). De varierende tal skyldes formentlig, at nogle af SD-patienterne fejldiagnosticeres pga. utilstrækkelig viden om sygdommen. Det er således fortsat uklart, præcis hvor hyppigt SD forekommer. Ud fra disse tal ligger prævalensen af SD et sted mellem 0,5-4 pr. 100.000, og det er dermed en sjælden demensform. Til sammenligning ligger prævalensen for AD hos personer over 65 år ifølge europæiske studier på 5-10 % (Vogel & Stokholm, 2009).

Hodges og kolleger (2010) har opgjort demografiske forhold for alle de patienter (n=100), de gennem årene har diagnosticeret med SD. Tallene afspejler desværre kun forholdene i denne ene klinik, men er de bedst tilgængelige. I studiet viste det sig, at den gennemsnitlige alder for

at modtage diagnosen var 64,2 år (rangerende fra 40-79 år) og kun lige lå under den arbitrære grænse på 65 år for præsenil debut. Forskerne fandt dog også ud af, på baggrund af pårørendes vurderinger, at de første symptomer i gennemsnit var opstået ca. 4 år, før diagnosen blev stillet. De fandt desuden langt mere positive tal for overlevelse end hidtil antaget. Hvor man tidligere estimerede at personer med SD i gennemsnit overlevede ca. 8 år, viste det sig i stedet, at 50 % var levende 12,8 år, efter diagnosen blev stillet. Der var 60 mænd og 40 kvinder i dette sample, hvilket peger på en nogenlunde ligelig kønsfordeling.

1.3 Ætiologi og arvelighed

Som nævnt skyldes SD patologiske ændringer i hjernevævet, som medfører atrofi og hypometabolisme. Det vides dog på nuværende tidspunkt ikke, hvad der er den bagvedliggende årsag til, at denne hjernepatologi opstår. Er det miljømæssige eller genetiske faktorer, der spiller mest ind?

For at finde ud af, om en sygdom er arvelig, kigges bl.a. på familiefrekomsten. Det er dog et stort problem, at man ikke kan vide, om de diagnoser, der blev lavet på nu afdøde familiemedlemmer var korrekte (Goldman et al., 2005). Fx kan en patients bedstemor være blevet diagnosticeret med en psykiatrisk lidelse eller med AD, som i virkeligheden dækkede over bv-FTD (Hodges & Miller, 2001a). I studier af arvelighed bliver spørgsmålet derfor, dels hvor grænsen skal sættes for, hvad man accepterer som positiv familiefrekomst, og dels hvor langt ud i familien man kan argumentere for en årsagssammenhæng.

Det er fundet, at op til 40 % af alle tilfælde af FTD har en familiehistorie med en eller anden form for neurodegenerativ sygdom. Tallet er dog kun 10 og 20 % for sikker frekomst af FTD eller præsenil demens i familien (Hodges et al., 2010). Hovedparten af de arvelige FTD-tilfælde skyldes mutationer i progranulin- og MAPt-generne (Microtubule Associated Protein tau).

Goldman et al. (2005) har fundet, at der er stor forskel i arvelighed mellem de forskellige FTD-typer, og faktisk ser det ud til, at SD er den mindst arvelige. Kun 1,9 % af SD-patienterne havde et mønster, der pegede på autosomal dominant arvelighed, og 17 % havde en familiehistorie med mindst én førstegradsslægtning med enten demens eller amyotrofisk lateral sclerose. De tilsvarende tal for hele gruppen af FTD-tilfælde var hhv. 13,4 % og 37,6 %.

Derfor ser det på nuværende tidspunkt ud til, at SD forekommer sporadisk, og at arveligheden ikke spiller en specielt stor rolle.

Kun et enkelt studie har undersøgt medicinske og miljømæssige risikofaktorer for sporadisk FTD og fandt kun et signifikant resultat, nemlig at et mindre hovedtraume betød en 3,3 gange større risiko for FTD (Rosso et al., 2003). Rygning, alkohol og kemikaliepåvirkning så ikke ud til at være hverken risiko- eller beskyttende faktorer (Ibid.). Hvilke risikofaktorer der har betydning for, om patienter får SD er fortsat ikke undersøgt. Samlet set er vi altså nærmest på bar bund i forhold til at kunne konkludere noget om ætiologien, der ligger bag SD.

1.4 Kliniske diagnosekriterier

De første tentative diagnosekriterier for FTD blev defineret af Lund-Manchester-grupperne i 1994 (Brun et al.). 4 år senere blev der opnået international enighed om diagnosekriterier for FTD og de tre undergrupper (Neary et al., 1998). De nyeste diagnosekriterier for SD stammer fra Gorno-Tempini et al. (2011), og Nationalt Videnscenter for Demens anbefaler, at man benytter sig af disse. De artikler, der er udgivet mellem 1998 og 2011, henviser naturligvis stadig til Neary-kriterierne, da det var de anbefalede diagnosekriterier dengang. Derfor skal der naturligvis også skeles til Neary-kriterierne her, da meget af den forskning, jeg senere henviser til, bygger på disse.

Gorno-Tempini-kriterierne tager udgangspunkt i SD's tilhørsforhold til PPA. Diagnosticeringen foregår som en totrinsraket, hvor det først afgøres, om patienten har PPA, og siden, hvilken af de tre typer det er (SD, PNFA eller logopenisk). For først at kunne diagnosticeres som PPA fremgår det, at den sproglige svækkelse skal være den mest fremtrædende og tidligste kognitive svækkelse. Eksklusionskriterierne er bl.a., at der ikke må være markante tidlige tegn på episodisk hukommelsessvigt.

For at stille den kliniske diagnose SD må *begge disse to kernesymptomer* være til stede:

1. Svækket konfrontationsbenævnelse.
2. Svækket enkeltordsforståelse.

Desuden skal *mindst 3 af følgende symptomer* være til stede:

1. Svækket objektkendskab
2. Overfladealeksi eller -agrafi

3. Bevaret gentagelse
4. Bevaret sprogproduktion (grammatik og motorisk tale)

Den kliniske diagnose *semantisk demens* kan altså stilles, hvis disse kriterier er opfyldt. Hvis man desuden har resultater fra billeddannelsesteknikker, der viser enten markant atrofi, hypoperfusion eller hypometabolisme i de anteriore temporallapper, kan man stille diagnosen *billeddannelses-understøttet SD* (Gorno-Tempini et al., 2011). Diagnosen *SD med definitiv patologi* kan først stilles, når man har tilgængelige histopatologiske prøver fra hjernevævet dvs. først efter patientens død.

Alle de ovenfor opremsede kliniske symptomer var medtaget i de tidligere Neary-kriterier (Neary et al., 1998), om end med en lidt anderledes ordlyd. De udspecificerer bl.a., at det er et *tab af ordbetydning*, der medfører svækket benævnelse og forståelse. De har således større fokus på de bagvedliggende semantiske problemer og ikke alene, hvordan det manifesterer sig sprogligt. I Neary-kriterierne er der, foruden de ovennævnte, nævnt følgende kernesymptomer:

- Semantiske parafasier i talen.
- Der *kan* være prosopagnosi; altså svækket evne til at identificere ansigter.
- Bevaret perceptuel matching og evne til at kopiere tegninger.
- Bevaret evne til at læse og skrive ortografisk regelmæssige ord.

1.5 Asymmetrisk lateralisering – betydning for kognitive funktioner og adfærd.

Atrofien i de anteriore temporallapper, som forårsager SD, sker bilateralt, men i næsten alle tilfælde asymmetrisk, således at der er en markant højere grad af atrofi i den ene hemisfære (se afsnit 1.8). I ca. 3/4 af de rapporterede tilfælde er der overvejende venstresidig atrofi (V>H), mens den sidste fjerdedel har overvejende højresidig atrofi (H>V) (Hodges et al., 2010). At denne neurale forskel medfører forskelle i det kliniske udtryk, er egentlig ganske velkendt og nævnes lidt i flæng også i tidligere artikler om SD (se fx Snowden et al., 1996). Forskellene er dog ikke særlig velundersøgte og velbeskrevne. Et enkelt studie af Thompson, Patterson, & Hodges (2003) forsøgte at rette op på dette. Forfatterne opgjorde forekomsten af

både kognitive og adfærdsmæssige symptomer blandt 47 SD-patienter (36 V>H, 11 H>V). De fandt signifikante forskelle i frekvensen af flere symptomer, disse ses opremset i Tabel 1:

Tabel 1

	Venstresidig overvægt af atrofi V>H	Højresidig overvægt af atrofi H>V	
Procentandel	74 %	26 %	Ifølge Hodges et al., 2010
Signifikant ofte forekomst af:	Ordfindingsbesvær Forståelsesproblemer	Svækket personidentifikation Socialt uønsket opførsel Tab af job Manglende indsigt	Ifølge Thompson et al., 2003

Det er især de sproglige svækkelser, der fylder hos V>H-patienterne, mens det i højere grad er adfærdsmæssige ændringer samt svækket persongenkendelse, der ses ved H>V. Dette er ikke så overraskende, da højre fusiform gyrus menes at være der, hvor ansigtsgenkendelse processeres, og venstre hemisfære central er for processering af sprog. Gennem tiden er der blevet beskrevet flere tilfælde, hvor H>V-SD primært manifesterede sig i form af progressiv prosopagnosi, altså ansigtsgenkendelsesdeficit med snigende debut (Snowden et al., 1996). Prosopagnosien ved SD er dog ikke begrænset til den visuelle sans, men mere multimodal, og personer kan således hverken kendes på deres ansigt, stemme eller navn (Josephs et al., 2008). Deres prosopagnosi afspejler et mere fundamentalt tab af semantisk viden om personen (Hodges & Miller, 2001b). Det skal understreges, at selvom det har vist sig, at der er forskelle på H>V og V>H, taler vi stadig om variation inden for den samme sygdom.

I litteraturen er der en tendens til helt at ignorere eller kun flygtigt nævne patienter med højresidig overvægt. Selv i de gældende diagnosekriterier fra Gorno-Tempini (se 1.4) er der nærmest udelukkende fokus på de sproglige aspekter ved lidelsen, og aspekter som prosopagnosi eller adfærdsendringer nævnes slet ikke. Disse er dog medtaget som mulige symptomer i de ældre Neary-kriterier, og man kunne argumentere for, at de burde være blevet bibeholdt i diagnosekriterierne, især for ikke at komme til at overse nogle ganske tydelige, om end mindre sproglige tegn på semantisk svækkelse.

Der er endnu ikke fundet en forklaring på, hvorfor der er færre registrerede tilfælde af H>V SD. En mulig forklaring kunne være, at patienterne med H>V ikke opdages, fordi deres symptomer er for subtile, da det ikke i lige så høj grad rammer deres sproglige evner. Hodges et al. (2010) fandt dog, at H>V gruppen var lige så hurtig til at henvende sig i klinikken som V>H gruppen. Det peger altså på, at symptomerne ikke er for subtile. En anden forklaring kunne være, at H>V-patienterne i højere grad fejldiagnosticeres med en psykiatrisk diagnose, da de har en mere udpræget grad af adfærdsmæssige forstyrrelser (Thompson et al., 2003). Indtil videre må det dog stå hen i det uvisse, hvad denne lateraliseringsforskel skyldes.

1.6 Klinisk fremtræden

I dette afsnit vil jeg redegøre for, hvordan forskellige kognitive domæner er svækket ved SD, og hvordan det kommer til udtryk. Adfærdsmæssig fremtræden medtages, til trods for at det ikke som sådan hører ind under kognitive domæner. Jeg fokuserer her på den kliniske fremtræden, mens der i 1.7 kigges på, hvordan samme kognitive domæner kan undersøges.

1.6.1 Sprog

Spontantale

I den tidlige fase af sygdomsforløbet har SD-patienter flydende og uanstrengt spontantale og det er ikke sikkert, at man ved almindelig samtale vil lægge mærke til noget specielt påfaldende. Det mest markante og tidlige symptom ved SD er anomi, hvor patienten ikke kan komme i tanke om specifikke ord (Hodges et al., 2009). Patienterne kompenserer for dette ved fx at lave sproglige omskrivninger eller bruge et mere generelt ord i stedet. Ordfindingsbesværet kan medføre pauser i talestrømmen, hvor der ledes efter det rigtige ord. Nogle gange vil patienten lave semantiske parafasier, altså betydningsmæssige sprogfejl, hvor ord udskiftes med andre betydningsmæssigt relaterede ord (fx siger *kop* i stedet for *kande*) (Garrard & Hodges, 2000). Ellers er spontantalen præget af normal artikulation, prosodi og syntaks (Patterson et al., 2008) samt nogenlunde normal talehastighed. Det er dog blevet observeret, at flere SD-patienter faktisk er overdrevet snakkesalige med hurtig tale og stor trang til at fortælle, dog ofte uden pragmatisk hensyntagen, hvor samtalepartneren gives mulighed for at tale (Kertesz et al., 2010). Sidstnævnte skyldes formentlig en tendens til manglende adfærdshæmning.

Progression af talevanskeligheder

Jo mere fremskreden sygdommen bliver, jo mere udpræget bliver anomien og jo færre indholdsord vil der være i talen. Den vil blive mere og mere præget af floskler ("*Sådan er der jo så meget*"), gentagelser og semantiske parafasier. Nogle patienter vil have tendens til at perseverere meget i de samme emner (Kertesz et al., 2010). Andre vil løbende sænke talemængden. I gennemsnit vil der være ca. en femtedel af patienterne, der er holdt helt op med at tale efter 7 år med lidelsen (Kashibayashi et al., 2010). Navnet *flydende afasi* er derfor ikke nødvendigvis passende for lidelsen, når den progredierer.

Der er blevet fundet et meget karakteristisk mønster for ændringer i benævnelse i takt med sygdomsprogression. Ofte erstattes det korrekte ord i begyndelsen med et semantisk relateret ord (fx zebra → giraf), så med et relateret og mere højfrekvent ord (zebra → hest), senere med en overordnet kategori (zebra → dyr), for til sidst slet ikke at kunne benævnes (zebra → "*jeg ved det ikke*") (Hodges et al., 2009). De ord, der kan benævnes i længst tid, er dem med en høj grad af personlig velkendthed, høj frekvens i sproget samt dem, der gennemsnitligt læres tidligst i barndommen (Hodges, Graham, & Patterson, 1995; Lambon Ralph, Graham, Ellis, & Hodges, 1998).

Sprogforståelse

Det er ikke bare det sproglige udtryk (talen), der er påvirket, men også sprogforståelsen. Forståelsen vil dog samlet set altid være bedre bevaret end taleproduktionen (Garrard & Hodges, 2000). Især forståelsen af enkeltord rammes, mens den overordnede sætningsforståelse bibeholdes. I begyndelsen kan svækket enkeltordsforståelse være svær at opdage, da forståelsen af de mindst hyppige ord forsvinder først, og man ikke behøver forstå alle ord i en sætning for at fange den overordnede betydning (Hodges & Patterson, 2007). Mange patienter mener ikke selv, at de har problemer med at forstå, hvad der bliver sagt (Kipps, Knibb, & Hodges, 2007). Senere i forløbet bliver den svækkede forståelse dog mere tydelig både for patienten selv og for andre. Man vil opleve, at patienterne spørger til ord, man har brugt: "*Computer? Hvad er en computer?*". Kertesz et al. (2010) fandt i et studie, at *hvad-er-spørgsmålet* forekom hos 34 ud af 37 patienter med SD. Med denne høje forekomst samt fraværet af hvad-er-spørgsmålet hos patientgrupper med AD, PNFA og bv-FTD mente forskergruppen ligefrem, at tilstedeværelsen af spørgsmålet kunne benyttes diagnostisk.

Til trods for den svækkede enkeltordsforståelse vil der selv længere fremme i sygdomsforløbet stadig være intakt forståelse af grammatiske regler, og en SD-patient vil kunne svare korrekt på spørgsmål som; *"Tigeren blev slået ihjel af løven. Hvem døde?"*, også selvom de ikke nødvendigvis forstår ordene *tiger* og *løve* (Snowden et al., 1989).

Læsning og skrivning

Både ved læsning og skrivning har flere forskere observeret regulariseringsfejl, hvor uregelmæssige ord læses højt eller skrives ned efter regelmæssige principper (fx læses *gage* højt, som om det rimer på *kage*, eller *færge* skrives ned som *fao*) (Snowden et al., 1996). Dette skyldes en selektiv brug af den direkte rute mellem grafem og fonem, hvilket for læsning kaldes overfladealeksi, og for skrivning overfladeagrafi (Nørgaard & Starrfelt, 2009; Starrfelt, 2009). Det findes dog ikke hos alle SD-patienter og er derfor ikke et krav for at stille diagnosen.

1.6.2 Indlæring og hukommelse

Når patienter første gang møder til undersøgelse, vil de typiske klager være, at de *"har problemer med hukommelsen"* eller *"ikke kan huske ordene længere"* (Hodges & Patterson, 2007). Det beskrives altså som et hukommelsesproblem. Patienterne oplever at glemme, hvad ting hedder, eller navne på personer. De er dog gerne i stand til at give udførlige beskrivelser af episoder, hvor de ikke har kunnet komme i tanke om et eller andet ord. Dette er et ganske andet billede, end det man ser ved amnestisk syndrom. SD-patienterne fremtræder med en umiddelbart velbevaret episodisk hukommelse. Der refereres ofte i den tidlige litteratur til kvalitative observationer af, at den episodiske hukommelse ser ud til at være upåvirket (fx Snowden et al., 1996; Warrington, 1975). Det beskrives, at patienterne er i stand til at huske aftaler, og hvad man for nylig har talt om. Det blev derfor en overgang taget for gode varer, at patienternes episodiske hukommelse fungerede upåfaldende, selvom det formelt set var svært at teste ordentligt (Hornberger & Piguet, 2012). Velbevaret episodisk hukommelse indgik i de første forsøg på at definere diagnosekriterierne (Brun et al., 1994) og indgår stadig som et eksklusionskriterium for SD-diagnosen (Gorno-Tempini et al., 2011). Dette er i de senere år blevet kritiseret, og der argumenteres i stedet for, at billedet er langt mere komplekst (Hornberger & Piguet, 2012). Det vendes der tilbage til i afsnit 1.7.2 og i kapitel 2.

1.6.3 Visuospatiale og perceptuelle funktioner

Det nævnes ofte i litteraturen, at visuospatiale og perceptuelle funktioner er velbevarede hos SD-patienter (se fx Simons, Graham & Hodges, 2002). Visuoperceptuelle deficits er desuden ifølge Gorno-Tempini et al. (2011) et eksklusionskriterium. Tidligere var det især vigtigt at kunne adskille andre demensformer fra AD, og visuospatiale forstyrrelser er netop et af de mest fremtrædende symptomer ved AD (Snowden, Griffiths, et al., 1996). Det viser sig bl.a. ved, at AD-patienter kan have problemer med at fare vild (Shimizu et al., 2011). SD-patienter derimod er generelt gode til at finde rundt, både i kendte omgivelser og på nye steder. Derudover er det blevet observeret, at SD-patienter ofte finder glæde i at lægge puslespil (Kertesz et al., 2010). Begge dele tyder på velbevarede visuospatiale evner. De visuospatiale funktioner er velbevarede langt hen i sygdomsforløbet, dog er det blevet fundet at SD-patienter med sen debut (>65 år) har milde visuospatiale svækkelser ift. dem med tidligdebut (Shimizu et al., 2011). De sent debuterende SD-patienter udviste dog ingen *fare-vild-adfærd* ligesom AD-patienterne.

Ift. de perceptuelle evner kunne man foranlediges til at tro at der forekommer svækkelser, idet SD-patienterne kan have svært ved at benævne og genkende objekter. De kan altså have en form for agnosi, dvs. genkendelsesdeficit, for visse objekter. Der er dog stor forskel på ikke at kunne genkende et objekt og ikke at kunne percipere det. Ved SD ligger problemet i at relatere det perceptuerede til eksisterende semantisk viden, og det er dermed ikke et perceptuelt problem, men kan snarere kaldes associativ agnosi (Gerlach & Marstrand, 2009). Ved ægte associativ agnosi er de semantiske repræsentationer dog intakte, men forbindelsen til strukturelle repræsentationer af et objekt er afbrudt (Ibid.). Ved SD mener man, at det er selve den semantiske repræsentation, der er under nedbrydning (Lambon Ralph & Patterson, 2008). Agnosien ved SD ser ikke ud til at være modalitetsspecifik, og derfor kan en patient med SD heller ikke genkende et objekt, når det præsenteres gennem en anden modalitet end den visuelle, altså hvis man fx giver patienten mulighed for at røre ved objektet. Fx fandt Bozeat et al. (2000a), at SD-patienter havde udpræget besvær med at matche en lyd til billedet af det dyr/objekt, der laver lyden. Da ord slet ikke indgik i hverken stimulus eller respons, konkluderede de, at den semantiske svækkelse eksisterer adskilt fra det verbale domæne på et mere grundlæggende begrebsmæssigt plan. Denne diskussion kommer jeg yderligere ind

på i kapitel 3. Alt i alt har SD-patienter velbevarede visuospatiale og perceptuelle evner også længere henne i sygdomsforløbet.

1.6.4 Eksekutive funktioner

Eksekutive funktioner listes ofte op sammen med de visuospatiale funktioner, som et domæne der er forholdsvis velbevaret hos SD-patienterne (se fx Hoffman & Lambon Ralph, 2011). Dette begrundes dog ofte med ganske få tests, som i flere tilfælde kunne kritiseres for ikke at være tilstrækkeligt sensitive over for forskellige typer af eksekutiv svækkelse (Hodges & Miller, 2001b) (se afsnit 1.7.4). Ud fra pårørendevurderinger ser det omvendt ud til, at de fleste SD-patienter i dagligdagen udviser tegn på: dårlig dømmekraft, mangelfuld planlægning, distraherbarhed og ringe egenomsorg (Bozeat, Gregory, Lambon Ralph, & Hodges, 2000). Dette i lige så høj grad som hos patienter med bv-FTD. At påstå at eksekutive funktioner er velbevarede hos SD-patienter, ser ud til at være en tilsnigelse. Dette er naturligvis også udtryk for, at eksekutive funktioner er et begreb, der dækker over en bred vifte af komplekse funktioner, og det bliver ganske upræcist, bare at tale overordnet om dem. Patienternes arbejdshukommelse (som også hører ind under de eksekutive funktioner) og især deres fonologiske arbejdshukommelse er velbevaret også senere i sygdomsforløbet (Matuszewski et al., 2009). At den fonologiske arbejdshukommelse er velbevaret kan have betydning for muligheden for at genindlære ord (Jefferies, Bott, Ehsan, & Lambon Ralph, 2011). Ift. eksekutive vanskeligheder generelt er de ret milde tidligt i sygdomsforløbet, men bliver mere markante som sygdommen progredierer (Matuszewski et al., 2009), hvilket er i overensstemmelse med pårørendes vurderinger (Bozeat, Gregory, et al., 2000).

1.6.5 Adfærd

Før årtusindeskiftet var der størst forskningsmæssig fokus på de kognitive forandringer ved SD, og det var først senere, at forskere begyndte at undersøge adfærdsmæssige ændringer ved lidelsen (Bozeat, Gregory, et al., 2000; Snowden et al., 2001). SD er som bekendt i familie med bv-FTD, som er karakteriseret ved især at medføre adfærds- og personlighedsændringer, derfor er det ikke overraskende, hvis der skulle ske tilsvarende ændringer ved SD.

Den mest anvendte metode til at undersøge adfærdsændringer hos SD-patienter er at spørge deres pårørende, enten vha. standardiserede spørgeskemaer (Bozeat, Lambon Ralph,

Patterson, & Hodges, 2002; Kertesz et al., 2010) eller interviews (Kashibayashi et al., 2010; Snowden et al., 2001). Samtlige studier fandt, at der skete markante adfærdsændringer ved SD, og ifølge Kertesz et al. (2010) vil hele 94,6 % af SD-patienterne udvise abnorm adfærd på et tidspunkt i sygdomsforløbet.

Det blev konsistent fundet, at SD-patienterne udviklede stereotyp adfærd med tendens til meget faste daglige rutiner. Mange patienter udviklede verbale stereotyper eller floskler, som blev gentaget ofte, og de havde tendens til at gentage hele samtaler (Bozeat, Gregory, et al., 2000; Snowden et al., 2001). Patienterne havde ofte begrænsede interesser, som de kunne sysle med i timevis hver dag, ofte puslespil eller maleri (Kertesz et al., 2010). Madvaner ændrede på tilsvarende måde karakter, og patienterne blev glade for at spise de samme retter igen og igen (Snowden et al., 2001) og fik en *sød tand* samt større appetit (Bozeat, Gregory, et al., 2000; Kashibayashi et al., 2010). Kashibayashi et al. (2010) fandt, at det i gennemsnit var de kognitive og sproglige symptomer, der opstod først, fulgt af de adfærdsmæssige. Stereotyp adfærd var det tidligste adfærdssymptom, der opstod, og næsten samtlige SD-patienter i dette studie (18 af 19) udviste dette symptom.

1.7 Neuropsykologisk udredning

I dette afsnit vil jeg i forlængelse af det forrige se på, hvordan man ved hjælp af neuropsykologisk testning kan "måle", om de kognitive områder er svækkede. Dette specifikt med fokus på problematikker knyttet til testning ved SD. I den empiriske del af specialet (kapitel 4) benyttes en del af de tests, jeg her nævner, som generel neuropsykologisk baseline for vores SD-patienter.

1.7.1 Testning af sprog

Benævnelsestests

Ved benævnelsestests såsom *Boston-benævnelse* vises patienten en serie stregtegninger af stigende sværhedsgrad og bliver bedt om at benævne motivet. Andre gange gives et objekt, som patienten kan røre ved for at være sikker på, at problemet ikke alene er svækket visuel genkendelse. Ved konfrontationsbenævnelse er patienten tvunget til at sige netop det ord, der svarer til det foreviste, og har ikke mulighed for at lave omskrivninger. Derfor har

patienter med SD markante problemer med disse tests (Hodges & Patterson, 2007). Patienterne har desuden meget lidt gavn af fonologisk cueing, hvor testeren forsøger at hjælpe patienten i gang ved at sige den første del af ordet (Jefferies, Rogers, Hopper, & Lambon Ralph, 2010).

Lambon Ralph et al. (1998) fandt, at samtlige 8 SD-patienter, der blev givet en benævnelsestest, fik et resultat, der lå 4 standardafvigelser eller mere under raske kontrolpersoners. Sammenlignet med AD-patienter, som også har benævnelsesproblemer, ligger SD-patienterne signifikant lavere (Reilly, Peelle, Antonucci, & Grossman, 2011). Dog er der ikke signifikant forskel på benævnelsespræstationer ved SD og PNFA (McMillan et al., 2004). Der er meget, der tyder på, at baggrunden for benævnelsesvanskelighederne ved disse to lidelser er forskellig. Hodges et al. (2009) argumenterer for, at anomien hos SD-patienterne ikke skyldes et fremhævningsproblem men et lagerproblem. Det er ikke adgangen til ordet, men selve ordets konceptuelle betydning, der svinder og forårsager benævnelsesvanskelighederne. Dette understøttes bl.a. af, at SD-patienter ikke hjælpes af fonologiske cues, som ellers oftest hjælper patienter med anomi grundet apopleksi (Jefferies et al., 2010) og PNFA-patienter. Yderligere testning er derfor nødvendig for at fastslå, om den svækkede benævnelse bunder i semantiske vanskeligheder eller fremhævningsproblemer.

Ordmobilisering og fluency

Ved ordmobiliseringstests opstilles enten en kategoriell eller en fonologisk regel, inden for hvilken patienten skal benytte sin kreativitet. Fx bedes patienten om at opremse så mange dyr eller S-ord som muligt på 1 minut. Hos raske aldersmatchede kontrolpersoner vil man se, at der produceres flest ord ved kategoriell ordmobilisering og færre ved fonologisk (Kramer et al., 2003). SD-patienter udviser det omvendte mønster med færrest ord ved kategoriell og lidt flere ved fonologisk. Det peger på, at der er ved at ske en udtynding i tilgængelige begreber inden for kategorien (Garrard & Hodges, 2000). Der er dog også generelt nedsat fluency for ord. Det samme finder man ved test af *design fluency* hos SD-patienter (Kramer et al., 2003). Den generelt sænkede fluency er formentlig et udtryk for svækket kognitiv fleksibilitet og altså et udtryk for en grad af eksekutive vanskeligheder. Ordmobiliseringstests er derfor ikke et rent mål, men flere mener alligevel, at en relativt dårligere kategoriell ordmobilisering er et godt fingerpeg om semantisk svækkelse (Adlam, Patterson, Bozeat, & Hodges, 2010), selvom det ikke kan stå alene.

Gentagelse

SD-patienter har nogenlunde velbevaret gentagelse, især gentagelse af enkeltord. Sætningsgentagelse kan undersøges med tests, der begynder med korte sætninger og fortsætter med sætninger, der løbende bliver længere og mere komplekse. Det er blevet observeret at når SD-patienterne ikke forstår tilstrækkelig meget af sætningen, kan der forekomme *bakke-snagvendt-tale* (spoonerism), hvor fonologiske dele af sætningen bytter plads (Garrard & Hodges, 2000). Neuropsykologer i Cambridge benytter en *gentag-peg-test*, hvor patienten først bedes gentage et ord og dernæst pege på det tilsvarende billede blandt 7 semantisk relaterede billeder (Hodges, Martinos, Woollams, Patterson, & Adlam, 2008). Det karakteristiske mønster for SD-patienterne er, at gentagelsen klares fint, mens de fejler ved udpegningen.

Semantiske tests

Det er nødvendigt at forsøge at underbygge, at de sproglige problemer bunder i semantiske svigt. Her kan man fx benytte sig af *Palme- og Pyramidetesten* (PPT). Her skal patienten kigge på skrevne ord eller billeder af items (fx en pyramide) og afgøre, hvilken af to muligheder der bedst relaterer sig til dette (fx et grantræ eller en palme). Patienter med en mild grad af SD præsterer dog ikke nødvendigvis dårligere på denne test end raske kontrolpersoner (Adlam et al., 2010). Et problem ved testen er, at der kun er to valgmuligheder og dermed 50 % chance for at gætte rigtigt. En bedre test er derfor fx *Kamel- og Kaktustesten* (KKT), hvor der er 4 valgmuligheder (fx en kamel og nedenunder valgmulighederne; solsikke, kaktus (det rigtige svar), rose og træ) (Bozeat, Lambon Ralph, et al., 2000). KKT er desuden en forlængelse af *Cambridge Semantic Memory Test Battery* (CSM), som er en hel række test designet til at undersøge semantisk hukommelse. I disse tests går de samme 64 items igen i samtlige tests. Deltestene kan fx være ord-billede-matching, kategorisortering og fluency. Adlam et al. (2010) fandt, at SD-patienter viser markante og konsistente svigt på CSM-prøverne, men ikke nok til at man alene på baggrund af disse tests kan adskille SD-patienter fra AD-patienter, som også kan udvise semantiske vanskeligheder. Den semantiske svækkelse er ikke *alt-eller-intet* hos SD-patienterne (Graham, Simons, Pratt, Patterson, & Hodges, 2000) og de kan have en vag fornemmelse af, hvad det rigtige svar er, men ikke kunne forklare hvorfor. Derved løses opgaven korrekt, til trods for at der måske alligevel er svækket semantik, og testen er derfor ikke sensitiv nok.

1.7.2 Testning af hukommelse

Verbale episodiske hukommelsestests

Mange neuropsykologiske tests af den episodiske hukommelse er verbalt baserede. Man benytter sig af forskellige typer af ordlisteindlæringstests (fx *Rey Auditory Verbal Learning Test*), historiegenfortællingstests (fx fra *Wechsler Memory Scales-Revised*) eller kategoribaserede genkaldelsestest (*Category Cued Recall*). Fælles for disse er at de kræver et verbalt output fra patienten og derfor påvirkes af SD-patienternes anomi og svækkede semantiske viden (Hornberger & Piguet, 2012). Dermed har verbale hukommelsestests dårlig validitet ift. at måle, hvordan den episodiske hukommelse fungerer hos denne patientgruppe. SD-patienter klarer ordlisteindlæringstests meget ringe, faktisk hele 3 standardafvigelser under raske kontrolpersoner og på niveau med AD-patienter (Kramer et al., 2003). Det er dermed svært at drage nyttige konklusioner på baggrund af denne type tests.

Non-verbale episodiske hukommelsestests

Pga. overstående problematik er non-verbale hukommelsesprøver at foretrække. Fx kan man benytte *Reys komplekse figur* (Hodges & Patterson, 2007), hvor patienten bedes kopiere en figur og dernæst både 3 og 30 minutter senere genkalde så meget som muligt af figuren. Genkaldelsen er altså non-verbal, da man beder patienten om at tegne det, han kan huske. Scahill, Hodges, & Graham (2005) fandt, at SD-patienter med overvejende venstresidig atrofi klarede genkaldelse af Reys figur utrolig godt, i mange tilfælde på højde med raske kontrolpersoner. Derimod lå dem med overvejende højresidig atrofi på højde med AD-patienter.

Lhermitte spatial learning task er en test, hvori 9 objekter skal placeres de rigtige steder i en 3x3 matrix. Denne nonverbale test undersøger den spatiale hukommelse og kunne dermed være en passende prøve til SD-patienter, der har velbevarede visuospatiale evner (se 1.7.3). Der er i litteraturen få, der benytter sig af denne test. Ifølge Hodges og Patterson (2007a) vil det være uproblematisk at benytte sig af opgaver, der forudsætter genkendelse af billeder eller objekter, så længe disse ikke ændrer perceptuelt udtryk. Dette også selvom patienten ikke længere kan identificere objektet (se også Graham et al., 2000).

Semantiske hukommelsestest

En test, der ofte benyttes til at vurdere semantisk hukommelse, er den danske test *Kendte ansigter*. Her vises patienten billeder af kendte danskere og udlændinge og skal først forsøge at benævne og dernæst fortælle lidt om personen, herunder om nationalitet og erhverv: fx *"det er Poul Nyrup, han er dansker og har været statsminister"*. Der stilles krav om korrekt benævnelse, semantisk hukommelse samt velfungerende perception af ansigter (Jørgensen & Hansen, 2009). Her vil især patienter med højresidig overvægt af atrofi klare sig dårligt, da de har den føromtalte progressive prosopagnosi. Også dem med venstresidig overvægt vil dog have svært ved testen grundet kravet om semantisk viden.

1.7.3 Testning af visuospatiale og perceptuelle evner

Der er mange muligheder når man skal teste visuospatiale og perceptuelle evner. Warrington og James har i 1991 udviklet et helt batteri til formålet kaldet *The Visual Object and Space Perception Battery* (VOSP) (se fx Simons et al., 2002). Dette batteri består af otte forskellige deltests, hvor patienten fx skal finde et bogstav gemt i et mønster, tælle prikker på en række, tælle kuber i en tredimensionel opstilling mm. På 4 deltests fra VOSP klarede SD-patienter sig så godt, at de havde næsten identiske gennemsnitlige scores med kontrolpersoner, mens AD-gruppen lå signifikant lavere (Adlam et al., 2010; Bozeat, Lambon Ralph, et al., 2000). Mere lavpraktiske tests er at bede patienten kopiere en kube eller tegne et ur. Derudover er Reys komplekse figur en mulighed (Gerlach, 2009) og kan ved SD være en sigende test, da kopieringsdelen undersøger visuospatiale evner og retentionsdelen undersøger non-verbal hukommelse. Ved SD er begge dele inden for normalområdet, mens der ved AD ses nedsatte præstationer på begge dele.

1.7.4 Testning af eksekutive funktioner

Som nævnt peger pårørendevurderinger på, at SD-patienter har eksekutive svigt. Det er dog ikke altid, at dette kan ses på test. Alt efter hvilken test man benytter, får man (ikke overraskende) varierende resultater. Flere benytter sig af tests som fx forlæns og baglæns talspændvidde (fx Hoffman & Lambon Ralph, 2011; Simons et al., 2002) eller fonologisk ordmobilisering (fx Bozeat et al., 2002; Hodges et al., 2008) som mål for eksekutive funktioner og finder på disse test upåfaldende præstationer fra SD-patienterne. Omvendt fandt fx Dewar,

Patterson, Wilson, & Graham (2009) hos en enkelt SD-patient præstationer der lå mere end 2 standardafvigelser under middel på *zoo map* og *key search* deltests fra *BADS (Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome)*. McKinnon et al. (2006) og Barense, Rogers, Bussey, Saksida, & Graham (2010) fandt begge tegn på nedsatte præstationer på *Wisconsin Card Sorting Task*, både med færre opnåede kategorier og perseverationsfejl.

Det tyder på baggrund af præstationer i talspændvidde på, at SD-patienternes arbejdshukommelse er velbevaret (Jefferies et al., 2011; Matuszewski et al., 2009; Simons et al., 2002). Non-verbal problemløsning, målt vha. *Ravens Coloured Progressive Matrices*, ligger også oftest indenfor normalområdet (Bozeat, Lambon Ralph, et al., 2000; Hoffman & Lambon Ralph, 2011).

1.7.5 Undersøgelse af adfærd

Adfærd er som sådan ikke et kognitivt domæne og ikke noget, man klassisk set kan teste. Der er lige nu strømninger inden for neuropsykologien i, hvordan man kan teste social kognition, og dette relaterer sig naturligvis til adfærd. Socialkognitive tests benyttes ofte ved mistanke om bv-FTD. Det er dog ikke relevant for dette speciale og gennemgås ikke.

Vurdering af adfærd bygges ofte også på egne kvalitative observationer og udsagn fra pårørende. Der kan benyttes forskellige adfærdsspørgeskemaer, som besvares af pårørende. Fx *Cambridge Behavioural Inventory Revised (CBI-R)* udviklet af John Hodges, som giver et bredt indblik, i hvilke ændringer (adfærd mm.) den pårørende har været vidne til.

1.8 Forandringer i hjernen ved SD

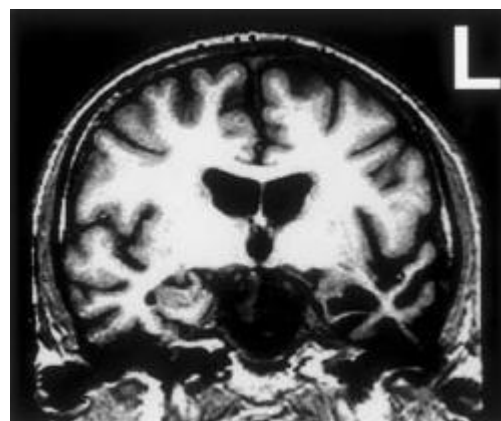
I dette afsnit vil jeg gennemgå den eksisterende viden om de forandringer, der sker i hjernen hos SD-patienter. De neurale forandringer starter på celleplan med patologiske forandringer af centrale proteiner i hjernen, som langsomt nedbryder neuronerne. Løbende holder de ramte neuroner op med at være aktive, og dette kan ses på funktionelle scanninger som PET eller fMRI. Senere dør neuronerne helt, og dermed svinder hjernevævet ind (atrofi). Dette kan ses på strukturelle scanninger som CT eller den mere sensitive MRI. I dette afsnit beskrives de neurale forandringer på disse tre planer: patologiske, strukturelle samt funktionelle.

1.8.1 Patologiske forandringer

De patologiske forandringer, der sker ved FTD, skyldes forandringer af almindelige proteiner i hjernen, som ophobes inde i neuronerne. Det drejer sig især om proteinerne tau og ubiquitin. Patologisk set inddeler man i sygdomme med tau-positive inklusioner, herunder den klassiske Picks sygdom, og sygdomme med tau-negative, ubiquitin-positive inklusioner (Hodges & Patterson, 2007). Som nævnt antog man tidligere, at der ikke var direkte sammenhæng mellem patologien og det kliniske syndrom (Garrard & Hodges, 2000). I dag har flere studier dog fundet, at langt hovedparten af SD-patienterne har en ubiquitin-positiv, tau-negativ inklusionspatologi (Davies et al., 2005; Kertesz et al., 2010; Rossor, Revesz, Lantos, & Warrington, 2000). Hos hovedparten var det specifikke inklusionsprotein TDP-43 der var den primære patologi (Hodges et al., 2010). Det patologiske billede ved SD er altså mere entydigt end hidtil troet, men der er dog ikke 1:1 sammenhæng mellem patologi og klinisk syndrom blandt FTD-sygdommene. Det giver derfor stadig mening at klassificere dem under samme paraplybegreb.

1.8.2 Strukturelle forandringer

Det findes konsistent på tværs af flere studier, at den tidligste og mest markante atrofi ved SD sker i de anteriore temporallapper (ATL) (Acosta-Cabronero et al., 2011; Chan et al., 2001; Davies, Graham, Xuereb, Williams, & Hodges, 2004; Desgranges et al., 2007; Galton et al., 2001; Mummery et al., 2000; Rosen et al., 2002). Atrofien forekommer bilateralt, men oftest med asymmetrisk fordeling således at der er overvægt af atrofi i den ene ATL, i de fleste tilfælde den venstre. Som sygdommen skrider frem breder denne atrofi sig kaudalt i temporallappen mod de mere posteriore dele samt rostralt mod de inferiore, posteriore dele af frontallapperne (Hodges & Patterson, 2007a). Atrofien er dog ganske afgrænset til temporallapperne, og det er fundet, at hele 60 % af den samlede mængde atrofi ved SD sker her. Til sammenligning er det ved AD kun 16 % (Chan et al 2001). Meget sigende er de temporale gyri blevet beskrevet som *knivsæg-gyri* pga. deres

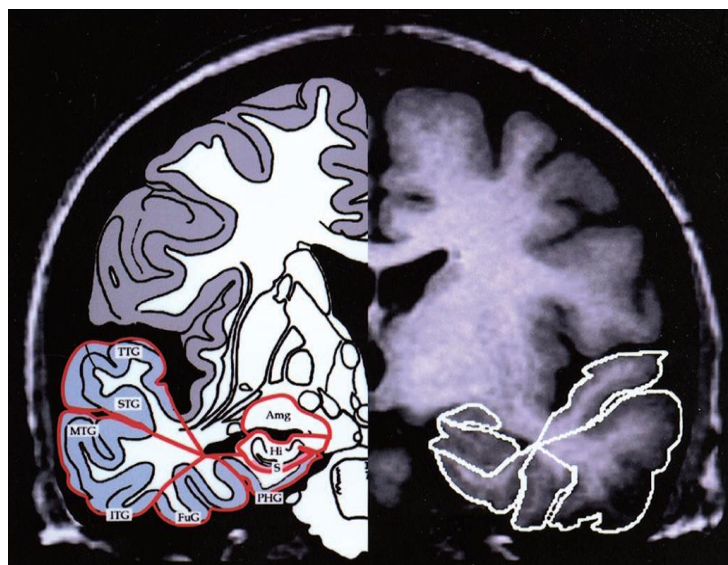


Figur 3

Koronal MRI scanning af patient med SD (fra: Thompson et al., 2003, p. 1197)

markant atrofierede fremtræden på strukturelle scanninger (Rossor et al., 2000) se Figur 3. Pga. dette helt tydelige billede er det ganske ligetil at benytte scanninger til fx at adskille AD fra SD (Galton et al., 2001). Dog skyldes den tydelige atrofi, der ses ved første scanning, at patienterne oftest henvender sig ganske sent i sygdomsforløbet, når de kognitive ændringer bliver tydelige (Czarnecki et al., 2008).

Der er altså bred enighed om markant atrofi i ATL, og fra studie til studie er der nogenlunde



Figur 4

Amg: amygdala, Hi: hippocampus, S: subiculum, PHG: parahippocampal gyrus, FuG: fusiform gyrus, ITG/MTG/STG/TTG: inferior/medius/superior/transvers temporal gyrus

(fra: Galton et al., 2001. p 218).

enighed om, hvad der findes af atrofi herudover. Atrofien strækker sig bagud fra de anteriore dele af temporallappen, mest i gyrus temporalis inferior og -medius samt fusiform gyrus (Chan et al., 2001; Galton et al., 2001; Mummery et al., 2000) se Figur 4. De mediale strukturer i temporallappen (MTL), herunder hippocampus, parahippocampale områder og amygdala rammes ligeledes. Mummery et al. (2000) fandt i en tidlig undersøgelse, at hippocampus og omkringliggende strukturer ikke var

signifikant atrofierede ved SD. Dette blev brugt som forklaring på, hvorfor den episodiske hukommelse så ud til at være intakt hos patienterne. Det blev dog tilbagevist, da to senere studier fandt at atrofien i hippocampus var lige så markant som ved AD (Chan et al., 2001; Galton et al., 2001). Selv hos patienter med en mild grad af SD, sås der atrofi i alle temporale områder, også MTL (Galton et al., 2001). Dette er overraskende, da bilateral læsion af hippocampus og parahippocampale områder normalt medfører svært amnestisk syndrom (Gade, 2009). I kapitel 2 kigges der nærmere på, hvordan hukommelsessvækkelsen egentlig ser ud ved SD, samt hvordan dette forholder sig til de neurale forandringer.

Uden for temporallapperne findes der også atrofi bl.a. i insula, nucleus caudatus (Desgranges et al., 2007; Gorno-Tempini et al., 2004), ventromediale frontale cortex (Gorno-Tempini et al.,

2004; Mummery et al., 2000; Rosen et al., 2002) og posteriore orbitofrontale kortex (Rosen et al., 2002). Som sygdommen skrider frem, kommer der mere atrofi i de nævnte frontale områder, og dette kan forklare det kliniske billede med tiltagende adfærdsændringer (Mummery et al., 2000; Rosen et al., 2002).

1.8.3 Funktionelle forandringer

De områder i hjernen hos SD-patienterne, der viser signifikant hypometabolisme på PET-scanninger, stemmer i høj grad overens med de områder, hvor der er signifikant atrofi (Acosta-Cabronero et al., 2011; Desgranges et al., 2007; Nestor, Fryer, & Hodges, 2006). Hypometabolismen er dog mere omfattende end atrofien og dækker et større område. Ligesom atrofien ses den bilateralt, men asymmetrisk med oftest venstresidig overvægt og involverer ATL, MTL, temporale gyri og derudover insula, nukleus caudatus, cingularis anterior og orbitofrontal kortex (Desgranges et al., 2007). Der er således stor konkordans mellem strukturelle og funktionelle ændringer, som understreges yderligere af traktografiske fund, der viser abnormaliteter i hvid substans i umiddelbar nærhed af de atrofierede og hypometaboliske områder (Acosta-Cabronero et al., 2011). Det sammenhængende billede er muligvis et særligt kendetegn for SD (Desgranges et al., 2007) som selv tidligt i sin historie blev beskrevet som en meget afgrænset form for demens (Snowden et al., 1989).

1.9 Sammenfatning og delkonklusion

Semantisk demens blev første gang beskrevet for over 100 år siden, men har oplevet fornyet interesse inden for de sidste 30 år. SD er en neurodegenerativ sygdom der ganske selektivt rammer de anteriore temporallapper bilateralt, men asymmetrisk og oftest med venstresidig overvægt af atrofi og hypometabolisme. Viden om ætiologi og epidemiologi er fortsat ganske begrænset, men lidelsen er sjælden og forekommer især sporadisk.

Sygdommen medfører kognitive vanskeligheder, der især er præget af progredierende anomi. Derfor er lidelsen defineret som en sprogforstyrrelse, men det ser ud til, at der i virkeligheden sker en dybere begrebsmæssig nedbrydning. Derfor ser man også, at patienter med mere højresidig overvægt af atrofi har et lidt anderledes mønster, hvor sprogproblemerne ikke er helt lige så markante.

Patienterne fremtræder generelt med flydende tale, men markant anomi og svækket sprogforståelse. Patienternes semantiske hukommelse er tydeligt svækket, mens den episodiske synes velbevaret. Det er dog svært at teste, da mange tests er verbalt baserede. Visuospatiale og perceptuelle funktioner er også velbevarede. De eksekutive funktioner påvirkes som sygdommen skrider frem, og patienterne begynder at udvise tegn på dårlig dømmekraft og planlægningsevne. Arbejdshukommelsen ser dog ud til at fungere upåfaldende. Patienternes adfærd bliver desuden løbende mere og mere stereotyp.

KAPITEL 2

Semantisk og episodisk hukommelse ved semantisk demens

Som nævnt i indledningen er det noget forsimplet, når der i litteraturen står, at SD-patienter har relativt velbevaret episodisk hukommelse (se fx Irish, Addis, Hodges, & Piguet, 2012; Nestor et al., 2006), eller det ligefrem skrives, at SD-patienter har en: "(...) *excellent day-to-day (episodic) memory*" (Lambon Ralph et al., 1998, p. 775). Denne påstand kan der sættes spørgsmålstejn ved på flere planer. For det første hviler påstanden på anekdoter fra den tidlige litteratur om SD (Hodges et al., 1992; Warrington, 1975). Anekdotisk bevisførelse er som udgangspunkt ikke særlig troværdig, og det er vigtigt at få udforsket, hvilken evidens der taler for og imod påstanden. For det andet er det som nævnt i afsnit 1.7.2 svært selektivt at teste den episodiske hukommelse, uden at man i virkeligheden kommer til at teste en kombination af semantisk og episodisk hukommelse. Dette skyldes til dels, at der netop er en del interaktion mellem de to hukommelsessystemer. For det tredje er der uklarhed om, hvad der egentlig menes med selve begreberne *semantisk* og *episodisk* hukommelse. Distinktionen mellem disse to hukommelsessystemer blev fremsat af Tulving i 1972 og er på mange punkter stadig brugbar. Der er dog sket store fremskridt i forståelsen af hukommelse siden dengang: Definitionerne har ændret karakter, og man er blevet opmærksom på, at grænserne imellem disse to hukommelsessystemer er mere flydende end hidtil antaget.

Vores empiriske undersøgelse af, om SD-patienter kan genindlære ord (kapitel 4), hviler til dels på antagelsen om relativt velbevaret episodisk hukommelse. Derfor er det nødvendigt først at udforske denne antagelse nærmere samt få klargjort, hvad der egentlig menes med begreberne. I dette afsnit ønsker jeg at diskutere mig frem til, hvordan vi skal forstå hukommelsessvækkelsen hos SD-patienter. Dette skal danne grundlag for at forstå, hvilke muligheder og begrænsninger der er ved genoptræning af SD-patienterne.

2.1 Den klassiske distinktion mellem episodisk og semantisk hukommelse

I 1972 stillede Tulving spørgsmålet: *"What exactly do we mean by memory?"* (p. 382). Hukommelse var allerede på nogle punkter blevet udforsket på det tidspunkt, men Tulving savnede en meningsfuld klassifikation af begrebet og opstillede og argumenterede derfor for en distinktion mellem semantisk og episodisk hukommelse. Den episodiske hukommelse er, ifølge Tulving, den, der kan lagre en erindring om en personlig perceptuel oplevelse knyttet til et bestemt punkt i tid og sted. Altså, som navnet antyder, en erindring om en episode. Semantisk hukommelse beskrives omvendt som en mere generel viden om begreber, fakta, relationer, begivenheder osv., der ikke er knyttet til et bestemt tidspunkt og sted. Det kunne derfor alene ses som viden og ikke hukommelse som sådan. Tulving argumenterer dog for, at da denne viden er blevet indlært på et tidspunkt, og det er noget, man i dag kan fremhente og huske, er det dermed også en form for hukommelse. Den er adskilt fra personlig oplevelse, idet man ikke behøver at kunne huske, hvornår og hvordan man lærte det for at kunne bruge det. Tulving ser den semantiske hukommelse som en rig multidimensional struktur af begreber og deres sammenhænge på kryds og tværs. Den gør, at vi er i stand til at generalisere og dermed også ræsonnere os frem til korrekt viden, selvom vi aldrig har indlært den specifikke sammenhæng. Fx vil man kunne regne ud, at ens nyindkøbte amaryllis skal vandes, ikke fordi man specifikt har lært, at amaryllis skal have vand, men fordi man ved, at det er et generelt kendetegn ved blomster. Tolvings distinktion er blevet meget udbredt, og i enhver lærebog om hukommelse vil man kunne læse, at langtidshukommelsen kan inddeles i eksplicit og implicit hukommelse. Den eksplicitte hukommelse kan yderligere inddeles i semantisk hukommelse, som indeholder akkumuleret viden om verden, og episodisk hukommelse, som gør os i stand til at huske specifikke episoder (Baddeley, 2009a, 2009b; Eysenck, 2009).

2.1.1 Kritikpunkter

Den klassiske distinktion kan kritiseres på flere punkter. For det første fremstår det ganske umiddelbart, som om de to systemer ikke er skarpt adskilte entiteter, men at der forekommer overlapninger. Der vil kunne findes flere eksempler på, at det er svært at kategorisere en erindring som enten semantisk eller episodisk (Greenberg & Verfaellie, 2010). Hvis man fx beder en person liste så mange køkkenredskaber op som muligt, og de så tænker på deres

eget køkken, mens de lister op, hvilken hukommelsestype er det så? Det er ikke knyttet til et bestemt tidspunkt og sted, da man tænker på sit køkken generelt, og er således ikke rigtig episodisk. Det er heller ikke en overordnet viden om køkkenredskaber generelt, da det er ens egne specifikke redskaber, og det er således heller ikke rigtig semantisk.

Når hukommelsen benyttes i hverdagen, vil der desuden, både ved indkodning og fremhentning, være interaktioner mellem de to hukommelsestyper (Ibid.). Tulving foreslog allerede i 1972, at episodisk indkodning er afhængig af intakt semantisk hukommelse. Dette bygger på flere tidlige forsøg med hukommelse, som har vist, at materiale der giver mening, altså kan knyttes til eksisterende semantisk viden, huskes bedre (Baddeley, 2009b). Det modsatte er også blevet foreslået: At semantisk indkodning er afhængig af episodisk hukommelse. Dette bunder i, at alt, hvad der er semantisk, på et eller andet tidspunkt har været knyttet til en episode (som Tulving ligeledes selv påpegede). Nogle forfattere argumenterer for, at al viden skal igennem en fase, hvor det er episodisk og kontekstualiseret, før det bliver semantisk (Baddeley, 2009b).

Derved kommer vi næsten til at stå i en hønen-eller-ægget-situation, hvor det ser ud til, at episodisk hukommelse er afhængig af semantisk, og omvendt også at semantisk hukommelse er afhængig af episodisk. Der ser ud til, at begge argumenter giver umiddelbar logisk mening. Når vi i vores liv danner nye erindringer om episoder, bruger vi den semantiske hukommelse til at skabe mening i det, vi oplever. Og når vi især tidligt i livet lærer om faktuelle forhold i verden, vil disse til at starte med være knyttet til situationen, hvori sammenhængen læres, men senere blive adskilt herfra. Der er således i den daglige brug af hukommelsen og indlæringen en høj grad af interaktion mellem de to systemer, og det er ikke muligt at udpege en af de to hukommelsestyper som den primære.

2.1.2 Nyere tænkning om episodisk og semantisk hukommelse

Tulving har gennem tiden revurderet sin opfattelse (se Tulving 2002). Han mener ikke, at de kritiske røster har forstået hans budskab rigtigt. Tanken var ikke at lave en fuldstændig kategorisk opdeling, for det mener han slet ikke er muligt. Tanken var at skabe en forståelig og brugbar teori. Man bør derfor ikke afskrive distinktionen fuldstændig pga. overlapning og interaktioner, men man bør holde sig for øje, at de eksisterer (Greenberg & Verfaellie, 2010).

Tulving har i sine senere teorier om episodisk hukommelse skiftet fokus over på den fænomenologiske oplevelse af at huske. Han beskriver i en senere revision af episodisk-semantisk-distinktionen, at det, der især kendetegner episodiske erindringer, er en helt særlig form for kvalitet. Nemlig en form for mental tidsrejse, hvor man er i stand til at genopleve situationer med alle deres perceptuelle kendetegn. Denne kvalitet ved episodiske erindringer og den subjektive forståelse af sig selv placeret i tid og sted, kalder han også for den *autonoetiske bevidsthed* (Tulving, 2002). Hvor episodisk genkaldelse indebærer en rig oplevelse af at huske, *remembering*, kan man også opleve ikke at kunne huske specifikt, men bare opleve at man ved noget, *knowing*.

Hermed er den episodiske hukommelse blevet defineret grundigere. Men hvor efterlader det den semantiske hukommelse? Skal det forstås sådan, at hvis den episodiske hukommelse er oplevelsen af *remembering* så er semantisk hukommelse bare resten? Som Graham et al. (1999) påpeger: "(...) *'semantic memory' is, in fact, a poorly defined concept*" (p. 693). Dette bunder antageligvis i, at episodisk hukommelsessvigt er langt mere hyppigt og derfor mere velundersøgt. Semantisk demens er en af de eneste sygdomme, der rammer den semantiske hukommelse specifikt og udpræget. Derfor rejser sygdommen, og den måde hvorpå hukommelsessvækkelsen fremstår ved SD, nogle problematikker og udfordringer til forståelsen af hukommelse og hukommelsessystemer.

2.2 Hukommelse ved SD

I dette afsnit undersøges, hvordan hukommelsen fungerer hos SD-patienter. Der kigges først på den anterograde hukommelse: evnen til at danne nye erindringer og indlære nyt efter hjerneskadens indtræden. Dernæst på, hvilket mønster der er for genkaldelse af erindringer, der ligger længere tilbage i tiden, altså den retrograde hukommelse.

2.2.1 Anterograd hukommelse

Som beskrevet i afsnit 1.7.2 vil SD-patienter i de fleste tilfælde klare nonverbale hukommelsesprøver næsten på niveau med raske kontrolpersoner. De verbale tests vil derimod hos alle SD-patienter ligge langt under normalen. Disse fund er svære at fortolke og afspejler et forhold, der gør sig gældende ved mange, for ikke at sige alle, neuropsykologiske

tests. Det er svært at konstruere en test, der selektivt måler på én kognitiv evne. Dette skyldes, at der i den raske normale hjerne er mange kognitive funktioner, der arbejder sammen, når vi løser en opgave. En verbal hukommelsesprøve vil derfor kunne løses bedst, når både den semantiske og den episodiske hukommelse er intakte. I litteraturen har man ofte tilskrevet hele den nedsatte præstation på verbale hukommelsestest til SD-patienternes semantiske deficits (Kipps et al., 2007). Den dårlige præstation kunne dog tænkes også at dække over grad af svækket nyindlæring. I et studie af Graham et al. (2002) foretog de en forundersøgelse med benævnelse og ord-billed matching for at finde ud af, hvilke ord der var "kendte" og hvilke der var "ukendte" for SD-patienterne. Dernæst testede de dem med verbale hukommelsestest og fandt som forventet, at de ukendte ord blev husket klart dårligst. Patienterne klarede sig bedre med de kendte ord, men langt fra på højde med raske kontrolpersoner. Det peger på, at selvom man forsøger at "kontrollere" for semantisk svækkelse, ligger SD-patienterne stadig langt under normalen. Som forfatterne påpeger, kan det ikke udelukkes, at en semantisk svækkelse, som generelt gør ord mindre begribelige, stadig spiller ind og svækker nyindlæringen. I hvert fald må det konkluderes, at den verbale indlæringsevne er markant svækket.

Som beskrevet i afsnit 1.6.3 og 1.7.3 har SD-patienterne gode perceptuelle evner, og når man derfor tester indlæringsevnen ved brug af visuelt materiale, tegner der sig et andet billede. Graham et al. (2000) fandt, at SD-patienter havde intakt genkendelseshukommelse for billeder, så længe de var perceptuelt identiske med det oprindelige. Forevist patienten et billede af en telefon, kunne han sagtes senere huske, om det var blevet vist før. Men hvis billedet blev skiftet ud med en telefon, der så lidt anderledes ud, faldt genkendelsen signifikant. Dette tydede på, at man normalt er afhængig af både sensorisk/perceptuel information og semantisk viden ved genkendelse. SD-patienterne manglede tilstrækkelig semantisk viden til at løse opgaven med perceptuelt forskellige objekter, men kunne i opgaven med perceptuelt ens objekter benytte deres intakte perceptuelle evner til at understøtte den episodiske hukommelse. Simons et al. (2002) fandt dog senere, at genkendelseshukommelsen for perceptuelt ens billeder hos SD-patienter, der var langt henne i deres sygdomsforløb, ikke længere var intakt. Om dette skal tilskrives, at der sent i forløbet opstår forstyrret perceptuel processering, mere markant nedbrudt semantisk hukommelse eller en tilkommet episodisk forstyrrelse er svært at sige. Ift. disse studier skal det nævnes, at

genkendelse anses for en mere vag form for hukommelse end genkaldelse, da den kan opnås alene vha. en fornemmelse af *knowing* og ikke nødvendigvis den fulde oplevelse af *remembering* (beskrevet tidligere, se også Gade, 2009). Som jeg vil argumentere for, benytter SD-patienterne dog i højere grad *remembering* end *knowing* pga. deres semantiske svækkelse. Men samlet set illustrerer studierne her, at der sker en indlæring, når billederne er perceptuelt ens i hvert fald tidligt i sygdomsforløbet.

Som vi så i afsnit 1.6.3, har SD-patienterne velbevarede visuospatiale evner og farer sjældent vild. Ved testning med topografiske hukommelsestests er det blevet fundet, at SD-patienter som gruppe klarede sig næsten på højde med raske kontrolpersoner (Pengas et al., 2010). Kun patienter med meget fremskreden SD havde problemer med topografisk hukommelse.

Det bliver ofte beskrevet, at man i samtale med SD-patienter får oplevelsen af, at deres *dag-til-dag-hukommelse* er velfungerende (se fx Warrington, 1975). Dette har ligeledes været min egen oplevelse i arbejdet med patienterne. For at undersøge dag-til-dag-hukommelsen for nylige begivenheder designede Adlam, Patterson, & Hodges (2009) en mere naturalistisk undersøgelse af "tilfældig" hukommelse ved at teste SD-patienter over to dage. På andendagen stillede de spørgsmål såsom "*hvor var vi, da vi lavede denne test i går?*" og "*havde jeg noget i håret i går?*". I gennemsnit klarede patienterne sig på højde med kontrolpersoner på denne form for genkaldelse dog med lidt større spredning.

Det ser altså samlet set ud til, at når SD-patienternes episodiske hukommelse og evne til indlæring af nyt testes med materiale, som de stadigvæk har forståelse for (billeder, rumlige forhold), er den, indtil sent i sygdomsforløbet, velfungerende. Desuden er den mere naturalistiske dag-til-dag-hukommelse også velbevaret. Det ville dog være misvisende at påstå, at der slet ikke er problemer med episodisk hukommelse. Den daglige brug af hukommelsen stiller desuden krav til interaktiv brug af både semantisk og episodisk hukommelse, og det er klart, at dette vil være svækket. En klassisk beskrivelse fra Warrington (1975) rammer stadig plet ift. at opsummere, hvordan den episodiske hukommelse er hos SD-patienter:

"the patients reported here are by no means as amnesic as a patient with a severe amnesic syndrome, although their verbal memory is far from normal" (p. 653).

2.2.2 Retrograd hukommelse – omvendt temporal gradient?

I 1996 foretog Snowden, Griffiths et al. en undersøgelse af hukommelse for tidligere og for nuværende aktuel information hos 4 SD-patienter. De udforskede både SD- og AD-patienters kendskab til navne på kendte personer, både nuværende kendte, tidligere kendte og historiske personer. Desuden fandt de ganske opfindsomt på at undersøge deres (britiske) patienters kendskab til hhv. det gamle britiske møntsystem (pound, shilling, pence) og det nye system, der blev indført i 1971. AD-kontrolpersoner udviste bedst kendskab til både tidligere kendte personer og det gamle møntsystem, mens SD-patienterne udviste det modsatte mønster. Aktuelle informationer blev genkaldt markant bedre end gamle. På baggrund af disse fund argumenterede Snowden et al. for, at SD-patienterne havde en *omvendt temporal gradient* for retrograd hukommelse. Dette definerede de ift. det mønster, man oftest ser hos amnestiske patienter, nemlig at det er erindringerne for tiden lige før skaden, der er værst ramt. Det retrograde hukommelsestab kan her strække sig tilbage i tiden fra ganske korte perioder (uger, måneder) helt op til årtier. Jo ældre en erindring er, desto bedre er den bevaret. Dette er kendt som *Ribots lov* eller den *temporale gradient*, og Snowden et al.'s studie viste det omvendte mønster.

Kvalitativ ændring af erindringer over tid

Snowden et al. (1996) pegede i diskussionen af deres resultater på, at det kunne tænkes, at der hos raske personer sker en kvalitativ ændring af erindringer over tid. Nyere erindringer vil være mere specificerede og stærkt knyttede til en temporospatial kontekst. Dette uanset, hvilket indhold erindringerne har, om det er faktisk eller mere personligt. Det betyder, at de nyere erindringer har en mere episodisk kvalitet. Ældre erindringer bliver løbende mere og mere adskilte fra deres specifikke kontekst og får derved en mere semantisk karakter (se også Cermak, 1984). Hvis man tænker tilbage på en ferie for 15 år siden og en sidste sommer, vil erindringen om den seneste ferie formentlig have en mere livlig karakter. Man vil kunne huske, hvordan den lækre mad smagte på restauranten, og hvor godt sandet føltes mellem tæerne. Omvendt vil erindringen om turen for 15 år siden være præget af, hvilke seværdigheder man så, og hvilke ture man tog på – erindringer af mere faktisk karakter. Dette relaterer sig ligeledes til Tulvings (2002) beskrivelse af, at den ægte episodiske erindring indeholder autoetisk bevidsthed. Episodiske erindringer mister den rige oplevelseskarakter, som tiden går, og man kan sige, at der sker en form for semantificering af

erindringen, hvor de generelle træk bibeholdes (Cermak, 1984). Naturligvis vil erindringen om ferien for 15 år siden ikke være helt blottet for autonotisk bevidsthed, men det vil være mere begrænset.

Denne antagelse om kvalitativ ændring over tid er i god overensstemmelse med det billede, man ser ved hhv. SD og klassisk amnestisk syndrom. Ved amnestisk syndrom er den episodiske hukommelse svækket, og derved vil det være de ældste og "mest semantiske" erindringer, der bevares bedst, mens de nyeste og mest kontekstualiserede erindringer bevares dårligt. Ved SD sås det modsatte mønster: De nyeste erindringer var bedre bevaret, også selvom deres indhold var faktuel. De ældre erindringer var derimod grundet deres semantiske karakter og den semantiske svækkelse ved SD hårdere ramt. Med denne teori kan SD beskrives som spejlbilledet af det amnestiske syndrom (Graham, Patterson, & Hodges, 1999). Dette er en tillokkende teori, men som det vil fremgå af afsnit 2.2.3, er det ikke helt entydigt, om den omvendte temporale gradient findes. Derudover kunne man stille spørgsmålstejn ved, hvornår og hvordan en erindring går fra at være episodisk til at blive semantisk, og hvordan udvælgelsen af, hvad der skal bevares som episodisk, foregår.

Ideosynkratisk semantisk hukommelse

Et forslag, der går igen i litteraturen, er, at det er den personlige relevans, der har indflydelse på, hvad der bevares hos SD-patienter. Det er beskrevet flere steder, at den semantiske viden, SD-patienter har, kan være af idiosynkratisk karakter. Kendte eksempler er patient BS, som kendte en tøjklæmme som den, hun brugte til at lukke sin myslipose. Hun kunne dog ikke se, hvordan den kunne bruges til andre formål såsom tøjophængning (Graham, Lambon Ralph, et al., 1999). En anden patient brugte det engelske ord *licence* korrekt som henvisende til sit kørekort, men i andre sammenhænge forstod hun ikke den mere generelle betydning som noget adgangs- eller tilladelsesgivende (Snowden et al., 1989).

Disse eksempler illustrerer, hvordan betydningen af forskellige begreber skrumper ind og kun kommer til at dække en lille del af begrebets fulde kompleksitet. Det afgørende bliver, hvad der er relevant for personen at vide i dennes nuværende dagligdag. Det er derfor blevet foreslået, at autobiografisk signifikans har betydning for bevarelse af en form for semantisk viden ved SD (Westmacott et al., 2003). Dermed er det måske ikke velfungerende episodisk, men i stedet en velfungerende *autobiografisk hukommelse*, SD-patienterne har.

Da det er ikke holdbart at drage konklusioner på baggrund af anekdotisk bevisførelse, vil jeg i det følgende reflektere over, hvordan autobiografisk hukommelse skal forstås og hvordan den ser ud til at fungere hos SD-patienter.

2.2.3 *Autobiografisk hukommelse og den omvendte temporale gradient*

Begrebet autobiografisk hukommelse

I litteraturen om SD benyttes begrebet autobiografisk hukommelse i flæng med en antagelse om, at begrebet giver umiddelbar mening. Det er defineres sjældent inden det tages i brug. En grundig begrebsafklaring vil dog være for omfattende for dette speciale. I stedet vil jeg her kort definere, hvilken forståelse jeg lægger til grund for den videre diskussion.

Autobiografisk hukommelse er knyttet til et individs livshistorie og er med til at skabe en følelse af at være et selv over tid (Conway, 2001; Matuszewski et al., 2009). Nogle forfattere ser autobiografisk hukommelse som personligt oplevede begivenheder, man er i stand til livagtigt at genopleve (Greenberg & Rubin, 2003). På den måde kommer den i høj grad til at minde om episodiske hukommelse præget af autonotisk bevidsthed (se Tulving, 2002). Andre mener, at den autobiografiske hukommelse indeholder både semantiske komponenter med faktisk viden om en selv og episodiske komponenter med oplevelser fra eget liv (Conway, 2001). De semantiske komponenter dækker over faktisk viden om egne data samt over generaliseret viden om eget liv. Fx generaliseret viden om en livsperiode såsom "*dengang i gymnasiet*" indeholdende et afkog af viden om de fag, klassekammerater og lærere man havde undervejs. Derudover vil den indeholde generaliserede begivenheder, hvor oplevelser man har haft mange gange, fx ved at gå til sport en gang om ugen, bliver til en samlet viden om, hvad man plejer at lave til denne sport. Aktivisering af disse generelle semantiske erindringer kan give adgang til episodiske erindringer, hvor mere specifikke begivenheder kan genopleves. Jeg vælger at benytte Conways forståelse af den autobiografiske hukommelse som en hukommelsestype, der skærer på tværs af semantisk og episodisk hukommelse og bibeholder de erindringer, der er vigtige for, at individet kan bevare en forståelse af sig selv over tid.

Omvendt temporal gradient

Det første studie, der fandt den omvendte temporale gradient (Snowden, Griffiths, et al., 1996), undersøgte hukommelsen for offentlig tilgængelig viden og dermed for semantisk

hukommelse. Studiet fortalte ikke noget om nyere og ældre autobiografisk hukommelse. Flere studier har forsøgt at afklare, hvordan den autobiografiske hukommelse for ældre erindringer er hos SD-patienter, og om der også her findes en omvendt temporal gradient.

Der er flere metoder til at udforske ældre erindringer om patientens eget liv vha. forskellige autobiografiske interviews: fx en modificeret *Galton-Crovitz-test* (se Graham & Hodges, 1997), *Autobiographical Memory Interview* (AMI) (Kopelman, Wilson, & Baddeley, 1989) eller den nyere *Autobiographical Interview* (AI) (Levine, Svoboda, Hay, Winocur, & Moscovitch, 2002). Af de studier, der har undersøgt autobiografisk hukommelse hos SD-patienter, er der 3, der ikke finder den omvendte temporale gradient (Maguire, Kumaran, Hassabis, & Kopelman, 2010; McKinnon et al., 2006; Westmacott, Leach, Freedman, & Moscovitch, 2001). Disse studier er baseret på hhv. 1, 1 og 2 SD-patienter. En del flere studier finder den omvendte gradient (Graham & Hodges, 1997; Irish et al., 2011; Matuszewski et al., 2009; Nestor et al., 2002; Snowden, Neary, et al., 1996), og disse er samlet set baseret på data fra over 50 SD-patienter. Det virker derfor umiddelbart mest overbevisende, at der er en omvendt temporal gradient for ældre erindringer hos SD-patienter. Det findes ganske konsistent, at autobiografisk hukommelse løbende forringes, som sygdommen progredierer, i de studier der enten undersøger longitudinalt (Maguire et al., 2010; Nestor et al., 2002) eller inddeler patienterne, efter om de har mild eller moderat SD (Matuszewski et al., 2009).

Fundene kan problematiseres på baggrund af Conways forståelse. Hvis den autobiografiske hukommelse både indeholder semantiske og episodiske komponenter, og der samtidig er en tendens til, at især ældre erindringer kvalitativt vil fremstå mere semantiske, så følger det logisk, at en semantisk svækkelse vil medføre en omvendt temporal gradient også for autobiografisk hukommelse. Flere studier forsøger derfor at opdele autobiografisk hukommelse i semantiske og episodiske komponenter for at undersøge præcis, hvad der er velbevaret hos SD-patienterne.

Metoder som AMI og Galton-Crovitz-test er blevet kritiseret for ikke at kunne adskille semantiske og episodiske komponenter i autobiografisk hukommelse (McKinnon et al., 2006). Levine et al. (2002) har derfor udarbejdet et interviewinstrument, hvor autobiografiske fortællinger for 5 livsperioder scores efter typen af detaljer ved episoder: enten som interne detaljer (præget af specifikke perceptioner, emotioner, tanker, tid og sted) eller som eksterne detaljer (præget af generel viden og fakta). Når det kommer til beskrivelser af episoder fra

deres eget liv, fandt de, at yngre voksne generelt benytter sig mest af interne detaljer med mere episodisk karakter, hvor ældre voksne mest benytter eksterne detaljer af mere semantisk faktuel karakter. Levine et al.'s AI instrument er blevet benyttet til at teste SD-patienters retrograde autobiografiske hukommelse. Først af McKinnon et al. (2006), som ikke kunne finde tegn på en omvendt temporal gradient for den episodiske komponent af autobiografisk hukommelse hos 2 SD-patienter. Senere fandt Irish et al. (2011) med 25 SD-patienter tegn på, at der også for episodisk autobiografisk hukommelse var en omvendt temporal gradient. De nyligste begivenheder blev husket på højde med raske kontrolpersoner og med en høj grad af episodisk detaljerighed.

At benytte autobiografiske interviews til at teste SD-patienter kan kritiseres for, at det i for høj grad er afhængig af sprogproduktion og -forståelse. Visse studier har derfor i stedet benyttet visuelt materiale i form af familie billeder til at fremkalde episodiske erindringer fra forskellige livsperioder. Der eksisterer dog kun to studier, der forsøger dette, og begge er casestudier (Maguire et al., 2010; Westmacott et al., 2001). Disse studier finder ikke tegn på, at ældre episoder skulle huskes dårligere end nyere. Dette rejser spørgsmålet, om hvorvidt patienterne gennem non-verbale cues har nemmere adgang til episodiske erindringer, og at det derfor ikke er selve erindringerne, der er svækket, men fremhentningen gennem verbale cues. Dette bør dog undersøges nærmere og med flere patienter.

På nuværende tidspunkt er der mest overbevisende evidens for, at SD-patienter har en omvendt temporal gradient for retrograd hukommelse, herunder både semantiske og episodiske komponenter. Der er altså en bevaret hukommelse og viden, især for det, der sker lige nu og her, og for de nylige oplevelser, man har haft. Som sygdommen skrider frem svækkes dog også den retrograde hukommelse mere og mere.

Autobiografisk signifikans

Spørgsmålet der står tilbage er, hvordan udvælgelsen af, hvad der bevares en form for semantisk viden om, sker? Forfattere har foreslået, at den semantiske "viden", som SD-patienter formår at opretholde, ikke helt kan kaldes for semantisk, idet den ikke kan generaliseres (Westmacott et al., 2003). I stedet fås de meget idiosynkratiske begrebsforståelser (Snowden, Griffiths, & Neary, 1999). Det bliver den nylige personlige oplevelse, der danner grundlag for at bevare mening i de ting, patienten støder på i hverdagen. Dette kaldes af Westmacott et al. (2001) for *personliggjort semantik*: en generel

viden, der ikke er specifik for personen, men formes af personlig erfaring. Ifølge dem vil noget, der ellers er fælles viden, blive egen-gjort og derfor være mere specifikt og personligt. Personliggjort semantik vil derfor have faktuel indhold og dermed i den klassiske forstand være semantisk, men det relateres til personlige specifikke oplevelser og bliver derved mere episodisk i karakter. De begreber, der har stor betydning for patienten i dennes hverdag, vil der være mest tilbageværende viden om, selvom denne viden vil være specifik og ikke særlig generaliserbar. Et eksempel kunne hentes fra en af patienterne i genoptræningsstudiet. Patient KB fortalte, at hun havde serveret *rødspættefileter* for sit barnebarn for nylig. Rødspættefilet er et ganske specifikt ord, da vi er nede i en bestemt fiskeart. Ved senere testning blev KB bedt om at sortere billeder i kategorier, og hun sad længe og overvejede, om en fisk hørte til blandt fugle, havdyr eller landdyr, for dog til sidst at sortere fisken korrekt. Den personlige oplevelse af at servere mad for sit barnebarn gjorde, at ordet i den sammenhæng nemt kunne fremhentes og benyttes korrekt, men når hun blev stillet over for en mere generel opgave vedrørende begrebet *fisk*, voldte det pludselig problemer. Teorien om, at autobiografisk betydning spiller ind i forhold til, hvad der bevares i langtidshukommelsen, har Westmacott & Moscovitch (2003) forsøgt at validere i en undersøgelse af 100 neurologisk raske personer. Først bad de forsøgspersonerne kategorisere navne på kendte personer, enten som *ukendte*, *genkendte* eller *huskede*. Sidstnævnte, hvis de kom i tanke om specifikke episoder, hvor de havde set eller hørt den kendte person. Forfatterne benyttede altså remember/know-distinktionen. De kendte personer, der blev vurderet som *husket* blev brugt som mål for autobiografisk signifikans. Siden blev forsøgspersonerne testet på fire forskellige parametre, og det blev fundet, at de havde langt bedre testpræstationer for de autobiografisk signifikante personer sammenlignet med lige så kendte personer uden autobiografisk signifikans. Forfatterne konkluderede, at personlig betydning spiller ind i ft. organisering af langtidshukommelsen. På baggrund af dette må det altså formodes, at hos SD-patienterne, hvor den semantiske hukommelse er svækket, vil de i højere grad være nødt til at bygge deres viden på autobiografisk signifikans.

2.2.4 Opsamling – hukommelse ved SD

Samlet ser det ud til, at SD-patienter har en vis grad af episodiske hukommelsessvigt, i hvert fald sent i sygdomsforløbet, hvor både anterograde og retrograde episodiske

hukommelsessvigt progredierer. Den naturalistiske dag-til-dag hukommelse ser dog ud til at være normal. Så længe hukommelsen ikke beror på sprog eller semantisk viden, huskes nylige begivenheder godt. Der er lidt uenighed, men generelt ser det ud til, at der eksisterer en omvendt temporal gradient, således at de nyligste erindringer huskes bedst. Det ser ud til, at den semantiske viden, der har personlig relevans bevares bedst, men mest af alt i form af *personliggjort semantik*, som har faktisk indhold, men en mere specifik episodisk karakter. I det hele taget ser det ud til, at indholdet i SD-patienters hukommelse er meget specifik, episodisk detaljerig og knyttet til nylige personligt relevante begivenheder.

2.3 Teorier om hukommelse

Forskellige teorier om hukommelse har forsøgt at beskrive, hvordan hukommelsen fungerer, hvorfor interaktioner mellem de to systemer forekommer, og hvorfor der sker kvalitative ændringer i erindringer over tid. Teorierne knytter dette til neurale repræsentationer af hukommelse.

2.3.1 Konsolideringsteori

“...memory consolidation is the process by which memory becomes independent of the hippocampal region.” (Squire & Alvarez, 1995, p. 171).

Ifølge konsolideringsteorien benytter vi hippocampus og de omkringliggende strukturer til hurtig nyindlæring. Hippocampus ses som det område, der binder aktivitet i flere forskellige hjerneområder sammen og danner en midlertidig repræsentation af en samlet erindring (Squire & Zola-Morgan, 1991). En ny episode vil være karakteriseret af en kompleks kombination af perceptuelle indtryk, og det menes, at disse kobles i hippocampus og MTL. Denne kobling er midlertidig, men langsomt vil koblingen af de vigtigste elementer af en erindring konsolideres i neokortex (Squire & Alvarez, 1995). Konsolideringen er en løbende proces, hvor fremhævelse af erindringen bliver mere og mere uafhængig af MTL.

Dette er blevet brugt som forklaring på det mønster, man typisk ser ved klassisk amnesi med ringe nyindlæring, samt retrograd amnesi, der følger Ribots lov. Ifølge konsolideringsteorien bevares de ældre erindringer bedst, fordi de er konsolideret i neokortex. De er uafhængige af MTL, og når disse strukturer nedbrydes, vil det derfor primært være de nye erindringer der

forsvinder. Hippocampale synapser er i stand til at ændre sig meget hurtigt, hvorimod det tager længere tid for neokortikale forbindelser at dannes og ændres. Konsolidering sker ved, at det hippocampale kompleks gentagne gange aktiverer repræsentationer i neokortex og langsomt leder til stærke kortiko-kortikale forbindelser, som kan understøtte hukommelse uden brug af hippocampus (Murre, 2002).

Flere teoretikere er enige i denne konsolideringstankegang og har understøttet deres teorier med computermødelles og læsioner heraf for at se, om det svarede til det kliniske billede. Der er små forskelle teorierne imellem. Fx har McClelland, McNaughton & O'Reilly (1995) med deres *komplementerende læringsteori* fokus på, hvordan nye hippocampale erindringer langsomt flettes ind i allerede eksisterende neokortikale erindringer, så der ikke kan ske det de kalder en *katastrofal overskrivning* af allerede eksisterende erindringer. En anden teori ved navn *Tracelink* beskriver, hvordan der først dannes forbindelser (links) mellem forskellige *nodes* i neokortex (Murre, 2002). Disse forbindelser går via hippocampus, men efterhånden dannes der kortiko-kortikale spor (traces), som er uafhængige af hippocampus. Denne teori tilføjer desuden et modulerende netværk, som gør, at nye og interessante episoder huskes og konsolideres bedst.

En uklarhed ved disse teorier er, hvorfor der nogle gange ses retrograd amnesi der strækker sig årtier tilbage i tiden. Det er usandsynligt, at en konsolideringsproces skulle vare så længe (Moscovitch & Nadel, 1999).

2.3.2 Multiple Trace

Multiple Trace teorien har et lidt anderledes syn på konsolideringsprocessen. Moscovitch, Nadel, Winocur, Gilboa, & Rosenbaum (2006) mener, at hver gang en erindring aktiveres, fx ved at fortælle om episoden eller bare genkalde den for sig selv, aktiveres det hippocampale kompleks også, og der bliver lagt nye multiple spor ind i erindringen. Erindringen bliver således ikke helt uafhængig af MTL. Her forklares Ribots lov med, at de ældste erindringer har været elaboreret så mange gange, at der er multiple mulige spor, hvorigennem det kan hentes frem. Derfor vil en delvis nedbrydning af hippocampus medføre, at de ældste erindringer kan bevares, da der for det første vil være større sandsynlighed for, at det ikke er alle de multiple spor, der nedbrydes, og for det andet, fordi de spor, der er blevet aktiveret mange gange,

ifølge det hebbianske princip vil være stærkere. Ved fuldstændig fjernelse af MTL vil man ifølge denne teori derimod ikke se nogen som helst hukommelse om gamle erindringer.

2.3.3 Neurale korrelater

Teorierne er altså generelt ganske enige om, at ny specifik viden indlæres ved brug af mediale temporale strukturer, men at denne indlæring er flygtig, og at en stor del af det lærte løbende vil blive glemt. Det er altså disse strukturer, der danner neuralt grundlag for den episodiske hukommelse knyttet til specifikke kontekster. Omvendt er det neokortikale strukturer, der formodes at danne grundlag for den mere generelle semantiske hukommelse. Rogers & McClelland (2004) specificerer, at en sådan "kortikal" viden ikke er statisk når først den er indlært. I stedet opdateres den løbende af ny indlæring og ændrer karakter. Derfor mener de heller ikke, at der kan eksistere en tidlig *cut-off* for, hvornår en erindring bliver semantisk. Så længe noget er tidsligt relevant, vil det have en episodisk karakter. Dette svarer til Snowden et al.'s (1996) beskrivelse og til den tidligere diskuterede autobiografiske signifikans: *"We would suggest that the key factor in determining the quality of a concept of memory is not its age but its relevance to contemporary, ongoing experience."* (p. 1130).

Teorien stemmer således fint overens med det, der vides om SD. Det sås i 1.8, at det især er de kortikale områder anteriort i temporallapperne, der er præget af hypometabolisme og atrofi. Desuden peger evidensen vedrørende karakteren af SD-patienters hukommelsessvækkelse på, at de får en meget kontekstualiseret specifik form for hukommelse med begrænset evne til at generalisere. I afsnit 1.8.2 sås dog, at nyere studier har vist, at det hippocampale kompleks slet ikke er så velbevaret som hidtil antaget. Der er blevet fundet en høj grad af atrofi i området, i hvert fald anteriort, og dette selv tidligt i sygdomsforløbet. Her passer teorien altså ikke længere så godt. Westmacott et al. (2003) fandt evidens for, at den autobiografiske signifikans, der så ud til at være ansvarlig for bevarelsen af en form for semantisk viden, blev medieret af MTL og ventromediale PFC. Begge disse strukturer er dog signifikant atrofierede (1.8.2).

Her halter teorien altså ift. at forklare, hvilke strukturer der så er med til at opretholde den højspecifikke autobiografiske episodiske hukommelse. Hvad forklaringen på denne diskrepans mellem teori og klinisk virkelighed er, er fortsat ikke afklaret med sikkerhed. Én forklaring kunne være, at atrofien er så asymmetrisk, og at den ene mere velbevarede MTL

derfor kan varetage funktionen alene. En anden forklaring kunne være, at distributionen af atrofi er anderledes hos SD-patienterne. Der er nemlig blevet fundet en anteroposterior gradient for atrofi i MTL ved SD, dvs. at jo mere anteriort man befinder sig, desto mere atrofi er der (Chan et al., 2001). Ved AD derimod er atrofi mere jævnt fordelt. Nestor et al. (2006) fandt desuden, at SD-patienterne stadig har normal metabolisme i gyrus cingularis posterior (PCG), dette i modsætning til AD-patienter, der viser en signifikant grad af hypometabolisme i dette område. Det peger altså på, at PCG spiller en større rolle i mediering af episodisk hukommelse end hidtil antaget. Anatomisk ligger PCG ganske nær ved den posteriore del af hippocampus. Dermed kunne man forestille sig, at en forholdsvis velbevaret hippocampus posterior samt normal metabolisme i PCG kunne være tilstrækkelig til at bibeholde en nogenlunde velfungerende episodisk hukommelse. Når atrofi med sygdommens progression bevæger sig længere bagud, kunne det derfor formodes, at der ville opstå mere markante episodiske hukommelsessvigt. Dette stemmer overens med det kliniske billede. For nuværende er det dog stadig ikke fuldstændig afklaret og forhåbentlig kan fremtidig forskning yderligere afdække, hvilke neurale korrelater der danner grundlag for både episodisk og semantisk hukommelse.

2.4 Sammenfatning og delkonklusion

Forståelsen af distinktionen mellem semantisk og episodisk hukommelse har ændret fokus. I nyere teorier fokuseres der ikke i lige så høj grad på indholdet af hukommelsen (faktuel viden vs. begivenheder). I stedet er det den fænomenologiske oplevelse af at kunne genopleve en situation, der præger episodiske erindringer. Episodisk hukommelse er kontekstspecifik og aktuel for den nuværende hverdag, men kan fx stadig godt indeholde faktuelle oplysninger. Den semantiske hukommelse kan omvendt godt indeholde erindringer om begivenheder, men på et mere generelt plan. Indholdet af den semantisk hukommelse er ikke bundet til en specifik oplevelse, men i stedet er det essensen af flere oplevelser. En form for abstrakt viden om verden, der ordner og forbinder kategorier, objekter, oplevelser osv. og deres interne forhold med hinanden.

Undersøger man hukommelsessvækkelsen mere indgående hos SD-patienter, tegner der sig et billede af, at til trods for, at den verbale hukommelse langt fra er normal, er dag-til-dag-hukommelsen faktisk ganske velfungerende. Det ser ud til, at det nylige og nuværende

relevante er bevaret, og at der er fin nyindlæring for visuelt og spatialt materiale. Patienternes hukommelse bliver meget mere specifik og knyttet til bestemte episoder. Den får et idiosynkratisk præg, og teorier samt evidens fra raske personer peger på, at dette skyldes, at autobiografisk relevante oplevelser former, hvad der bevares viden og hukommelse om. Det, der bevares, er således meget specifikt, kontekstbundet og episodisk i karakter, og evnen til generalisering svigter. Desuden vil sådanne "semantiske" repræsentationer ikke være særlig langtidsholdbare. Teorier om hukommelse foreslår, at der gennem konsolidering dannes vedvarende generaliserede erindringer og viden i neokortikale forbindelser, mens MTL er ansvarlig for hurtig og mere specifik nyindlæring. Dette stemmer overens med, at vi så, at SD-patienterne havde markant atrofi anteriort i den temporale korteks, og at man netop ser tegn på manglende generaliseringsevne. Dog er der endnu ikke fundet en endelig forklaring på, hvorfor patienterne klinisk set har fin nyindlæring, mens deres hippocampale kompleks er markant atrofieret. Mulige forklaringer er, at episodisk hukommelse kan medieres af den mere velbevarede hippocampus posterior samt gyrus cingularis posterior. Desuden kan asymmetrien af atrofi ved SD betyde, at den mest velbevarede hemisfære til dels kan kompensere for atrofien i den kontralaterale hemisfære. Når atrofien breder sig, vil der dog fremkomme en større grad af episodisk hukommelsessvigt.

I dette kapitel er det blevet undersøgt nærmere, hvordan hukommelsen fungerer hos SD-patienter. Dette er et vigtigt grundlag for at vide, hvad der kan forventes og for dybere at forstå de resultater, der fås i det empiriske ordgenoptræningstudie (kapitel 4). Det tyder på, at hos raske vil semantisk viden gennem en konsolideringsproces blive uafhængigt af MTL og lagt ud i korteks. Det næste spørgsmål bliver derfor naturligvis: hvor i korteks? Så før der kigges på selve studiet udforskes en anden relevant diskussion omkring begreber og hvordan disse er repræsenteret i hjernen.

KAPITEL 3

Semantiske repræsentationer i hjernen - Multimodale eller amodale?

Viden om begreber, og hvordan de relaterer sig til hinanden, bruger vi hver dag til at forstå den verden, vi lever i, og til at handle og træffe beslutninger. Der er stadig mange ubesvarede spørgsmål om, hvordan denne semantiske viden ligger repræsenteret i hjernen. I dette kapitel vil jeg diskutere noget af den omfattende viden, der findes om emnet, og dykke specifikt ned i det spørgsmål, der kredser om, hvorvidt semantiske repræsentationer er knyttet til bestemte modaliteter, eller om der eksisterer mentale repræsentationer af begreber, der er adskilt fra den perceptuelle forståelse. Altså om semantiske repræsentationer er multimodale eller amodale.

Som jeg tidligere har antydnet, er der en del forskning, der peger på, at SD er en sygdom, der selektivt rammer semantisk viden og hukommelse på tværs af modaliteter. Derfor er eksistensen af SD blevet brugt som argument for, at der må eksistere et neuralt område, der lagrer samlede repræsentationer af begreber. Omvendt er der en del forskning, der har fundet tegn på modalitetsspecifikke semantiske repræsentationer. Diskussionen er stadig kontroversiel, og der er endnu ikke fundet et endegyldigt svar på, hvordan semantisk viden er repræsenteret i hjernen. I dette kapitel ønsker jeg at diskutere den evidens, der er for hhv. multimodale og amodale repræsentationer. Jeg vil desuden kigge nærmere på en teori, der kombinerer amodalitet og modalitetsspecificitet, nemlig den såkaldte *hub-and-spokes-model* for semantiske repræsentationer (Lambon Ralph, Sage, Jones, & Mayberry, 2010; Patterson, Nestor, & Rogers, 2007). Til slut vil jeg på baggrund af en dybere forståelse for både semantiske repræsentationer og semantisk hukommelse (kapitel 2) gøre mig teoretiske overvejelser om, hvad der kunne tænkes at være en virkningsfuld metode til at genoptræne ord hos SD-patienter. Først skal det diskuteres, hvad et begreb er fra en psykologisk synsvinkel.

3.1 Hvad er et begreb?

Svaret på spørgsmålet "hvad er et begreb?" kan ved første øjekast synes indlysende, men ved nærmere undersøgelse viser der sig et hav af uklarheder og forståelsesspørgsmål. I den psykologiske litteratur om emnet er der et væld af forskellige diskussioner, og mange er fortsat uafsluttede. De kredser bl.a. om, hvordan begreber er kategoriseret (se Collins & Loftus, 1975), om de er medfødte og evolutionsbaserede eller oplevelsesafhængige (se Shelton & Caramazza, 2001), om enkelte begreber er repræsenteret af enkelte neuroner (Grandmother-neurons) eller netværk af neuroner (se Kiefer & Pulvermüller, 2012), og om semantiske repræsentationer er amodale eller multimodale. Dette kapitel fokuserer på den sidstnævnte diskussion, da det ville være for omfattende at komme til bunds i dem alle.

Som udgangspunkt benytter vi begreber til at skabe mening i verden. Til at ordne og forstå hvad der omgiver os, og til at vide, hvordan vi skal handle. Begreber er med til at binde vores tidligere erfaringer sammen med vores nuværende interaktion med verden (Murphy, 2002). Som eksempel kunne vi tage begrebet *stol*. Stole kan være vidt forskellige, store og små, med og uden armlæn og i mange forskellige farver. Til trods for dette kan vi med lethed genkende enhver ny stol vi måtte møde, og vi ved straks, at den er velegnet til at sidde på. Vi har hermed både genkendt tingen som tilhørende en bestemt kategori og udledt, hvad funktionen af denne ting er. Den lethed med hvilken vi benytter vores semantiske viden til daglig kan vildlede os i forhold til, hvor kompleks denne proces i virkeligheden er (Murphy, 2002). Den menneskelige evne til at benytte det symbolske sprog som beskrivelse af begreber er mindst lige så fascinerende og kompleks. Ikke alene lærer vi gennem vores liv, hvad stole er, og hvad de bruges til, men også, at netop ordet *stol* hører til dette begreb.

Det semantiske system udfordres i høj grad af, hvor "rodet" virkeligheden ser ud. Tag nu fx strudsen. Den er en fugl og har fjer og næb og lægger æg, men den kan ikke flyve, selvom det ellers er et af de mest typiske kendetegn ved fugle. Alligevel er det intet problem for et normalt fungerende semantisk system at klassificere strudsen korrekt. Grænserne mellem forskellige begreber kan være flydende og *fuzzy* (Murphy, 2002). Det semantiske system kan derfor beskrives som et kvasi-regulært system, hvor der er regler, men også undtagelser (Rogers & McClelland, 2004).

3.2 Begreber og modaliteter

Tanken om, at sensorimotoriske modaliteter skulle have betydning for, hvordan vi forstår begreber i verden, er på ingen måde ny. Det giver umiddelbart mening, at der må være knyttet sensoriske karakteristika til viden om konkrete objekter. Kigges der på begrebet *æbler* og hvad man ved om dem, vil der straks kunne beskrives og fortælles en masse. De smager sødt og syrligt, har en glat overflade, men knaser, når man bider i dem, de er typisk røde eller grønne med en rund form. Der er altså knyttet visuelle, gustatoriske, olfaktoriske, taktile og endda også auditive karakteristika til begrebet *æble*. Derudover vil man have en fornemmelse af, hvordan man plejer at holde på et æble, og hvordan man skal spise det. Altså mere funktionelle og motoriske karakteristika. Man ved også, at de vokser på træer, at de kan gro her i Danmark, og at de er frugter ligesom appelsiner og bananer. Dvs. en mere kategoriel viden om, hvordan et æble kan klassificeres. Desuden kan man måske tilføje nogle ekstra fakta, såsom at New York går under tilnavnet "the big apple" og at Isaac Newton efter sigende kom på ideen om tyngdekraften pga. et æble. Altså en form for encyklopædividen knyttet til begrebet. I det hele taget ved vi utrolig meget om æbler. Det fantastiske er, at dette gør sig gældende for tusindvis af begreber. Den menneskelige semantiske viden er utrolig i sit omfang og rummer altså både sensorisk, motorisk, funktionel, kategoriel og encyklopædividen (Thompson-Schill, 2003). Desuden er al denne semantiske viden knyttet til navnet, altså den (arbitrære) verbale mærkat, vi har givet begrebet.

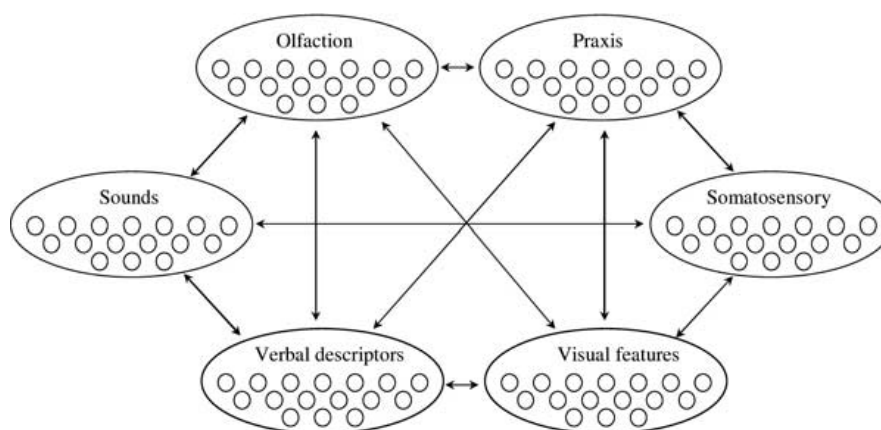
Begrebet *modalitet* bør kort defineres og afgrænses. Siden oldtiden er der blevet talt om de klassiske fem sansemodaliteter, som vi alle kender, men i nyere tænkning mener man, at der muligvis er flere. Inden for litteraturen om semantiske repræsentationer benyttes modalitet som et ganske bredt begreb, desværre ofte uden at blive defineret. Der tales generelt om sensorimotoriske modaliteter, hvor altså motoriske aspekter er taget med (Hoffman, Jones, & Lambon Ralph, 2012). Betegnelsen kan siges at dække over det, vi direkte kan percipere, dermed også bevægelse og handling. Som nævnt er også kategoriel viden og encyklopædividen knyttet til begreber, men er ikke direkte perciperbare og dermed ikke modaliteter. Jeg benytter også denne lidt bredere forståelse af modaliteter, hvori motoriske aspekter medtages.

Det er langt fra oplagt, at abstrakte begreber skulle være knyttet til sensorimotoriske modaliteter. Det ligger i selve definitionen af abstrakte begreber, at de ikke kan begribes med sanserne. I stedet er det immaterielle kvaliteter såsom følelser, personlighedstræk eller ideer (Macoir, 2009). Selve eksistensen af abstrakte begreber kunne derfor siges at falsificere en multimodal teori om semantisk repræsentation (Kiefer & Pulvermüller, 2012). Barsalou (2008) mener dog, at også abstrakte begreber kan knyttes til en form for kropslig metafor. Frihed kunne fx beskrives som en kropslig oplevelse af noget, der er fysisk let. Dermed kunne abstrakte begreber siges at være knyttet til en indre kropslig perception. Det er dog et generelt fund, at der eksisterer en *konkretheds-effekt*, som gør, at konkrete ord huskes bedre og genkendes hurtigere (Kiefer & Pulvermüller, 2012). Dette formodes netop at være en effekt af, at de konkrete ord både har en verbal-symbolsk kodning og en visuel (eller perceptuel) kodning (Paivio's *Dual Coding Theory* – se Ibid.).

3.3 Multimodale semantiske repræsentationer

I dette afsnit vil jeg kigge nærmere på de teorier, der formoder, at semantisk viden er repræsenteret multimodalt, samt hvilken evidens der understøtter dem. Faktisk var det bl.a. observationer af kategorispecifikke deficits, der fik forskningen til at undersøge tanken om modalitetsspecificitet. Warrington & Shallice (1984) beskrev 4 patienter med Herpes Simplex Encephalitis (HSE) med selektivt svækkede evner til visuel identifikation og verbal forståelse af levende ting (dyr og frugt), mens deres tilsvarende forståelse for livløse ting (fx værktøj) var velbevaret. Forfatterne mente dog ikke nødvendigvis, at det var selve kategorierne, der var afgørende, og at der eksisterede kategorispecifikke neurale områder for levende vs. livløse ting. I stedet mente de, at det specifikke deficit i virkeligheden dækkede over forskelligheder i levende og ikke-levende tings beskaffenhed. En levende ting (fx et dyr) er noget, vi primært kender gennem den visuelle sans, mens et ikke-levende objekt (fx værktøj) er noget, vi manipulerer og derfor har en funktionel eller motorisk forståelse for (Martin, 2007). Med denne sensorisk-funktionelle forklaring blev adskillelsen altså i stedet baseret på, hvilken modalitet vi primært benytter til at percipere tingen. Lauro-Grotto, Piccini, & Shallice (1997) undersøgte en patient med SD, som kunne foretage semantiske afgørelser ud fra visuelle stimuli, men ikke ud fra verbale. Forfatterne argumenterede for, at det semantiske system måtte være opbygget af et multimodalt semantisk netværk, hvor der gennem hver modalitet

var adgang til modalitets-specifik semantisk viden. Dette netværk ville hos raske personer være forbundet på kryds og tværs på en sådan måde, at det altid var muligt at fremhente hele den samlede semantiske repræsentation gennem ethvert input. Dvs. hvis man med lukkede øjne smagte på et æble, ville der fra den gustatoriske repræsentation være forbindelser til alle de andre modaliteter, hvilket gjorde, at man ville kunne forklare både, hvordan æblet så ud, føltes og hvilket navn det havde. Dette er essensen af den multimodale tilgang, og flere forfattere vil erklære sig enige eller delvist enige i denne måde at se semantisk organisering på (Barsalou, 2008; Farah & McClelland, 1991; Kiefer & Pulvermüller, 2012; Marques, 2006; Martin, 2007; Pulvermüller et al., 2010; Thompson-Schill, 2003; Warrington & Shallice, 1984). Denne tilgang minder tillige om den over hundrede år gamle forståelse af semantisk processering, som Wernicke og Meynert formulerede, og som ses visualiseret af Lambon Ralph og kolleger i Figur 5.



Figur 5

(fra: Lambon Ralph, Sage, et al., 2010, p. 2718)

3.3.1 Evidens for modalitets-specifikke semantiske repræsentationer

Forskellige teorier mener, at begreber er multimodale og *embodied* dvs. knyttet til kropslige oplevelser samt sensoriske og motoriske områder i hjernen (Barsalou, 2008; Martin & Chao, 2001; Pulvermüller et al., 2010; Warrington & McCarthy, 1994). Det antages, at adgang til begreber er afhængig af en delvis genaktivering af hjerneaktivitet svarende til dengang, begrebet første gang blev perciperet og indlært. Kiefer, Sim, Herrnberger, Grothe, & Hoenig (2008) har undersøgt hypotesen og ladet neurologisk raske personer foretage leksikale

beslutningsopgaver af visuelt præsenterede pseudoord samt rigtige ord, der enten var relateret til lyd eller ej. De fandt ved brug af både fMRI og ERP, at lydrelaterede ord (fx telefon) aktiverede områder omkring venstre gyrus temporalis medius samt posteriore dele af venstre gyrus temporalis superior. Områder, der generelt er meget aktive ved processering af lyd. González et al. (2006) fandt, at passiv læsning af lugtrelaterede ord, som fx hvidløg, sæbe og prut aktiverede primære olfaktoriske cortex markant sammenlignet med matchede neutrale ord. For den visuelle sans er der blevet gjort lignende fund (Kiefer & Pulvermüller, 2012; Martin & Chao, 2001). Ses der på ordprocessering relateret til det motoriske frem for det sensoriske, er det blevet fundet, at handlingsord aktiverer områder i motorisk cortex nogenlunde svarende til den kendte somatotopiske inddeling (Hauk, Johnsrude, & Pulvermüller, 2004). Dvs. at ben-relaterede ord (som fx kick) aktiverede den del af den primære motoriske cortex, der styrer benet (mediale-dorsale del). Arm-relaterede ord (fx pick) aktiverede det mere laterale arm-område. Mund-ansigtsord (fx lick) aktiverede dog i højere grad præmotorisk cortex. Der var generelt større aktivitet venstresidigt, hvilket antageligvis skyldes en mere direkte adgang fra sprogområderne til den venstresidige motoriske cortex. De ovenstående studier kunne kritiseres for, at aktiviteten alene er et udtryk for en form for bevidst forestilling, der fremkaldes, når en person tænker på et ord (fx visualisering af et ord). Det blev dog flere steder fundet, at aktiviteten opstod hurtigt (<200 ms for de motoriske (Ibid.), <150 ms for de auditive ord (Kiefer et al., 2008)). Dette indikerer at koblingen foregik automatisk uden bevidst forestilling. Samlet viser disse studier, at ord fremkalder aktivitet i hjerneområder, der relaterer sig til begrebets perceptuelle karakteristika. Dette er sådan set ikke specielt overraskende. At vise, at der er en korrelation mellem processering af begreber og aktivitet i tilsvarende sensorimotoriske områder, betyder ikke, at området er nødvendigt for begrebsprocessering. Men studierne bevidner, at der er evidens for, at begreber ikke kan ses som adskilte fra modaliteter.

3.3.2 Evidens på baggrund af SD-patienter

SD-patienters neuropsykologiske profil bruges oftest som argument for eksistensen af amodale semantiske repræsentationer (se 3.4.1). Der er dog blevet fundet flere eksempler på SD-patienter, der havde den omvendte version af den førromtalte konkretheds-effekt. Dvs. at de faktisk var bedre til at forstå og til at benytte abstrakte ord frem for konkrete (Macoir,

2009; Warrington, 1975). I et gruppestudie, der sammenlignede 12 SD- med 29 AD-patienter, blev det fundet, at SD gruppen havde en tydelig omvendt konkretheds-effekt, mens AD-patienterne udviste den normale overlegenhed for konkrete stimuli (Yi, Moore, & Grossman, 2007). Dette er blevet brugt som argument *mod* amodale semantiske repræsentationer. En amodal teori ville have svært ved at forklare, hvorfor konkrete ord relateret til perception skulle være mere påvirkede end abstrakte. Ifølge denne teori ville man forvente, at alle typer ord blev påvirket jævnt. Hoffman & Lambon Ralph (2011), som vel at mærke er store fortalere for en amodal teori, kritiserede dog de tidligere studier for bl.a. ikke at have matchet deres abstrakte og konkrete ord godt nok. De foretog derfor en ny undersøgelse på 7 SD-patienter og fandt ingen tegn på omvendt konkretheds-effekt. Der er dermed uenighed om, hvorvidt effekten eksisterer, eller om den er et metodisk artefakt. Alt i alt er SD-patienters evner til at forstå og producere abstrakte ord på nuværende tidspunkt ikke særlig velundersøgt, da studierne oftest har fokuseret på de konkrete ord (Macoir, 2009), og da mange neuropsykologiske tests benytter konkret testmateriale. Hvis fremtidig forskning mere konsistent kan vise, at SD-patienter har omvendt konkretheds-effekt, er det dog et vigtigt argument mod amodal repræsentation.

3.4 Amodale semantiske repræsentationer

I dette afsnit udforskes evidensen der taler for amodale semantiske repræsentationer. Derudover vil jeg se på, om de anteriore dele af temporallapperne, som nedbrydes ved SD skulle være et særligt område for amodal semantisk processering.

3.4.1 Evidens på baggrund af SD-patienter

Hvis den semantiske svækkelse ved SD er amodal, må det betyde, at objekter genkendes lige dårligt, ligegyldigt hvilken modalitet de præsenteres igennem. Dette er der flere studier, der har undersøgt. At benævnelse, dvs. visuel-verbal afkodning, er svækket er et helt grundlæggende træk ved SD (se afsnit 1.4 og 1.6.1). Desuden fandt Bozeat, Lambon Ralph, et al. (2000) som nævnt i afsnit 1.6.3, at lyd-billede- samt lyd-ord-matching var svækket og at semantisk forståelse altså ikke var bedre gennem den auditive sans. Luzzi et al. (2007) fandt, at selvom SD-patienter havde intakt lugt-diskrimination, havde de markante problemer med både at navngive lugte og matche dem med billeder. Piwnica-Worms, Omar, Hailstone, &

Warren (2010) fandt, at SD-patienter ligeledes havde problemer med at matche forskellige smagsindtryk med billeder. Der er dermed evidens for, at uanset om objekter præsenteres visuelt, auditivt, olfaktorisk eller gustatorisk, har SD-patienterne problemer med at benævne og/eller matche. Ift. den somatosensoriske sans fandt Coccia, Bartolini, Luzzi, Provinciali, & Lambon Ralph (2004) ved et longitudinalt studie af to patienter, at når et objekt ikke kunne benævnes på baggrund af visuel præsentation, kunne det samme objekt heller ikke benævnes på baggrund af taktil. Studiet undersøgte også manipulation af objekter samt simuleret manipulation og fandt, at dette faktisk faciliterede benævnelse. Hodges, Spatt, & Patterson (1999) fandt tilsvarende, at SD-patienter udviste normale evner til at manipulere objekter, selvom de ikke kunne benævne dem. De argumenterede for, at patienterne derfor benyttede deres velbevarede parietale *hvordan-bane* til at løse denne opgave. Samlet er der altså god evidens for, at den semantiske svækkelse hos SD-patienter spænder over samtlige sensorimotoriske modaliteter.

3.4.2 Anteriore temporallapper som specifikke områder for amodal semantisk repræsentation?

På baggrund af at man for det første har fundet tegn på, at SD forstyrrer semantisk processering på tværs af modaliteter, og for det andet har set det entydige billede med atrofi og hypometabolisme i de anteriore temporallapper (ATL) (se 1.8), er der flere forskere, der har foreslået, at dette område er centralt for amodal semantisk hukommelse (Lambon Ralph, Sage, et al., 2010; Patterson et al., 2007). I flere studier af SD-patienter blev det fundet, at graden af atrofi i ATL korrelerer negativt med semantisk hukommelse (Galton et al., 2001; Mummery et al., 2000; Nestor et al., 2006).

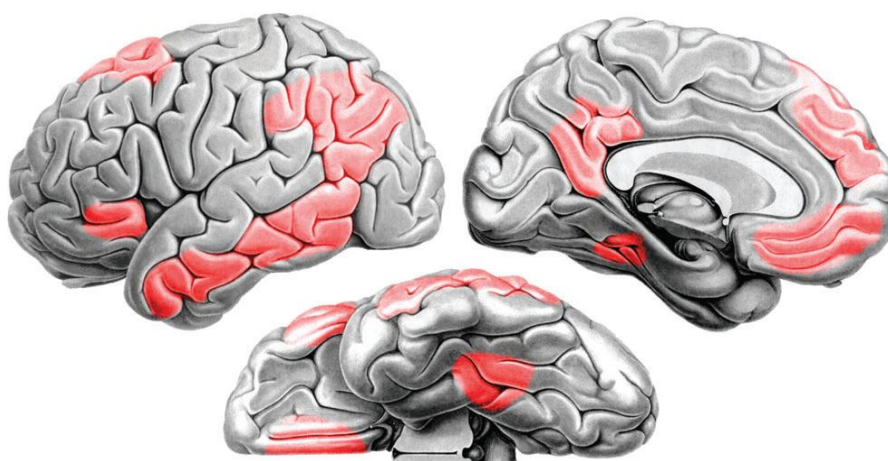
Andre skader i ATL

De (sjældne) gange, hvor andre typer af hjerneskade rammer ATL, ses der også en grad af semantisk svækkelse. Det sker fx som følge af herpes simplex encephalitis (HSE), hovedtraumer, sjældne vaskulære skader i området eller ved resektion af ATL som behandling for temporallapsepilepsi (Snowden, 2002). ATL er et neuralt område, der er ganske beskyttet mod infarktskade, da området hos de fleste individer forsynes med blod af både arteria cerebri posterior og -media (Visser, Jefferies, & Lambon Ralph, 2009). Ved sjældne vaskulære skader eller ved resektion er det kun ATL i den ene side, der er involveret.

Lambon Ralph et al. (2010) fandt, at unilateral læsion i ATL sjældent medfører lige så markante semantiske svækkelser som ved SD, hvor patologien rammer bilateralt. Dette peger på, at den ene ATL kan kompensere for semantisk svækkelse i tilfælde af unilateral skade, og at de to ATL dermed udfylder lignende funktioner. SD er på denne måde en ganske unik lidelse, da den medfører bilateral om end asymmetrisk ATL-skade. HSE kan også producere bilateral frontotemporal skade, inklusive ATL, hvilket også fører til markante semantiske deficits (Visser et al., 2009) og altså understøtter hypotesen.

Semantisk processering hos raske

For yderligere at afklare om ATL skulle være et knudepunkt for amodal semantisk processering, bør man undersøge neurologisk raske personer. Pobric et al. (2010) fandt, at man ved at påvirke raske personer med repetitiv transkraniel magnetisk stimulation (rTMS) over ATL og dermed forårsage en midlertidig "læsion" i området, kunne forstyrre semantisk processering, så personerne fik problemer med at løse Palme- og Pyramidetesten (PPT) og Kamel- og Kaktustesten. Derfor ser det ud til at man er afhængig af ATL til at løse semantiske opgaver. Men det betyder ikke nødvendigvis, at det hele sker her. Undersøger man raske personer med funktionelle billeddannelsesteknikker, imens de løser PPT eller andre semantiske opgaver, viser der sig et lidt anderledes billede. Binder, Desai, Graves, & Conant (2009) foretog en metaanalyse af i alt 120 PET- og fMRI-studier. De fandt, at det var de røde områder på Figur 6, der konsistent var involveret i semantisk processering hos raske personer på tværs af studierne.



Figur 6

Konsistent aktiverede hjerneområder i 120 PET- og fMRI-studier af semantisk processering hos neurologisk raske (Fra: Binder et al., 2009, p. 2779)

Det drejer sig således om forskellige præfrontale og temporoparietale områder samt gyrus temporalis medius, en del af fusiform gyrus og gyrus cingularis posterior. Ifølge denne metaanalyse tyder det derfor ikke på, at ATL skulle være særligt involveret i semantisk processering. Der er dog en vigtig problematik knyttet til fMRI-studierne, da denne billeddannelsesteknik ikke er tilstrækkelig følsom for områder lige bag tindingerne. Dette skyldes tilstedeværelsen af små lufthuller i tindingeknoglen og forskelle i magnetisk resonans i knogle, luft og hjernemasse. Visser et al. (2009) fandt i en metaanalyse af 164 studier, at der var langt større sandsynlighed for at finde ATL-aktivering, når studierne havde benyttet PET frem for fMRI. Med korrektion for forvrængningen over tindingen er det blevet fundet at ATL også hos raske (n=15) er involveret i semantisk processering (Visser, Jefferies, Embleton, & Ralph, 2012). Flere studier er dog nødvendige for at få afklaret ATL's mere præcise rolle i semantisk processering.

Semantisk styring

Det er blevet foreslået, at den fundne aktivering af inferiore dele af PFC og det temporoparietale område hos raske personer ved semantisk processering (Binder et al., 2009; Visser et al., 2012, 2009) måske er et udtryk for semantisk styring. Dvs. at områderne står for mere eksekutive processer relateret til korrekt fremhentning af relevant semantisk viden til at løse diverse opgaver (Visser et al., 2012). Dette stemmer ganske godt overens med de neuropsykologiske fund, Jefferies et al. (2010) har gjort hos patienter med apopleksi i de samme områder (iPFC og temporoparietalt). Ved grundig dybdegående testning kunne de konkludere, at disse patienter ikke syntes at have forringelse af selve de semantiske repræsentationer, men snarere problemer med eksekutiv kontrol af semantisk viden. Derfor siges apopleksipatienter med denne profil at have *semantisk afasi*. Noonan, Jefferies, Garrard, Eshan, & Lambon Ralph (2013) har siden kunnet bekræfte konklusionen med brug af også non-verbale tests.

Det præcise område for semantisk processering

Et centralt problem ved at benytte SD som klinisk model for semantisk svækkelse er, at der kun kan drages ganske upræcise konklusioner. Sygdommen understreger, at ATL har betydning, og dette er til dels blevet bekræftet gennem studier af raske. ATL består dog af flere anatomisk forskellige regioner, og det vides ikke, om de alle bidrager på samme måde (Visser et al., 2012). Studier, der benytter rTMS har også iboende begrænsninger, da det kun

er muligt at stimulere de laterale dele af temporallapperne (Binney, Embleton, Jefferies, Parker, & Ralph, 2010). Dette, samt den førnævnte forvrængning af resultater fra fMRI, har gjort, at det tidligere har været svært at sige noget mere præcist om lokaliseringen for semantisk processering. Binney et al. (2010) har derfor forsøgt at sammenholde resultater fra SD-patienter samt rTMS og forvrængnings-korrigeret fMRI hos 14 raske personer. I alle undersøgelserne blev der benyttet den samme semantiske opgave for at sikre sammenligneligheden. Opgaven svarede næsten til PPT, hvor der blev vist et ord og dernæst skulle vælges det mest relaterede ord blandt tre alternativer. Som kontrolopgave blev benyttet en tilsvarende nummeropgave. Det blev fundet, at det især var anteriore ventrale og inferolaterale temporallapper og regionen omkring anteriore gyrus temporalis medius (MTG) og sulcus temporalis superior (STS), der var kritiske for normal præstation på den semantiske opgave. Visser et al. (2012) fandt også, at MTG-området sammen med anteroventrale og inferolaterale dele af ATL er centrale for semantisk processering.

3.5 Opsamling – hvad fortæller evidensen?

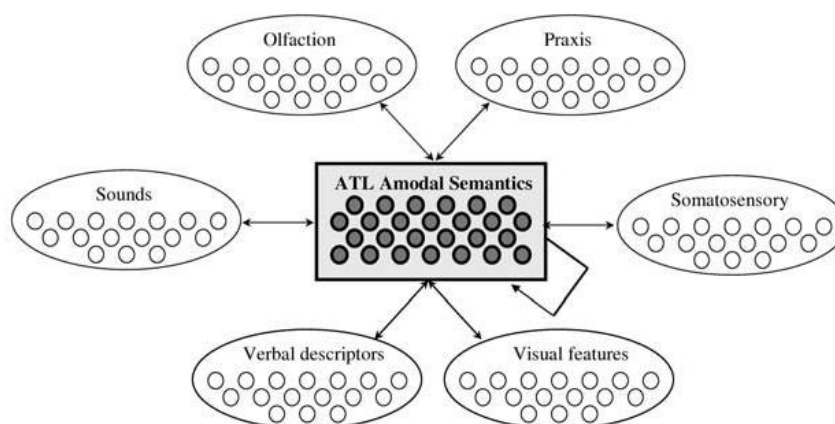
Der er overbevisende evidens for, at processering af konkrete begreber aktiverer områder relateret til begrebets perceptuelle kendetegn. Lugt-relaterede begreber aktiverer olfaktoriske korteks, lyd-relaterede aktiverer auditoriske korteks osv. Det tyder altså på, at begreber er om ikke modalitetsspecifikke, så i hvert fald relateret til sensorimotoriske modaliteter. Omvendt er den neuropsykologiske profil hos SD-patienter et argument mod modalitetsspecificitet, da patienterne har store problemer med semantiske opgaver, uanset hvilken modalitet de præsenteres igennem. Derfor er det blevet foreslået, at det område, der nedbrydes ved SD, nemlig ATL, skulle være et særligt område for amodal semantisk processering. Andre hjerneskader, der rammer ATL, kan medføre semantisk svækkelse, og rTMS over tindingen hos raske forstyrrer semantisk opgaveløsning. Dog findes der vha. funktionelle billeddannelsesstudier, at mange andre hjerneområder også er aktive ved semantisk processering. Nogle af disse kunne dog tænkes at stå for mere eksekutive funktioner relateret til fremhentning af relevant semantisk viden. Den nuværende forskning peger på anteriore ventrale og inferolaterale temporallapper og regionen omkring anteriore MTG og STS som relevante for amodal semantisk processering. Der er dog behov for mere forskning for at få afklaret mere om det semantiske system i menneskehjernen.

Samlet set peger forskningen både på amodal og multimodal semantisk processering. I det følgende ses nærmere på teorier, der kombinerer disse fund.

3.6 Kombinerende teori: hub-and-spokes

“Modality-specific information is a crucial source for building concepts but is insufficient by itself” (Visser et al., 2012; p. 1776)

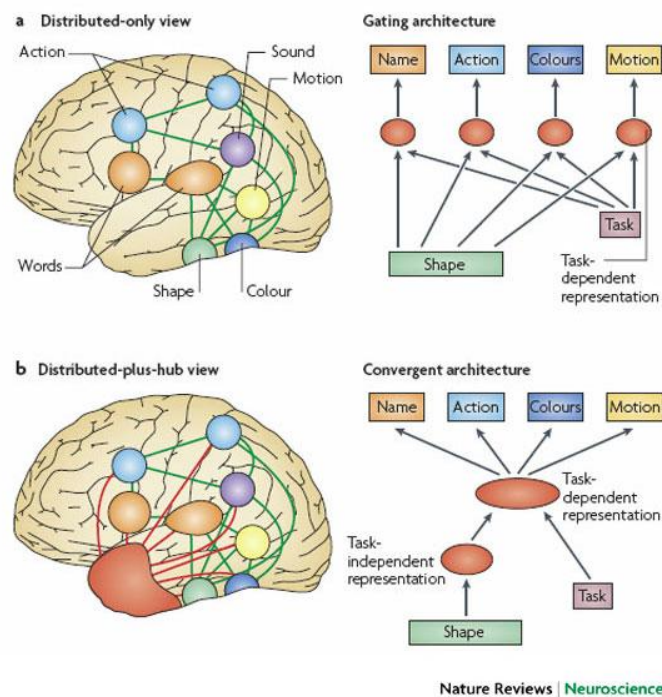
Ifølge *hub-and-spokes-teorien* er semantisk viden både repræsenteret amodalt og knyttet til modaliteter (Lambon Ralph, Sage, et al., 2010; Patterson et al., 2007; Rogers et al., 2004). Forfatterne mener ikke, at en teori, hvor semantiske repræsentationer *enten* er amodale *eller* multimodale, er tilstrækkelig til at forklare de fund, der er blevet gjort. En kombination af de to tilgange ser de derfor som mere korrekt. *Hub-and-spokes* kan oversættes til nav og eger (på et cykelhjul), og ifølge teorien er det semantiske system bygget op af et amodalt *hub* med forbindelser til modalitetsrelaterede semantiske repræsentationer, *spokes* Dvs. at der i det amodale hub eksisterer en repræsentation af begrebet *æble*, som hverken kan siges at være visuel, taktil, gustatorisk osv., men i stedet er en modalitetsløs repræsentation. Fra denne går der forbindelser ud til modalitetsspecifikke repræsentationer af *æble*. Teorien er i høj grad baseret på de neuropsykologiske fund ved semantisk demens (Hoffman & Lambon Ralph, 2011). Derfor mener forfatterne, at der er stor sandsynlighed for at det amodale hub skal findes netop i ATL, som diskuteret i det forrige. I Figur 7 og Figur 8 ses *hub-and-spokes*-modellen visualiseret, Figur 7 til sammenligning med Figur 5, hvor den multimodale model er visualiseret.



Figur 7

(fra Lambon Ralph, Sage, et al., 2010, p. 2718)

Ifølge hub-and-spokes vil der eksistere en amodal repræsentation for ethvert begreb, men der vil måske være kraftigere forbindelser til bestemte modaliteter, alt efter hvilket begreb, der er tale om. Fx vil en vigtig komponent i begrebet *saks* være, hvordan den skal manipuleres, og derfor vil der formentlig være stærkere forbindelser mellem den amodale repræsentation af *saks* og præmotorisk korteks frem for til andre spokes (Hoffman et al., 2012).



Figur 8

Visualisering af den multimodale tilgang (a) og hub-and-spokes-modellen (b) (fra Patterson et al., 2007, p. 977)

3.6.1 Hvorfor er et amodalt hub nødvendigt?

Et amodalt hub er nødvendigt, fordi begreber ikke er kategoriseret lineært og logisk men kvasi-regulært. Hver gang der er en regel eller et fælles karakteristika for en gruppe af begreber, vil der samtidig være en masse undtagelser. Det kræver et meget fleksibelt system, der hverken bliver for fokuseret på detaljer eller på generelle træk. Vi har derfor behov for et amodalt hub, der kan indeholde sammenhængende begreber og ikke vildledes af objekters overfladekarakteristika ved kategorisering (Lambon Ralph & Patterson, 2008; Lambon Ralph, Sage, et al., 2010). Et semantisk system, der kun byggede på perceptuelle karakteristika, ville komme til både at under- og overgeneralisere. Undergeneralisering manifesterer sig ved, at atypiske medlemmer af en kategori kategoriseres forkert, som ikke tilhørende kategorien -

dvs. falsk-negative vurderinger. Fx ville en amerikansk fodbold ikke blive kategoriseret som bold, fordi den var aflang. Omvendt ville objekter, der delte overfladekarakteristika med en kategori, også blive kategoriseret forkert, som tilhørende kategorien – dvs. falsk-positive vurderinger. Fx kunne en globus blive kategoriseret som bold, grundet dens runde form. Lambon Ralph, Sage, et al. (2010) testede hypotesen ved at lade 6 SD-patienter kategorisere billeder af forskellige objekter. Da patienterne har en formodet svækkelse af netop det amodale hub, skulle de derfor både under- og overgeneralisere i signifikant højere grad end kontrolpersoner, og det var netop, hvad forfatterne fandt. Mayberry, Sage, & Lambon Ralph, (2011) gentog studiet med 5 andre SD-patienter. Denne gang både med billede- og ordmateriale. De fandt samme mønster med over- og undergeneraliseringer. De mest typiske medlemmer af en kategori vil ikke have brug for samme grad af semantisk fleksibilitet. Derimod vil de begreber der ligger på de flydende og *fuzzy* begrebsmæssige grænser (se Murphy, 2002) være sværere at kategorisere og derfor i højere grad være afhængige af en fleksibelt, amodalt semantisk system.

Derimod ser det ud til, at når begreber er mere typiske, kan SD-patienter godt løse semantiske opgaver korrekt (Patterson et al., 2006). Ifølge forfatterne tyder dette på, at når et begreb er regelmæssigt, kan en opgave løses korrekt alene ved brug af de modalitetsspecifikke områder, men når begrebet er atypisk, skal det amodale semantiske system i spil. Det rejser et spørgsmål, der er relevant for genoptræning af SD. Hvor meget semantisk viden kan egentlig processeres uden for et amodalt hub?

3.6.2 Konvergenszone?

Tanken om, at der skulle eksistere områder i hjernen, der samler input fra flere forskellige modaliteter, er ikke specifik for hub-and-spokes teorien. I det hele taget har måden, hvorpå hjernen binder forskellige input sammen til samlede entiteter og begivenheder, været et stort teoretisk problem inden for neuropsykologien og er det sådan set stadig. Dette er kendt som *the binding problem*. En anderkendt teori om, hvordan denne *binding* foregår, kommer fra Antonio R. Damasio (1989), som hypotetiserede, at der måtte eksistere neurale konvergenszoner, hvor input fra anatomisk og funktionelt forskellige regioner kunne mødes og integreres. Damasio ser konvergenszoner som en mindre samling af neuroner, der har forbindelser til flere neurale områder og kan sende signal ud til disse områder, så de aktiveres

simultant. Det er sådan, han forestiller sig aktivering af fx en episodisk erindring. Sådanne zoner vil ifølge Damasio også have betydning for sammenkobling af semantisk viden i hjernen. Efterfølgende udgivelser vedrørende ord og begrebers repræsentation har dog ikke lagt sig fast på, præcist hvor i hjernen sammenkoblingen skulle ske, selvom muligheden for større konvergensregioner nævnes (H. Damasio, Tranel, Grabowski, Adolphs, & Damasio, 2004). Allerede i 1989 mente A. R. Damasio dog, at sammenbindingen foregår flere forskellige steder, både i tidlige sensoriske og motoriske områder, ved sammenbinding af hele modaliteter samt i højere ordens associationskortex. Der vil være multimodale konvergenszoner mere posterioart i hjernen, mens anteriore kortici vil stå for mere amodal sammenkobling. Således er denne teori ikke fuldstændig uforenelig med hub-and-spokes. Men hvor hub-and-spokes-teorien ville mene, at den amodale repræsentation i hub indeholder selve kernen af begrebet, ville konvergenszone-teorien i stedet mene, at zonen alene binder de relevante områder sammen, når et begreb aktiveres, således at *selve* begrebet fortsat er repræsenteret i de enkelte modaliteter.

3.6.3 Kritik af hub-and-spokes

Hub-and-spokes-teorien møder kritik netop pga. den ovennævnte væsensforskel. Er det virkelig nødvendigt for hjernen at have en repræsentation, der på sin vis er adskilt fra modaliteter, er det ikke tilstrækkeligt, at begrebet kan bindes sammen (Gainotti, 2011)? Gainotti foreslår inspireret af Damasio, at der i stedet er tale om *højere ordens konvergenszoner* eller *-regioner*, der binder multimodal semantisk viden sammen. Det er således et kontinuum fra den perceptuelle information til den begrebsmæssige repræsentation af et begreb og ikke en væsensforskel, hvor den amodale repræsentation er noget særligt anderledes end den perceptuelt funderede viden. Mere specifikt mener han, at der er tegn på, at der er to højere ordens konvergens-regioner: én i den rostrale ende af den dorsale strøm der står for integration af motorisk og visuo-spatial semantisk viden, og én i den rostrale ende af den ventrale strøm (svarende til ATL), der integrerer visuelle kendetegn med anden perceptuel information. Konvergensregioner bidrager ikke med ekstra information, men sammenbinder information fra flere steder i hjernen.

Hub-and-spokes-teoriens forestilling om amodale repræsentationer er således også en smule svær at forholde sig til. Hvad er et æble, hvis man fjerner alle sensorimotoriske kendetegn ved

æblet? Hvad er der så egentlig tilbage? Den bagvedliggende amodale repræsentation får en uhåndgribelig karakter. At indføre en semantisk repræsentation der er adskilt fra modaliteter, er i bund og grund et postulat, som er svært at verificere og lige så svært at falsificere. Spørgsmålet er, om man ikke alene ved hjælp af sammenbinding på tværs af modaliteter, altså via konvergensregioner, kan opnå samme grad af semantisk fleksibilitet, som med en postuleret amodal repræsentation.

3.7 Sammenfatning og delkonklusion

At forstå og beskrive, hvad et begreb er, er mere komplekst end man kunne tro, når man tænker på den lethed, med hvilken vi bruger begreber og konceptuel viden i hverdagen. Vores virkelighed er ikke skruet fint og ordentligt sammen, og for enhver regel er der også en undtagelse. Derfor er den menneskelige evne til at skabe orden i dette ganske imponerende. Det neurale grundlag for denne evne har vi dog langt fra en tilfredsstillende forståelse af.

Der er evidens for, at semantisk processering af ord aktiverer områder i hjernen, der er relateret til den modalitet der er vigtigst for begrebet. Det peger på, at begreber er ordnet i vores hjerner svarende til den måde, vi perceptuelt har stiftet bekendtskab med begrebet især ved indlæring. Ved lidelsen semantisk demens ser man dog en dyb semantisk svækkelse, der går på tværs af modaliteter, og det peger på, at begreber ikke er knyttet til sensorimotoriske modaliteter. SD har fået forskningen til at fokusere mere på området ATL, som især nedbrydes ved denne lidelse. Der er nogen evidens for, at raske personer aktiverer ATL ved semantisk processering. Evidensen er dog mudret, og det ser langt fra ud til, at semantisk opgaveløsning konsistent og selektivt aktiverer ATL hos raske. Det er blevet fundet, at dette til dels skyldes måleforvrængninger ved brug af fMRI. Derudover formodes det, at en del af den aktivitet, der ses temporoparietalt og frontalt, er relateret til eksekutiv styring og fremhentning af semantisk viden.

Det ser ud til, at en kombination af amodale og multimodale teorier giver bedst mening. Hub-and-spokes-teorien er en sådan kombination, hvor ATL ses som det amodale hub, der samler og forbinder mere konceptuel viden fra modalitetsspecifikke spokes placeret i nærheden af perceptuelle områder i hjernen. Ifølge denne teori sker der ikke alene en sammenbinding af multimodal konceptuel viden, men der eksisterer en amodal repræsentation, der ligger ud

over det multimodale. Det kunne dog tænkes, at ATL snarere repræsenterer en konvergensregion, hvor information samles.

Det må for nuværende konkluderes, at der endnu ikke er nogen klare svar. ATL må på baggrund af, hvad vi ved, spille en vigtig rolle for semantisk viden på tværs af modaliteter. Men det hele sker ikke her. Et meget interessant spørgsmål er, hvor meget der kan processeres uden for ATL og hvad de multimodale spokes kan klare alene?

3.8 Tanker på baggrund af de teoretiske diskussioner

På baggrund af hvad jeg har diskuteret i kapitel 2 og 3, vil jeg her gøre mig tanker om, hvilke mekanismer man kunne forestille sig, er på spil ved genoptræning af ord hos SD-patienter. Derudover vil jeg overveje, hvad vi egentlig kan forvente af genoptræning, på baggrund af den nu dybere viden om hukommelse ved SD og om semantiske repræsentationer i hjernen.

Jeg antager, at begreber er repræsenteret i ATL, men med forbindelser ud til flere forskellige modale områder i hjernen. For at aktivere hele begrebet skal man igennem hvilken som helst modalitet kunne genkende begrebet, og på baggrund af dette vide noget om begrebets andre multimodale karakteristika og om begrebets navn. Dette udfordres, når ATL nedbrydes. Den semantiske viden er noget, man opnår ved at støde på begreber gentagne gange, så viden langsomt kan konsolideres. Inden denne viden blev opbygget, havde man en mere episodisk erkendelse af begrebet. Ved ordgenoptræning med SD-patienter tror vi ikke, at vi på ny kan lære det svært atrofierede ATL komplekse generaliserbare semantiske repræsentationer. Vi formoder dog, at man gennem træning kan forme episodiske minder om, hvad begrebet er, og hvad det hedder ved at fokusere på flere perceptuelle karakteristika ved begrebet. Altså ved fysisk set både at kigge på billeder, mærke på objekter, lugte til dem og tale om deres anvendelse. Det antages, at en sådan multimodal aktivering af alt det, der ligger uden for ATL på ny vil kunne sammenbindes i kraft af det forholdsvis velbevarede episodiske system. Som diskuteret i kapitel 2 vil denne genindlæring formentlig være ganske specifik og kortvarig, med begrænset evne til generalisering. Men med en dybere genindlæring der aktiverer så mange dele af hjernen som muligt håber vi på at kunne genopbygge en mere generaliserbar form for semantisk genindlæring. Med denne dybere forståelse for hvad der gør sig gældende ved SD, kan der nu kigges på det empiriske studie af ordgenoptræning ved SD.

KAPITEL 4

Empirisk undersøgelse - Et ordgenoptræningsstudie

Formålet med den empiriske del af specialet er at undersøge, om man kan hjælpe patienter med SD til at genindlære ord. På Rigshospitalets Hukommelsesklinisk har Laila Øksnebjerg og jeg gennemført et mindre studie med 3 patienter, alle diagnosticeret med SD, hvor de har trænet ord: enten som simpel ordtræning eller multimodal dyb træning. Vi ønsker at undersøge om den multimodale træning er bedre end den simple, og om den medfører bedre benævnelse og dybere semantisk viden.

I dette kapitel vil jeg fremlægge den metode, vi har benyttet, og resultaterne af undersøgelsen, samt diskutere disse i forhold til den teoretiske viden fra kapitel 1, 2 og 3.

4.1 Introduktion til feltet

Tanken bag ordgenoptræning af SD-patienter bygger på deres velbevarede indlæringsevne og intakte fonologiske arbejdshukommelse. Som Graham et al. (2001) udtrykker det: *"Given that new learning is possible early in semantic dementia, episodic memory might provide a suitable mechanism for developing strategies which arrest or at least delay the deterioration of vocabulary and semantic knowledge"* (p. 432). Vi er altså ikke de første til at få denne idé på Rigshospitalet, og der eksisterer på nuværende tidspunkt nogle få internationale studier, der undersøger ordgenoptræning ved SD (reviews se: Croot, Nickels, Laurence, & Manning, 2009; Henry, Beeson, & Rapcsak, 2008).

4.1.1 Tidlige fund

Forskning i ordgenoptræning ved SD startede i det små, da Funnell (1995) hjalp sin patient Mrs. P til at genindlære navnene på 6 grøntsager. Sidenhen undersøgte Graham et al. (1999, 2001) patient DM, som havde svær anomi, men stor indsigt i egen sygdom. Han førte på eget

initiativ notesbøger over de ord, han mistede. Han trænede også med Oxford English Picture Dictionary, hvor både ord og billeder stod samlet i forskellige kategorier. Det medførte, at han i skarp kontrast til andre SD-patienter havde forbedret sig både på ordmobilisering- og benævnelsestests ift. første test i klinikken (Graham, Patterson, Pratt, et al., 1999). DM kunne godt genlære ord, men medmindre han blev ved med at træne, faldt præstationen. Hans mobilisering af ord kom desuden i helt samme rækkefølge hver gang svarende til ordbogens. Ved undersøgelse 2 år senere fandt forfatterne desværre, at DM trods fortsat træning var faldet tilbage til baseline-niveau (Graham et al., 2001). Desuden viste det sig, at selvom han stadig kunne mobilisere mange ord, sneg der sig ord ind, som ikke tilhørte kategorien, og han kunne ikke altid forklare, hvad ordene betød. Forfatterne noterede sig også, at DM's ordtræning var begyndt at få en mere usund, tvangspræget karakter, hvor han øvede i op til 7-8 timer hver dag. Så selvom der skete indlæring, havde det karakter af udenadslære, og det så ikke ud til, at den semantiske hukommelse blev genopbygget.

4.1.2 Generelle fund

Disse tidlige fund igangsatte yderligere studier af ordtræning ved SD for at afklare, hvilke faktorer der lå bag vellykket indlæring, hvor meget vedligeholdelse og generalisering der var af det trænede osv. De fleste studier er ganske små, oftest casestudier med 1 (Bier et al., 2009; Dressel et al., 2010; Funnell, 1995; Graham et al., 1999, 2001; Green Heredia et al., 2009; Jokel et al., 2006, 2010; Newhart et al., 2009) eller 2 cases (Mayberry et al., 2011a, 2011b; Robinson et al., 2009; Snowden & Neary, 2002) og de største studier med mellem 3 og 7 cases (Jokel & Anderson, 2012; Savage et al., 2012; Senaha et al., 2010). Det er derfor ikke de stærkeste studier, og generaliserbarheden er lav. På nuværende tidspunkt er disse studier dog de bedste på området. På baggrund af de nævnte studier er der dog grund til optimisme, da det i samtlige studier lykkedes for patienterne at genindlære ord. I nogle studier rapporteres der om patienter, der lærer 100 % af det øvede materiale (Green Heredia et al., 2009; Savage et al., 2012; Senaha et al., 2010). Det er dog ikke alle patienter, der har så høj en succesrate, og der er mindre positive fund, hvad angår vedligeholdelse og generalisering. Fund, der demonstrerer en forbedret evne til benævnelse, må dog siges at være ganske gode, set i lyset af at vi har med en neurodegenerativ sygdom at gøre, og man primært forventer progression af symptomer og ikke remission. Alene bevarelse af evnen til benævnelse kunne derfor ses

som et positivt resultat (Crooot et al., 2009). I det følgende gennemgås de vigtigste fund og konklusioner fra den eksisterende litteratur. Det er disse fund, vi har ladet os inspirere af i vores metode.

Meningsfulde knager: Personlig relevans og tilbageværende semantisk viden

Snowden og Neary (2002) argumenterede for, at patienter med alt for svækkede semantiske evner vil have sværere ved at genindlære ord, fordi de ikke har lige så meget relevant viden tilbage, som de kan knytte ordene til. Det er nødvendigt, at en ellers arbitrær verbal "mærkat" kan hænges op på nogle meningsfulde "knager". Denne hypotese forsøgte de at eftervise med to adskilte forsøg med 2 patienter. De fandt ved den første patient, at de ord, hun fra starten havde mindst semantisk viden om, også var dem, hun indlærte dårligst. Ved den anden patient fandt de, at de ord, som var personligt meningsfulde, og som hun stødte på i hverdagen, blev husket klart bedst, og denne effekt blev vedligeholdt med kun et lille fald i præstation 6 måneder efter. Genindlæring var således klart bedre, når patienten havde noget meningsfuldt at knytte det til, hvad enten det var tilbageværende semantisk viden eller personlig association. Jokel et al. (2006) efterviste dette i et casestudie, hvor deres patient (AK) øvede med ord, som hun enten både kunne forstå og benævne (+N+C), kunne forstå men ikke benævne (-N+C) eller hverken kunne forstå eller benævne (-N-C). Efter 3 ugers træning kunne AK igen benævne 60 % af -N+C-ordene og 37 % af -N-C-ordene. Det tydede altså igen på at bevaret forståelse medførte et større potentiale for at genindlære. Jokel & Anderson (2012) replikerede dette fund med yderligere 7 patienter.

Disse fund er ikke overraskende, da det generelt gælder, at simpel gentagelse uden forståelse medfører mindre vedvarende læring end indlæring af meningsfulde stimuli (Reilly, Martin, & Grossman, 2005). Derfor vil patienter, der er tidligere i sygdomsforløbet, have mulighed for at lære mere gennem træning, da de har mere tilbageværende semantisk viden. Der er dog set eksempler på, at en vis indlæring forekommer selv meget sent i sygdomsforløbet (Robinson et al., 2009).

Semantisk viden om objekter og begreber forsvinder gradvist, og tabet er ikke alt eller intet (Graham et al., 2000). Det betyder, at patienterne kan have god semantisk forståelse for begreber, de ofte beskæftiger sig med, og dårligere forståelse for det, de ikke støder på så tit, og som ikke betyder noget for dem. De "knager" der er tilbage at knytte navne og begreber

fast på, kan være idiosynkratiske, som beskrevet i kapitel 2. Derfor er det vigtigt at fokusere på at genoptræne begreber, som er brugbare for patienten i hverdagen (Bier et al., 2009).

Vedligeholdelse

Det er en grundantagelse, at effekten af ordtræning ikke er permanent (Graham et al., 2001). Det forventes, at en del af det, man opnår med træningen, på et tidspunkt vil forsvinde, men senere end hvis det ikke var blevet trænet. Dette skyldes formentlig svigtende evne til konsolidering. De fleste studier fandt, at deres patienter mistede en del af det indlærte, men dog stadig lå højere end ved baseline (Bier et al., 2009; Green Heredia et al., 2009; Jokel & Anderson, 2012; Jokel et al., 2010, 2006). Det blev konsistent fundet, at vedligeholdelse er bedst for de ord, hvor patienten har bibeholdt forståelse (Jokel & Anderson, 2012; Jokel et al., 2010, 2006). Træning af ord, som patienten i forvejen kan benævne, medfører bedre bevarelse af ord, sammenlignet med kontrolord der ikke trænes. Derudover fandt Snowden og Neary (2001) at der var bedst vedligeholdelse af personligt meningsfulde ord 6 måneder efter afsluttet træning.

Graden af vedligeholdelse følger altså de samme principper som nævnt i det forrige. Ord både læres og vedligeholdes bedst, hvis de har personlig relevans, eller hvis der er tilbageværende semantisk viden om ordet. Derudover fandt Savage et al. (2012), at jo længere træningsperioden løber over (6 uger frem for 3), jo bedre vedligeholdelse.

Fejlundgående indlæring

Fejlundgående indlæring eller *errorless learning* er oprindeligt en metode, der er blevet brugt til at hjælpe personer med anterograd amnesi med at indlære nyt. Som navnet antyder, er det en metode, hvor patienten forhindres i at lave fejl (Wörtwein, 2009). Ideen om, at fejlundgående indlæring skulle være bedre, bunder i Hebbs regel om indlæring. Ifølge denne vil forbindelsen mellem neuroner, der er aktive samtidig, styrkes. Dette sker i princippet, ligegyldigt om aktiviteten repræsenterer et fejlagtigt eller et korrekt svar (Frattali, 2004). Ved fejl vil feedbackmodulation normalt medføre, at den hebbianske proces hæmmes, så fejlen ikke reforceres. Personer med svækket eksplicit hukommelse vil under indlæring have svært ved at benytte sig af fejlfeedback, og der er derfor risiko for, at de kommer til at huske deres fejl i stedet for deres korrekte svar (Wörtwein, 2009).

Frattali (2004) var den første til at udvikle en form for fejlundgående træning med en enkelt SD-patient. Hun benyttede sig af en samtalebaseret form for træning, hvor patienten og træneren indgik i en samtale om forskellige navneord og udsagnsord. Der blev aldrig krævet et direkte svar fra patienten om, hvad det korrekte ord var. Dette havde god effekt på de ord, der blev talt om.

Sidenhen har flere studier med succes benyttet sig af fejlundgående indlæring både med computerbaserede metoder (Jokel et al., 2010; Savage et al., 2012) eller vha. vendekort med et billede på den ene side og ordet, eller en del af ordet, på den anden (Senaha et al., 2010).

Jokel & Anderson (2012) har forsøgt at afklare, om én metode var bedre end andre, og har derfor på kryds og tværs sammenlignet fejlundgående og fejltilladende indlæring samt passiv og aktiv indlæring. De udviklede en standardiseret metode, hvor patienten i den fejlundgående indlæring blev præsenteret for semantisk og fonologisk information om et objekt, fik fortalt navnet og blev bedt om at gentage. Enten i en passiv udgave (fx vises et billede af et æble, og der siges: *"Dette er et æble. Det er en rund og rød frugt, som smager sødt og saftigt. Det begynder med æ. Gentag: æble"*) eller i en aktiv udgave (fx vises et billede af en tomat, og der spørges: *"Er det en frugt? Er den rund? Er den saftig? Begynder den med t? Er det en tomat? Gentag: tomat"*). I den aktive udgave er svaret på spørgsmålet altid *ja*. Ved den fejltilladende indlæring blev de enten tilbudt cues (passiv udgave) eller stillet spørgsmål (aktiv udgave) til et billede og dernæst spurgt, hvad billedet forestillede. Forfatterne fandt, at fejlundgående indlæring viste signifikant større effekt end fejltilladende, og denne effekt var stadig signifikant 1 måned senere, men ikke 3 måneder senere. Der var desuden en tendens til at aktiv indlæring frem for passiv havde størst effekt. Ved denne meget standardiserede træning kan man stille spørgsmålstegn ved, hvor aktivt deltagende patienten reelt set var. Når man alene skal svare *ja* til en masse spørgsmål, kan der være risiko for, at man glemmer at være opmærksom på, hvad man bliver spurgt om, og derved mister aspektet af aktivt at forholde sig til stimulus. Men der er således fin evidens for, at det kan være en fordel at benytte sig af fejlundgående indlæring og muligvis også i en aktiv form.

Generalisering

Ordgenindlæring ved SD har vist sig at være meget afhængig af læringskonteksten, og det er ikke sikkert, at det lærte kan overføres til andre kontekster. Fx fandt Snowden & Neary (2002) at deres patient CR benævnte færre ord (15/20), når de viste dem på blåt papir i tilfældig

rækkefølge, frem for svarende til indlæringsfasen på hvidt papir i en mappe (20/20). Ordtræningens formål er som udgangspunkt at hjælpe patienten til at have flere brugbare ord i den daglige kommunikation. Derfor mistes selve formålet, hvis patienten ikke er i stand til at overføre det genindlærte til dagligdagen.

Teorien, der ligger bag den manglende generaliseringsevne, blev diskuteret i både kapitel 2 og 3. Episodisk hukommelse, relateret til mediale temporale og limbiske strukturer, står for kontekstspecifik indlæring, som knytter sig til et bestemt punkt i tid og sted. Den semantiske hukommelse, som er relateret til anteriore temporale kortikale strukturer og samler information fra mange steder i hjernen, er i stand til at danne generel viden på tværs af kontekster. Derfor er det ikke overraskende, at evnen til generalisering er svækket ved SD.

Når man spørger til generalisering ved ordgenoptræning af SD-patienter, er der to spørgsmål i ét. Det ene er, om det lærte generaliseres til andre kontekster og udgaver af ordet. Det andet er, om træning med én gruppe ord generaliserer sig til andre ord. At ordindlæringen er specifik for de ord, der trænes, og ikke generaliseres til utrænede kontrolord, er blevet fundet i langt de fleste ordgenoptræningsstudier. Robinson et al. (2009) har som de eneste fundet, at den ene af deres to patienter genindlærte 2 utrænede ord ud af 16. Jokel & Anderson (2012) fandt med en anderledes opgørelsesmetode andre tegn på generalisering. Deres patienter klarede sig signifikant bedre på kategoriel ordmobilisering efter træning (hvor de øvede ord ikke indgik blandt mobiliserede ord). Desuden fandt de en ikke signifikant tendens til bedre præstationer på benævnelsestests. Alt i alt må de foreløbige resultater dog siges at være en smule nedslående, hvad angår generalisering. Det er derfor, vi i vores studie med en mere gennemgribende multimodal ordgenoptræning vil forsøge at genoprette patienternes ordkendskab til en sådan grad, at bedre generalisering er mulig. Nogle forfattere har allerede nævnt, at en sådan dybere form for genindlæring kunne være interessant at udforske. Mayberry et al. (2011b) skriver således: *"Future relearning studies might explore whether or not paradigms that include multiple exemplars of the concepts and/or information from multiple sensory modalities (e.g., using real items as well as pictures, carrying out different tasks with the objects/pictures etc.) can encourage further semantic engagement in the relearning in order to lead to better outcomes."* (p. 1075). Det er netop vores fokus i studiet.

4.2 Design og metode

4.2.1 Forsøgsdeltagere

8 patienter, kendt med SD på Hukommelsesklinikken, blev kontaktet og fik tilbuddet om at medvirke i genoptræningsstudiet. Alle opfyldte kliniske og billeddannelsesunderstøttede diagnosekriterier for semantisk demens (se 1.4). 5 takkede ja og blev inviteret til en indledende samtale, hvor også pårørende var velkomne. 4 var meget interesserede i at deltage. Den 5. patient (BL) var forbeholden, men valgte alligevel at deltage. Ved generel neuropsykologisk undersøgelse viste det sig dog, at hun ud over sine semantiske svækkelser havde ganske svære generelle kognitive svækkelser, herunder ringe episodisk hukommelse (se Tabel 2). Efter samtale med patienten valgte vi derfor ikke at inkludere hende. 4 patienter blev derfor inkluderet i studiet og påbegyndte genoptræningen. Patient HA blev inden afsluttet træning meget syg med lungebetændelse. Hans forløb blev forstyrret ganske markant, og vi valgte at afbryde træningen. 3 patienter endte således med at gennemføre træningsforløbet. Generelle data kan ses af Tabel 2.

4.2.2 Fremgangsmåde

I generelle termer ønsker vi at undersøge, om den enkelte patient ændrer sig på prædefinerede parametre som følge af en bestemt intervention. Dvs. at der er tale om et single-case interventionsstudie (se Kratochwill & Levin, 2010) med 3 cases, hvor hver patient fungerer som sin egen kontrol. I korte træk undersøger vi først, om patienten kan benævne ordene. Dernæst træner vi dem på 3 forskellige måder, og til slut ser vi, hvor mange ord de har lært. I det følgende beskrives fremgangsmåden.

Generel neuropsykologisk baseline

For at få et overblik over patienternes generelle funktionsniveau foretog jeg over to sessioner neuropsykologisk baselinetestning af patienterne. De benyttede tests blev udvalgt for at få et indtryk af: sprog, semantisk funktion, nonverbal episodisk hukommelse, visuospatiale funktioner, adfærd og eksekutive funktioner (se kapitel 1). Hvilke tests, der benyttes, samt patienternes score kan ses i Tabel 2.

Tabel 2

Domæne	Test (maximal score)	KB	TT	CC	(BL) ekskl	(HA) ekskl	Normer Middelværdi (std.afv.) i. relevant for TT og CC (60-69 år, høj udd.) ii. relevant for KB (>70, lav udd.)
Køn		<i>K</i>	<i>M</i>	<i>M</i>	<i>K</i>	<i>M</i>	
Alder v. start		71	66	65	79	66	
Job		<i>Pens. kontor/ sagsbeh.</i>	<i>Pens. Arkitekt</i>	<i>Ingeniør hos FL Schmidt</i>	<i>I.r.</i>	<i>I.r.</i>	
Uddannelsestrin		10	17	17	<i>I.r.</i>	<i>I.r.</i>	
Diagnosticeret		05.11.12	06.03.12 [^]	30.04.12	28.1 1.11	25.11 .10	
Lateralisering		V>H	V>H	V>H	V>H	H>V	(kilde: patientjournaler)
Generelt	MMSE (30)	25*	28	18*	26	28	29,5 (1,2) ¹
	ACE (100)	75*	76*	39*	64*	89	93,1 (4,6) ¹
Sprog	Boston(60) + ved fon cue	27+10*	18+0*	1+0*	29+5 *	40+ 13	i: 50,6 (6,1) ² ii: 53(6,7) ²
	Sætningsgen givelse (22)	11	9*	6*	13	20	i: 19 ² ii: 14 ²
	DART (50)	23	11*	6*	26	35	i: 43 (5. perc 30) ² ii: 22 (5. perc 8) ²
	Ordmob. dyr	18	18	2*	-	21	i: 25,0 (5,6) ³ ii: 21,0 (5,6) ³
	Ordmob. S-ord	13	8(*)	3*	-	22	i: 18,0 (5,4) ³ ii: 13,0 (5,4) ³
Semantik	PPT- Billeder (52)	46*	49	42*	40*	49	51,2 (1,4) ⁴
	PPT- Ord (52)	47*	50	30*	42*	47*	51,1 (1,1) ⁴
	Kategorisort. (48)	41*	47	35*	40*	45	46,7 (0,5) ⁵
Visuospatiale	Reys kopiering	- 36	34	36	32	36	i: 34,5 (2,2) ³ ii: 34,0 (2,4) ³
Hukommelse	Reys Figur - 3 min ret.	25	24	18	0	21	For 3 min: i: 20,0 (6,6) ³

	- 30 min ret.	24	26	21	-	20,5	ii: 17,0 (6,6) ³
	Lhermit-fejl	4	3	4	37*	27*	5, 1 (7,2) ²
	3min ret.-fejl	0	0	2	3*	3*	0,7 (0,9) ²
Eksekutive funktioner	Trail A(sek/fejl)	67	36	66	63	47	i: 36 (17,2) ³ ii: 50 (18,8) ³
	Trail B (sek/fejl)	140/1	112	135	158	130	i: 81 (48,7) ³ ii: 115 (55,6) ³
	Matricer WAIS-IV	Ss. 10	Ss. 14	Ss. 11	Ss. 9	Ss. 8	10 (3) ⁶
	Talspænd WAIS-IV	Ss. 9	Ss. 9	Ss. 9	Ss. 6	Ss. 11	10 (3) ⁶
	Max for/bag/rang	5/5/5	5/4/6	5/4/4	4/3/4	6/5/6	
Adfærd	CBI-R total(180)	- 55	43	55	-	32	I.r.

MMSE: Mini Mental State Examination, ACE: Addenbrooke's Cognitive Examination, Boston: Boston Naming Task (afbrudt efter 6 benævnelsesfejl i træk), DART: Danish Adult Reading Test, PPT: Palme- og Pyramidetest (dansk version), Kategorisortering: Category Sorting Test – picture version – level 2, Cambridge Semantic Memory Battery. Reys Figur: Rey-Osterreichs komplekse figur, Lhermit: Lhermitte-Signoret Spatial Memory Task. CBI-R: Cambridge Behavioural Inventory Revised (dansk version). I.r. Ikke relevant. - : ikke taget. ^Oprindeligt udredt på Glostrup hospital men sidenhen sendt til revurdering på RH som kunne bekræfte diagnosen (d.. 25.10.12).

***Scores der ligger minimum 2 standardafvigelser under normen.**

NB: Normerne er fortrinsvis danske. Referencer: 1: (Stokholm, Vogel, Johannsen, & Waldemar, 2009) 2: fra Hukommelsesklinikken, Rigshospitalets normsamling. 3: (Jørgensen & Selskabet Danske Neuropsykologer, 2012). 4 : (Bozeat, Lambon Ralph, et al., 2000) (britiske) 5 : (Adlam et al., 2010) (britiske). 6: Standarder for skalascore i WAIS-IV.

Som det ses af skemaet, er både visuospatiale funktioner, nonverbal episodisk hukommelse samt eksekutive funktioner som forventet inden for normalområdet hos vores 3 inkluderede patienter. Den fonologiske arbejdshukommelse som målt gennem talspændvidde er også inden for normalområdet, hvilket er en god forudsætning for genindlæring af ord (se 1.6.4). Dog ses svag sætningsgengivelse hos 2 af patienterne, hvilket afspejler, at både arbejdshukommelse og semantisk forståelse af ord bidrager til god præstation på denne test (Jefferies et al., 2011). Alle 3 patienter har nedsatte generelle scores på MMSE og ACE og markant nedsat benævnelse som målt på Boston-benævnelse. TT og CC har også nedsatte

scores på DART ift. forventet niveau på baggrund af deres høje uddannelser, hvilket er udtryk for en grad af overfladealeksi. Både KB og TT klarer sig overraskende godt på den kategorielle ordmobilisering og nævner begge 18 dyr og færre s-ord. Dette ligner den tendens, man ser hos kontrolpersoner, og står i kontrast til, hvad man ellers har fundet hos SD-patienter i litteraturen (se afsnit 1.7.1). Især CC skiller sig markant ud på disse indledende tests ift. TT og KB, da han ligger ekstremt lavt på semantiske tests (PPT og kategorisortering), kun mobiliserer 2 dyr og 3 s-ord og kun kan benævne ét enkelt billede fra Boston-benævnelse. I skarp kontrast til dette ses nydelige præstationer på genkaldelse af Reys figur og Lhermitte spatial learning, som viser, at indlæring af nonverbalt materiale er forholdsvis intakt. KB og TT viser samme mønster med velbevaret nonverbal indlæring. Dette står igen i kontrast til den ekskluderede patient BL, som intet kunne genkalde af Reys figur 3 minutter efter kopiering og havde store problemer med at indlære placeringer i Lhermitte, hvilket også var årsagen til eksklusionen.

På de semantiske tests klarer TT sig også inden for normalområdet, hvilket er overraskende. Det er dog i patientens journal allerede beskrevet, at hans kognitive profil især er præget af de sproglige svigt med forholdsmæssig god semantisk forståelse. Den fine præstation på PPT afspejler simpelthen, at testen er for nem, og at det med en vis bevaret semantisk viden er muligt at vælge det rigtige svar blandt to alternativer. I bagklogskabens lys kunne man have ønsket at benytte den nyere Kamel- og Kaktustest frem for PPT, da den er mere sensitiv over for semantisk svækkelse og giver mindre mulighed for at gætte sig frem til de rigtige svar (se afsnit 1.7.1). Vi har dog først efter afsluttet træning fået tilsendt KKT fra Karalyn Patterson i Cambridge, og den vil klinikken med fordel kunne benytte fremover.

Udvælgelse af ord til træning

Som beskrevet i afsnit 4.1.2 er det vigtigt, at de ord og begreber, der øves, har personlig relevans for patienten. En udvælgelse på baggrund af personlige interessefelter ville dog være en omfattende procedure, og da vores fokus lå andetsteds (på multimodal dyb indlæring), valgte vi i stedet at lave en pulje af ord, som vi vurderede havde relevans for de fleste. De ord, der kom i puljen, lå inden for kategorierne: mad- og drikkevarer, personlige ejendele, ting i hjemmet og daglige transportmidler. Patienterne blev ved baselinetestningen præsenteret for 139 billeder, og det blev registreret, om der var korrekt benævnelse (eller evt. parafasier) og relevant semantisk viden om hvert item. Dette gjorde vi over 2 sessioner for at se, om

benævnelse og viden var konsistent. Det er vigtigt at påpege, at de korrekte ord ikke blev oplyst patienten. Hvis patienten ikke kunne svare korrekt, blev det noteret, og der blev fortsat til næste billede. Der var altså ikke mulighed for, at en utilsigtet indlæring kunne forekomme ved baselinemåling.

Vi udvalgte på baggrund af de to indledende sessions 90 items, som blev fordelt, så der var 30 kontrolord, der ikke blev trænet overhovedet, 30 ord der blev trænet med simpel indlæring og 30 med multipel indlæring (se Tabel 3).

Vi ønskede så vidt muligt at udvælge items, som patienten ikke længere kunne benævne, men det viste sig at hos 2 af patienterne, var der ikke 90 ord, de ikke kunne benævne i puljen (på 139 ord). Derfor viste vi dem yderligere 40 billeder og var til sidst nødt til at inddrage nogle items som stadig kunne benævnes. I disse tilfælde blev de 3 ordlister fyldt op, således at de konsistent fejlbenævnte ord (2 gange fejlbenævnt) først blev randomiseret og fordelt på listerne, dernæst de 1 gang fejlbenævnte ord. Til sidst tilføjedes ord, der stadig kunne benævnes efter et princip om at inddrage nogenlunde lige mange items fra de forskellige kategorier (mad, egendele osv.). Randomisering skete ved hjælp af www.random.org/lists.

Træningsforløb

Den metode, vi har brugt til ordgenoptræningen, er primært udviklet af neuropsykolog Laila Øksnebjerg i samarbejde med neuropsykolog Jette Stokholm og mig. Træningen forløb over 3 uger, hvor patienten trænede hjemme samt i alt 6 gange på Hukommelsesklinikken, 2 gange hver uge, med minimum to dage mellem hver træning.

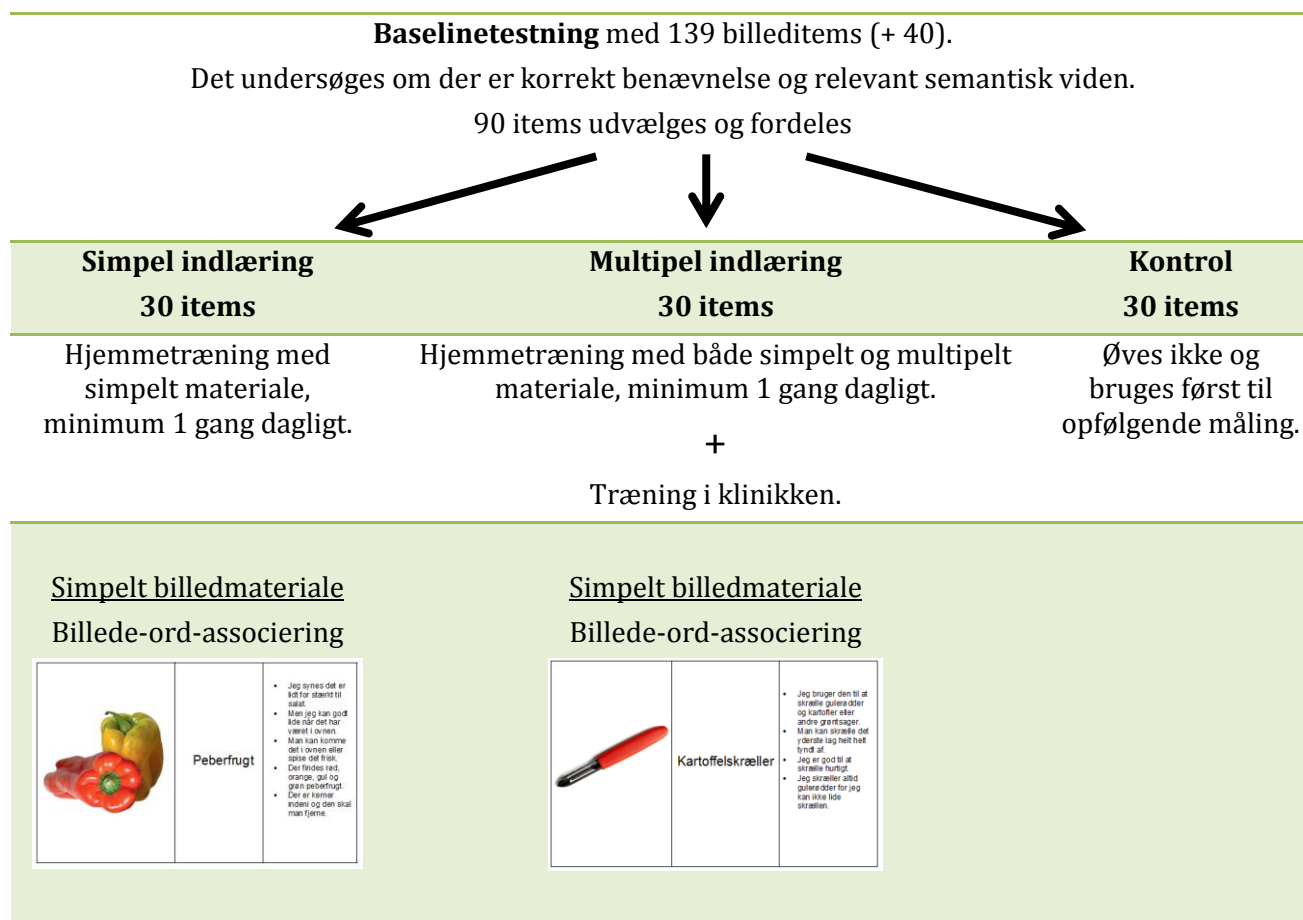
Ved **første træning** blev der, for alle de 60 items der skulle øves, i fællesskab med patienten lavet en øvemappe med billede-ord-associering. For hvert item blev ordet vist sammen med et billede og korte beskrivelser baseret på patientens egne forklaringer (se Figur 9).



Figur 9

Patienten fik øvemappen med hjem og blev bedt om at øve minimum 1 gang om dagen (gerne 2) i mindst en halv time. Det vurderes, at patienterne i de fleste tilfælde levede op til dette krav, evt. med nogle få dage, der blev sprunget over. Herunder ses en skematisk fremstilling af træningsforløbet:

Tabel 3



+

Multipelt billedmateriale

I fællesskab med patienten blev der kigget grundigt på alle billeder og talt om ordet efter princippet om fejlundgående indlæring.

Egne billeder

Patienten fik et kamera med hjem og til opgave at tage billeder af deres egne ting derhjemme.

Rigtige genstande

I fællesskab blev der kigget på rigtige genstande, som patienten fik mulighed for at manipulere, mærke på, lugte til osv.

Afsluttende måling af alle 90 items med nye billeder.

Benævnelse og relevant semantisk viden registreres.

Opfølgende målinger af alle 90 items med nye billeder.

Benævnelse og relevant semantisk viden registreres.

Til **anden træning** blev der lavet multipelt billedmateriale (se eksempler i Figur 10) med flere forskellige udgaver af item, i forskellige varianter og farver og med semantisk relaterede billeder. Ved madvarer var det altid vist, hvor det kom fra (fx et billede af en høne sammen med kyllingekød eller et billede af citroner, der vokser på et træ). Ved ting i hjemmet og personlige ejendele stod der altid lidt om, hvad det kunne bruges til, og i hvilke situationer. Det multiple billedmateriale blev sat ind i mappen med det simple materiale, så det kunne

øves hjemme. Det blev desuden brugt ved træningen som udgangspunkt for en dybdegående samtale om hvert enkelt item. Her fulgtes principperne om fejlundgående indlæring, således at man ledte patienten på rette vej, korrigerede og supplerede patientens egne udsagn. Patienten blev frarådet at gætte og havde altid mulighed for at kigge ned i den åbne mappe foran og læse det ord, vi var i gang med at øve, så fejlbenævnelse ikke kunne ske. Item blev altid omtalt ved navn i stedet for *den* eller *det*. Patienten blev hver gang bedt om at gentage ordet, inden vi gik videre til det næste. Mellem hver træningsgang blev der byttet om på rækkefølgen i mappen. Materialet læres egentlig bedre, hvis rækkefølgen fastholdes, men gør indlæringen mere kontekstafhængig (Bier et al 2009), og vi ønskede netop at undgå udenadslære.



Figur 10

Ved **tredje træning** blev der igen talt om hvert enkelt item, og patienten fik et kamera med hjem og en liste over de 30 items, de skulle tage billeder af derhjemme (dem i den multiple indlæring). Ideen med at lade patienterne tage billeder af deres egne ting var at få knyttet deres personlige ting til den bredere semantiske forståelse. Det er blevet foreslået, at det vil være at foretrække at bruge patienternes egne ting under træningen (Croot et al., 2009). Vi

ønsker dog at knytte den personlige forståelse af ens egen elkedel sammen med erkendelsen af, at en elkedel kan se ud på mange forskellige måder. Derfor blev **fjerde træning** brugt på at kigge på patientens egne billeder og igen tale om dem ift. det multiple billedmateriale. For at skabe yderligere processering blev **femte og sjette træning** brugt på at kigge på rigtige objekter. Herigennem ønskede vi at få aktiveret ikke alene den visuelle sans (som ved billederne), men også den taktile sans og motorikken, samt når det var relevant den olfaktoriske og auditive sans.

Afsluttende måling

Da det hovedsageligt var mig, der stod for selve genoptræningen med ordene, blev det Laila Øksnebjerg, der stod for den afsluttende og opfølgende målinger.

Patienterne havde mulighed for at øve sig på ordene derhjemme helt indtil den afsluttende måling. Herefter blev mappen inddraget, så der ikke kunne øves mere inden opfølgende målinger. Ved den afsluttende og de opfølgende målinger blev patienten præsenteret for alle de 90 items, der indgik i deres sæt, altså både de 60 øvede (simple og multiple) og de 30 kontrolord, som de ikke havde været i berøring med siden baselinemåling. Der blev brugt andre billeder end dem der var blevet trænet med, for at se, om der blev generaliseret til andre udgaver af item (se eksempler i Tabel 4). Det blev registreret, om der var korrekt benævnelse, parafasi og om der var relevant semantisk viden om item. Man kunne have valgt både at teste patienten med de oprindelige billeder og nye billeder for dermed at kunne sammenligne. Der var dog stor risiko for, at dette ville medføre en form for priming som kunne medføre, at de billeder, der blev vist til sidst, kunne benævnes bedst. For at undgå dette blev der alene brugt nye billeder.

Tabel 4	<i>Avis</i>	<i>Brødrister</i>	<i>Skraldespand</i>
Oprindelige billeder			
Billeder brugt ved follow-up			

Hypoteser

Generelt forventes det, at den multiple træning, fordi den arbejder dybere og grundigere med ordene, vil have størst effekt både på benævnelse, semantisk viden og vedligeholdelse (se 3.8 for teoretisk funderede overvejelser). Simpel træning vil også have en effekt på dette, mens ingen træning ikke vil have en effekt. Dvs. at vi forventer at se dette mønster:

Multipl træning > Smpel træning > Ingen træning

Hypoteserne er:

- 1) Efter træning (af enhver art) vil der kunne benævnes flere ord sammenlignet med baseline.
- 2) Multipl træning vil medføre, at der kan benævnes flere ord efter træning ift. ved simpel træning.
- 3) Der forventes en vis vedligeholdelse af effekten af træningen (multipl>simpelt), dog med langsom nedgang i mængden af benævnte ord over tid. Mere specifikt hypotetiseres det, at der ved opfølgende undersøgelser fortsat vil kunne benævnes flere ord sammenlignet med baseline.
- 4) Der forventes ikke generalisering til utrænede ord. Dvs. at det forventes, at der efter træningsforløbet vil kunne benævnes lige så mange af de utrænede ord som ved baseline.

Hver patient ses som en enkeltstående case, og hypoteserne testes for hver enkelt patient.

Statistisk metode

Til tegning af grafer og udregning af signifikansværdier bruges SPSS-version 20. McNemars test er benyttet til at undersøge effekter af træning. Denne test minder om en χ^2 og er specielt velegnet til at undersøge, om der sker en ændring over tid mellem to relaterede målinger (Howitt & Cramer, 2011). McNemars test fungerer kun for data på nominalniveau (benævnt, ikke-benævnt). Det betyder, at selvom vi har registreret 4 niveauer af resultater, nemlig benævnt, ikke benævnt, manglende viden og parafasi, er det kun det nominale niveau, der anvendes i dataanalysen. Dvs. at parafasier kommer med i kategorien *ikke-benævnt*. Ord med *manglende viden* kunne i ingen tilfælde benævnes og kommer også i kategorien *ikke-benævnt*. Testen udføres for alle typer af træning og der sammenlignes altid med baseline (den måling der hedder *inden*).

Et problem ved at benytte McNemars test på vores data er, at der kigges på et forholdsvis lille sample. Her tænkes der ikke på, at der kun er 3 patienter, fordi de behandles som casestudier. Inden for hver type træning er der 30 ord og dermed også kun 30 observationer. McNemars test har en forudsætning om, at mindst 20 % af de forventede frekvenser i kontingenstabellen ligger over 5 (Howitt & Cramer, 2011). Det findes med kun 30 observationer ofte, at denne forudsætning ikke er mødt (testet vha. SPSS-funktionen: *cross-tabs/expected frequencies*). Derfor falder den statistiske validitet af testen. Ved ikke-relaterede målinger kunne man have benyttet Fishers eksakte test for små samples (Field, 2009). Der findes ikke tilsvarende eksakt test for relaterede målinger, så jeg er nødt til at benytte McNemars test alligevel, med forbehold for, at det ikke er det mest valide signifikansmål for små samples.

4.3 Resultater

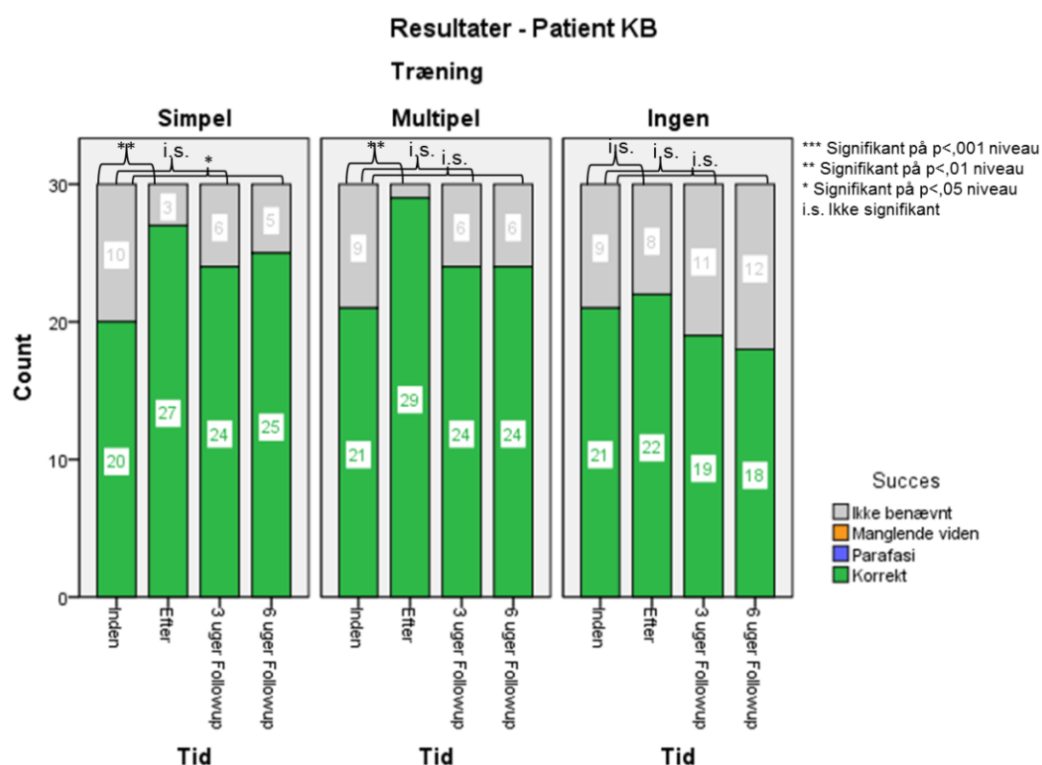
Som det ses af Figur 11, Figur 12 og Figur 13, sker der i alle tilfælde en indlæring af ord ift. baseline. Der ses dog ikke en forskel på, om der er benyttet multipel eller simpel indlæring. Der er stor forskel på, hvor meget der læres i de 3 cases. Der er i alle tilfælde en vis vedligeholdelse af de ord, der indlæres, på en sådan måde at patienten i hvert fald kan flere af de trænede ord ved opfølgning end ved baseline. Hos alle 3 patienter sker der overraskende en vis stigning i, hvor mange af de *utrænede ord* de kan umiddelbart efter træning.

4.3.1 KB

Hvis vi kigger på de 3 cases enkeltvis, ses det af graf 1, at patient KB kunne mange ord i forvejen og lærer hhv. 7 og 8 ord gennem multipel og simpel ordtræning. Disse stigninger er ifølge McNemars test signifikante: multipel træning (inden-efter): $p=0,004^*$, simpel træning (inden-efter): $p=0,008$. Begge former for træning har altså signifikant bedret KB's benævnelse af ordene, men der ses ingen forskel mellem træningstyperne.

KB lærer et enkelt utrænnet ord, hvilket ikke er en signifikant stigning: ingen træning (inden-efter): $p=0,500$.

* Alle oplyste p-værdier er en-halede, da de testede hypoteser er retningsbestemte (se Field, 2009).



Figur 11

Ved både 3 og 6 ugers follow-up benævnes der stadig flere af de trænede ord end ved baseline. Der ses altså en tendens til vedligeholdelse af de trænede ord, som i de fleste tilfælde dog ikke er signifikant: multipel (inden-3 uger): $p=0,125$, simpel (inden-3 uger): $p=0,063$, multipel (inden-6 uger): $p=0,125$. Kun effekten af simpel træning er ved 6 ugers follow-up stadig signifikant: simpel (inden-6 uger): $p=0,031$.

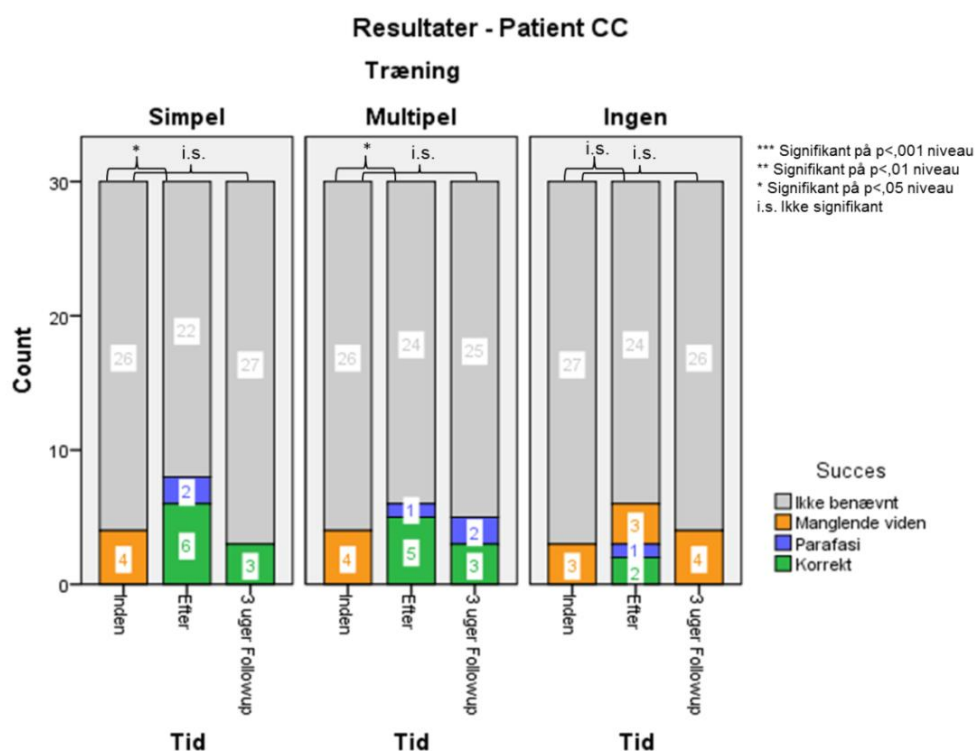
4.3.2 CC

Patient CC starter med ikke at kunne benævne et eneste ord ved baseline, og han har desuden manglende semantisk viden om 3-4 ord i hver liste inden træning. Efter træning kan han benævne 6 af de simpelt trænede ord og 5 af de multipelt trænede ord. Desuden ses et par næsten korrekte parafasier ved de trænede ord.

Heller ikke hos CC ser det ud til, at der er forskel på de to typer træning. Faktisk ligger den simple træning lige over den multiple. Stigningerne er ifølge McNemars test signifikante: multipel træning (inden-efter): $p=0,031$, simpel træning (inden-efter): $p=0,016$.

Efter 3 uger ses der en vedligeholdelse af 3 af de multipelt trænede og 3 af de simpelt trænede. Dette er dog ikke signifikant bedre end ved baseline: multipel (inden-3 uger): $p=0,125$, simpel (inden-3 uger): $p=0,125$.

CC lærer også nogle af sine utrænede ord og kan benævne 2 af disse efter endt træning, hvilket ikke er en signifikant stigning: ingen træning (inden-efter) $p=0,250$ og disse ord kan ikke længere benævnes ved follow-up.

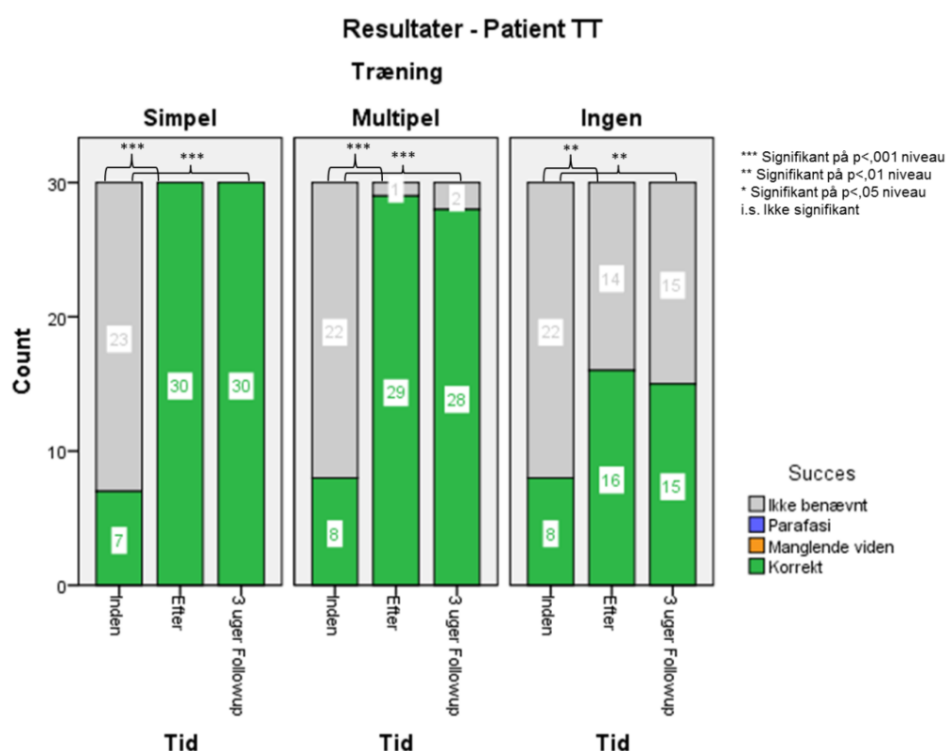


Figur 12

Det tyder på, at træning i CC's tilfælde har haft indflydelse på, hvor mange ord han havde relevant semantisk viden om. Det ser ud til, at begge former for træning hjælper CC til at genopbygge en grad af semantisk viden om de items, han ikke havde relevant viden om inden. For de ord, CC ikke har trænet, er der fortsat 3 af dem, der er manglende relevant viden om lige efter træning, og 4 ord ved 3 ugers follow-up. Dette er dog alene en kvalitativ observation.

4.3.3 TT

Patient TT er den af vores patienter, der har haft størst udbytte af træningen. Han lærer næsten alle sine trænede ord: af de simpelt trænede kan alle 30 benævnes efter træning, og af de multipelt trænede kan 29 benævnes.



Figur 13

Med McNemars test findes, at dette er højsignifikante stigninger: simpel (inden-efter): $p < 0,001$, multipel (inden-efter): $p < 0,001$. Igen er der dog ikke forskel på træningstyperne, faktisk var den simple igen en smule bedre end den multiple.

Efter 3 uger kan TT stadig benævne alle de simpelt trænede, og nu 28 af de multipelt. Den højsignifikante effekt er altså vedligeholdt ved follow-up: simpel træning (inden-3 uger): $p < 0,001$, multipel træning (inden-3 uger): $p < 0,001$.

Også i TT's tilfælde ses der mod forventning en indlæring af de utrænede ord, og han kan faktisk dobbelt så mange af de utrænede efter træning ift. baseline. Denne stigning er signifikant: ingen træning (inden-efter): $p = 0,004$. Efter 3 uger kan han stadig 15 af de utrænede ord, og effekten er fortsat signifikant: ingen træning (inden-3 uger) $p = 0,008$.

4.4 Analyse

Ud fra vores resultater kan hypotese 1 bekræftes ved alle 3 cases. Træning har en signifikant positiv effekt på benævnelse. Derimod ser det overraskende nok ud til, at den multiple træning ikke er bedre end den simple. Dvs. at alt det ekstra træning, der er blevet foretaget på klinikken med multipelt billedmateriale, egne billeder og rigtige objekter ikke har haft en bedre effekt end simpel kobling af billede, ord og beskrivelse. Heller ikke hos CC, som havde svækket viden om visse items inden træning, ser det ud til, at den multiple træning har haft en særlig effekt. CC's viden om items er bedret som følge af træning, men der er ikke forskel på simpel og multipel. Ift. vedligeholdelse ses det kun tydeligt hos patient TT, at effekten stadig er signifikant 3 uger efter afsluttet træning. Alle 3 patienter benævner dog flere af de trænede ord ved follow-up end ved baseline. Hos KB ses der en tendens til vedligeholdelse. De utrænede ord kommer ned under baselineniveau, hvilket viser at KB uden træning med tiden mister flere og flere ord (som jo er helt karakteristisk for SD). Det betyder også, at selve bibeholdelsen af de ord, KB kunne i forvejen, kan være en positiv effekt af træningen. For overblikkets skyld er resultatanalysen samlet i Tabel 5:

Tabel 5

	Hypotese 1 Effekt af træning	Hypotese 2 Multipel>simpel	Hypotese 3 Vedligeholdelse	Hypotese 4 Ingen generalisering
KB			<i>Tendens</i>	
TT				
CC				
Sammenfatning	Hos alle 3 ses der en signifikant positiv effekt af træning på, hvor mange ord der kan benævnes	Hos ingen af de 3 findes der tegn på, at den multiple træning medfører bedre benævnelse.	Hos alle tre findes der er en vis vedligeholdelse af de trænede ord. Dog opnår effekten kun signifikans hos TT	Hos TT findes der signifikant generalisering til utrænede ord. CC og KB lærer få utrænede ord, men effekterne er ikke signifikante.

4.5 Diskussion

I dette afsnit vil jeg diskutere resultaterne af studiet og koble dette til, hvad andre genoptræningsstudier har fundet (se 4.1), samt til de teoretiske kapitler. Jeg vil desuden diskutere metodiske begrænsninger.

4.5.1 Effekt af træningen

Som nævnt fik alle 3 patienter udbytte af træningen (begge typer). Der er dog stor forskel på, hvor meget de enkelte kunne i forvejen, og hvor meget de forbedrede sig. CC er den patient, der kan færrest ord i forvejen, og hvis anomi er mest udpræget. Som fundet på generel neuropsykologisk baseline har han meget svækkede semantiske evner (se Tabel 2). Hans resultater på nonverbale episodiske hukommelsesprøver og eksekutive prøver ligger dog fint. Denne patient er således et karakteristisk eksempel på, hvor selektiv den semantiske svækkelse kan være. CC lærer kun hhv. 5 og 6 ord, hvilket ikke kan siges at være en betydelig stigning. Hans dybe semantiske svækkelse taget i betragtning, er det dog ganske imponerende, at han overhovedet lærer noget. Særligt overraskende lærer han også 2 af de utrænede ord, hvilket dog ikke vedligeholdes. Desuden er han i stand til at genopbygge en større semantisk forståelse for de 8 items, han ikke havde relevant viden om før træning. I den forbindelse kunne man argumentere for, at der er stor relevans i at vide, at en majscolbe skal koges, før man spiser den, og at man kun spiser det yderste. Det er måske endda mere relevant og vigtigere for at kunne fungere i hverdagen end at vide, at den kaldes *majs*. Dermed har også den øgede semantiske viden om items en betydning for patienten, selvom benævnelse ikke opnås.

Patient TT er den, der får mest ud af træningen og forbedrer sig mest. Han klarer sig i modsætning til CC og til dels også KB nærmest opåfaldende på de semantiske baselinetests. Det tyder på, at TT derfor har flere tilbageværende knager at hænge sin genindlæring op på (se 4.1.2). Det betyder generelt set, at muligheden for ordgenoptræning ved SD klart er bedst tidligt i sygdomsperioden, hvor der er mere tilbageværende semantisk viden at trække på og bedst mulig nyindlæringsevne. Som set i afsnit 2.2 er det ikke helt korrekt, at den episodiske hukommelse er velbevaret. I longitudinale studier blev det fundet, at betydelige episodiske hukommelsessvigt opstår længere fremme i sygdomsforløbet. Hvis velbevaret episodisk hukommelse ses som en forudsætning for vellykket træning, bliver spørgsmålet derfor, hvor sent i sygdomsforløbet det reelt giver mening at forsøge genoptræning. Formentlig opfanger vi ikke den fulde udstrækning af, hvordan den episodiske hukommelse fungerer på de nonverbale tests, vi har brugt til baseline. Patient CC ser ud til at være langt henne i sygdomsforløbet: I hans tilfælde kan man overveje, om træning giver mening både pga. den begrænsede semantiske viden, men også pga. en formodning om, at den episodiske

hukommelse ikke er helt velbevaret, og nyindlæring og vedligeholdelse derfor også er en udfordring.

I modsætning til TT har patient KB som udgangspunkt bedre benævnelse (se Tabel 2). Omvendt ligger hendes præstationer på de semantiske test under forventet sammenlignet med normer. I udvælgelsen af items til KB var det en udfordring at finde ord, hun ikke kunne benævne. Som nævnt i afsnit 1.7.1 er det de mest frekvente ord, der bevares bedst og kan benævnes længst. Omvendt er det også de mest frekvente ord, man har størst behov for at bruge i hverdagen, og dem det giver mest mening at øve. Hvis man derfor er nødt til lede efter ord patienten ikke kan, risikerer man, at ordene ikke længere er så relevante. Giver det fx mening at træne ordet persillehakker? KB får en lille smule ud af sin ordtræning, men slet ikke lige så markant som TT. Igen kan forskellen i deres præstationer på de semantiske tests ved baseline forklare dette. KB ser nemlig ud til at have færre af de meningsfulde knager der kan understøtte genindlæring.

4.5.2 Hvorfor er den multiple træning ikke bedre?

At den multiple træning ikke viste sig at være bedre end den simple i nogen af tilfældene, må siges at være ganske skuffende. Men hvorfor får vi dette resultat? Den teoretiske baggrund for, at multipel træning skulle være bedre, blev diskuteret i kapitel 3. Tanken var, at man gennem aktivering af flere forskellige dele af hjernen relateret til objekters funktionelle og perceptuelle karakteristika kunne opbygge en mere kompleks (om end flygtig) repræsentation af begrebet. Et vigtigt problem i vores afsluttende og opfølgende målinger er, at der er stor fokus på benævnelse. Det viser sig således også, at simpel og multipel træning har lige god effekt på netop benævnelse. Ved opfølgende målinger har vi registreret, om der var relevant semantisk viden om items. Problemet er, at denne måling faktisk ikke er præcis nok, den er for overfladisk og fortæller ikke, om patienten har fået opbygget en dyb semantisk viden. Hvis man skulle gentage studiet, kunne det være relevant at inddrage en mere dybdegående vurdering af patienternes semantiske viden om items. Fx kunne man udforske, hvor stor viden der var om multimodale karakteristika ved items og specifikt undersøge, om patienten både kunne beskrive udseende, lugt, lyd, funktion, og hvad der ellers måtte være relevant ved hvert enkelt item. Patient CC var den eneste af de 3, der ikke havde relevant viden om alle items før træning. Hos ham så vi, at begge former for træning medførte relevant

viden om alle trænede items. Hvis vi dog var gået lidt mere i dybden og havde undersøgt, hvor meget viden der var tilbage om hvert item både før og efter træningen og hvor dybdegående denne viden var, havde vi bedre kunnet sige noget om træningens effekt på semantisk viden, og om der evt. var forskel mellem træningstyperne. Det må derfor være en erfaring til senere.

En anden mulig forklaring på den manglende forskel kunne være, at der sker en overførsel af mere generel begrebsmæssig forståelse gennem den multiple træning. Ved træningen lærer patienten at fokusere på mange forskellige aspekter af, hvad et begreb er. Det kunne tænkes, at denne måde at forholde sig til begreber generaliseres. Patient KB fortalte efter endt træning, at hun havde fået et helt nyt forhold til de ting, hun stødte på i hverdagen. Efter eget udsagn tænkte hun meget mere over, hvad ting var, og hvad de blev brugt til. Hos netop KB så der dog ikke ud til at være en særlig stor generalisering til kontrolitems. Det var der til gengæld hos patient TT. Dette fund var overraskende og passede ikke med vores hypoteser. Som nævnt i afsnit 4.1.2 har kun ét af de andre ordgenoptræningsstudier fundet generalisering til benævnelse af utrænede items. TT kan efter træningen dobbelt så mange af sine kontrolord som før. Dermed kunne det tænkes, at den multiple træning i hvert fald hos TT har haft den effekt, at han generelt forholder sig til begreber og deres navne, mere end han gjorde før. Kun ét enkelt studie (Robinson et al., 2009) fandt, at en patient kunne benævne 2 ord mere fra den utrænede liste. Begge patienter blev desuden bedre til at definere de utrænede objekter. Det var altså en mindre generaliseringseffekt. Det kunne skyldes, at deres studie lignede vores, idet der blev talt om objekter og definitioner, fokuseret på objektets funktion og brugt rigtige objekter. De brugte altså ligeledes en mere multimodal træningsform og fandt som det eneste andet studie tegn på generalisering. At TT øger sin benævnelse af utrænede items så markant, er således et vigtigt fund og kunne afspejle en generel overførsel på baggrund af dybere træning. At CC med sin ellers markante anomali lærer hele 2 utrænede ord, illustrerer det samme. På det neurale plan kunne det tænkes, at den multiple træning formår at øge aktiviteten i de hypoaktiverede anteriore temporallapper. Som beskrevet i 1.8 er ATL præget af både atrofi og omfattende hypometabolisme. Hvis man derfor skulle gentage studiet, kunne det være interessant at foretage en funktionel scanning både inden og efter træningen for at se, om aktiviteten ændrer sig. Et enkelt studie undersøgte netop dette hos en enkelt patient og kunne konkludere, at træning bl.a. medførte reaktivering af resterende semantiske netværk (Dressel et al., 2010). Et muligt resultat af træning er derfor, at aktivitet i

de semantiske netværk generelt stiger. Dette kunne være en forklaring på, hvorfor TT (og til dels CC) kan flere af de utrænede ord.

Når alle disse overvejelser er gjort, skal det siges, at den manglende forskel mellem simpel og multipel træning også kunne tænkes at afspejle karakteren af sygdommen. Som beskrevet gennem hele specialet er den semantiske svækkelse omfattende og rammer på tværs af modaliteter (se især 3.4.1). Dermed er det en mulighed, at ligegyldigt hvor intenst, dybt og multimodalt vi træner, kan denne patientgruppe ikke opbygge mere komplekse repræsentationer. Men for at kunne konkludere yderligere om dette, kræver det som nævnt en mere fyldestgørende måling af semantisk viden.

4.5.3 Vedligeholdelse

Den vedligeholdelse, der ses hos de 3 patienter, stemmer overens med de mønstre, patienterne ellers udviser. CC med den mest markante svækkelse viser også den svageste grad af vedligeholdelse, mens KB udviser en lille grad, og TT udviser høj grad af vedligeholdelse. Konsolidering af genindlært semantisk viden er klart en udfordring ved SD, da det ser ud til at være det konsoliderede lager af semantisk viden, der nedbrydes. Den indlæring, der sker, er episodisk, og som diskuteret i kapitel 2, ser det ud til, at denne form for indlæring er meget specifik og forholdsvis kortvarig. Derfor er det ingen overraskelse, at effekten af træningen vil forsvinde med tiden. Indtil videre har ingen studier undersøgt muligheden for at tilbyde booster-træning for på den måde at øge vedligeholdelsen. Dette kunne være interessant at undersøge i fremtidige studier.

De follow-up-målinger, der er blevet foretaget, strækker sig kun over 3 til 6 uger. Der er dog planer om at indkalde patienterne igen for at se udviklingen. Men grundet den korte tid, der er til specialeskrivningen, er det ikke alle follow-up-undersøgelser, jeg har nået at få med. Fordi KB var hurtigst til at gennemføre genoptræningen, er der registreret 2 follow-up-målinger på hende, og disse er kommet med i specialet. Det ville naturligvis have været langt mere interessant, hvis der havde været flere follow-up-resultater til rådighed og man kunne se, hvor længe det indlærte blev vedligeholdt. Især TT og KB kunne være interessante at følge over tid. På baggrund af teoretiske overvejelser fra kapitel 2 og andre studiers fund må det dog forventes, at effekten af træningen vil forsvinde med tiden.

4.5.4 Metodiske begrænsninger

Dette studie er af begrænset omfang, og da vi har med enkeltstående cases at gøre, er generaliserbarheden lav. Det er et generelt problem, at studierne er små inden for denne type forskning, og som nævnt indgik der i det absolut største ordgenoptræningsstudie kun 7 cases (Jokel & Anderson, 2012). Casestudier er generelt en udskældt form for forskning. Til trods for dette bruges de i relativ høj grad inden for neuropsykologien. Dette skyldes at to hjerneskader aldrig er ens, og derfor kan enkelte cases, der udviser særlig interessante mønstre, være særdeles informative. Men de skal naturligvis fortolkes med måde. En faktor, der kan være med til at øge troværdigheden og den interne validitet af et casestudie er randomisering (Kratochwill & Levin, 2010). Dvs. ikke af selve casen (patienten) som er udvalgt til deltagelse på forhånd, men af de enheder der indgår. I dette studie er enhederne de items, der øves. De er som nævnt blevet randomiseret ud på de 3 træningstyper (simpel, multipel, ingen). Herved undgås i hvert fald selektionsbias, der kunne have truet den interne validitet.

En anden vigtig trussel mod intern validitet er forsøgsledereffekter. Dem forsøger man for det meste at omgå ved at blinde eller optimalt set dobbelt-blinde forsøgsledere. Det er dog en stor udfordring ved interventionsstudier, da det er nødvendigt for den der intervenserer, at vide, hvilken form for intervention vedkommende foretager sig. Vi har forsøgt at komme uden om dette problem ved at lade Laila foretage de afsluttende målinger, mens jeg selv udførte træningen. Det var desuden mig, der foretog randomisering af items ud på de forskellige lister. Laila har dermed ikke haft lige så stort indblik i, hvilke items der tilhørte hvilke lister. Helt blindet har hun dog ikke været, da hun havde adgang til materialet. En mere optimal løsning havde derfor været, at lade en helt udenforstående blindet person, der ikke havde adgang til listerne, foretage målingerne til sidst.

Alle vores 3 patienter havde et mønster med overvejende venstresidig atrofi og hypometabolisme (se Tabel 2). Kun patient HA, der grundet sygdom ikke gennemførte genoptræningen, havde det mere atypiske højresidige mønster. Det er ærgerligt, da det kunne have været interessant at se resultater fra en af denne patienttype. Det er vigtigt at understrege, at dette studie intet fortæller os om patienter med overvægt af højresidig atrofi.

En begrænsning ved vores metode er, at den ikke er særlig standardiseret. En stor del af den multiple træning bestod i en dybdegående samtale med patienten om de forskellige

kendetegn ved hvert enkelt begreb. Dette gør studiet sværere at reproducere og sænker muligheden for at undersøge reliabiliteten. Den samtalebaserede form har dog været et bevidst valg, fordi begreber er komplekse og forskelligartede, og der derfor ikke kan laves en standardiseret formel for, hvad der skal indgå i en sådan samtale. Desuden skal begreberne efterfølgende bruges af patienterne netop i en dagligdags samtale. Træningskonteksten svarer altså dermed på bedst mulig måde til den kontekst, det lærte skal bruges i, og dette øger den økologiske eksterne validitet (Kratochwill & Levin, 2010)

En anden begrænsning er, at vi ikke har matchet de trænede ord for frekvens i sproget. Det skyldes, at vi ikke har haft adgang til pålidelige frekvenstabeller over ord på dansk. Der findes frekvenser over ord i det danske *skrevne* sprog baseret på bl.a. avisartikler og internettet (Korpus DK – se Dansk Sprognævn). Disse frekvenser stemmer dog ikke godt overens med, hvor ofte man bruger ord i daglig tale. Fx er ordet *TV* 103 gange så hyppigt som ordet *tandbørste* (begge ord indgik i CC's øvesæt). Det er vores antagelse, at de fleste personer har med både et TV og en tandbørste at gøre dagligt og måske endda siger disse ord dagligt. Vi har derfor vurderet, at det ikke gav mening, at frekvensmatche ordene på baggrund af skrevne ordfrekvenser.

Alle disse forbehold medtages når der konkluderes. De har desuden bidraget med omfattende læring ift., hvad man kunne gøre anderledes ved en eventuel gentagelse af studiet.

4.6 Konklusion

SD er en lidelse, der rammer semantisk viden og hukommelse forholdsvis specifikt. Det kommer til udtryk i sproglig svækkelse med markant anomi og forståelsesproblemer, men ellers flydende tale. Lidelsen er ikke fuldstændig selektiv, idet der med sygdommens progression opstår en grad af eksekutive vanskeligheder og adfærdsændringer. Desuden er den episodiske hukommelse ikke så velbevaret, som det ofte påstås og der opstår ligeledes episodisk svækkelse som sygdommen progredierer. Episodisk og semantisk hukommelse kan desuden ikke ses som adskilte entiteter. Normalt interagerer disse to hukommelsessystemer, og når den semantiske del nedbrydes, ser man en helt særlig form for hukommelsessvækkelse ved SD. Patienterne ser ud til at have en omvendt temporal gradient, hvilket betyder, at nylige og nuværende relevante begivenheder og fakta huskes fint. Det, der huskes, får et idiosynkratisk præg, og hukommelsen bliver meget specifik, kontekstbundet og episodisk i karakter, og evnen til generalisering svigter. Dette forklares teoretisk med en manglende evne til konsolidering af erindringer. Evnen til nyindlæring er bevaret, især tidligt i sygdomsforløbet, og det betyder, at der er mulighed for genoptræning, men at det er en særlig udfordring at gøre det genindlærte generaliserbart.

For at kunne genoptræne benævnelse og semantisk viden om konkrete begreber er det relevant at vide, hvordan denne viden er repræsenteret i hjernen. Hvis al semantisk viden processeres i de anteriore temporallapper, som det er blevet foreslået på baggrund af SD, er der ikke lyse udsigter ift. genoptræning. Det viser sig, at der er evidens for, at semantiske repræsentationer af konkrete begreber er knyttet til den modalitet, der især er relevant for perception af begrebet. Der er dog også evidens for, at SD rammer semantisk viden på tværs af modaliteter, og at der derfor må eksistere en mere amodal repræsentation af begrebsmæssig viden. En kombinerende teori, hvor semantiske repræsentationer både ses som amodale og multimodale, er derfor mest plausibel. Begrebsverdenen er kompleks, og derfor er der behov for et fleksibelt system, som kan binde multimodal viden om begreber sammen. Dette system ser ud til at være under nedbrydning ved SD. Derfor er der god grund til at undersøge, om multimodal viden på ny kan knyttes til ord gennem en dybere form for ordgenoptræning.

Dette undersøgte vi gennem ordgenoptræning af 3 patienter med SD. Vi fandt at genoptræning af benævnelse lod sig gøre i forskellig grad hos de 3 patienter: Effekten er

størst, hvis sygdommen ikke er alt for fremskreden, og der stadig er tilbageværende semantisk viden. Der er tegn på vedligeholdelse 3 uger efter afsluttet træning, men det forventes at effekten af genoptræningen på længere sigt vil forsvinde. Det må konkluderes, at en dybere multimodal træning der aktiverer flere aspekter ved hvert begreb, ikke har bedre effekt end simpel træning. I hvert fald ikke ift. benævnelse. En mere grundig vurdering af semantisk viden før og efter træning bør dog benyttes hvis studiet skal gentages.

Et interessant fund var, at en af patienterne havde stor generalisering til de utrænede ord. Det kunne tænkes at være et resultat af den mere dybdegående træning. Hvis studiet skulle gentages, kunne det derfor være interessant at inddrage PET-scanning af patienterne for at se, om træningen medfører ændringer i neural aktivitet.

Alt i alt må det konkluderes, at studiet støtter op om den eksisterende viden. Nemlig at SD er en lidelse, der rammer den semantiske hukommelse og viden markant og dermed bevirker, at genoptræning af komplekse, generaliserbare begreber ikke kan opnås til fulde. Benævnelse er det således muligt at genoptræne især tidligt i sygdomsforløbet, men den dybe semantiske forståelse af ord og begreber kan ikke genoprettes.

Referencer

(Forefindes referencen ikke her se da under *Supplerende litteratur*)

- Acosta-Cabronero, J., Patterson, K., Fryer, T. D., Hodges, J. R., Pengas, G., Williams, G. B., & Nestor, P. J. (2011). Atrophy, hypometabolism and white matter abnormalities in semantic dementia tell a coherent story. *Brain: a journal of neurology*, 134, 2025–2035.
- Adlam, A. R., Patterson, K., Bozeat, S., & Hodges, J. R. (2010). The Cambridge Semantic Memory Test Battery: detection of semantic deficits in semantic dementia and Alzheimer's disease. *Neurocase*, 16(3), 193–207.
- Adlam, A. R., Patterson, K., & Hodges, J. R. (2009). "I remember it as if it were yesterday": memory for recent events in patients with semantic dementia. *Neuropsychologia*, 47(5), 1344–51.
- Baddeley, A. (2009a). What is memory? In A. Baddeley, M. W. Eysenck, & M. C. Anderson (Eds.), *Memory* (pp. 1–18). Psychology Press.
- Baddeley, A. (2009b). Episodic memory: Organizing and remembering. In A. Baddeley, M. W. Eysenck, & M. C. Anderson (Eds.), *Memory* (pp. 93–112). Psychology Press.
- Barense, M. D., Rogers, T. T., Bussey, T. J., Saksida, L. M., & Graham, K. S. (2010). Influence of conceptual knowledge on visual object discrimination: insights from semantic dementia and MTL amnesia. *Cerebral cortex (New York, N.Y. 1991)*, 20(11), 2568–82.
- Barsalou, L. W. (2008). Grounded cognition. *Annual review of psychology*, 59, 617–45.
- Bier, N., Macoir, J., Gagnon, L., Van der Linden, M., Louveaux, S., & Desrosiers, J. (2009). Known, lost, and recovered: Efficacy of formal-semantic therapy and spaced retrieval method in a case of semantic dementia. *Aphasiology*, 23(2), 210–235.
- Binder, J. R., Desai, R. H., Graves, W. W., & Conant, L. L. (2009). Where is the semantic system? A critical review and meta-analysis of 120 functional neuroimaging studies. *Cerebral cortex (New York, N.Y. 1991)*, 19(12), 2767–96.
- Binney, R. J., Embleton, K. V., Jefferies, E., Parker, G. J. M., & Ralph, M. a L. (2010). The ventral and inferolateral aspects of the anterior temporal lobe are crucial in semantic memory: evidence from a novel direct comparison of distortion-corrected fMRI, rTMS, and semantic dementia. *Cerebral cortex (New York, N.Y. 1991)*, 20(11), 2728–38.
- Bozeat, S., Gregory, C. A., Lambon Ralph, M. A., & Hodges, J. R. (2000). Which neuropsychiatric and behavioural features distinguish frontal and temporal variants of frontotemporal dementia from Alzheimer ' s disease? *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 69, 178–186.
- Bozeat, S., Lambon Ralph, M. A., Patterson, K., Garrard, P., & Hodges, J. R. (2000). Non-verbal semantic impairment in semantic dementia. *Neuropsychologia*, 38(9), 1207–15.
- Bozeat, S., Lambon Ralph, M. A., Patterson, K., & Hodges, J. R. (2002). When objects lose their meaning: what happens to their use? *Cognitive, affective & behavioral neuroscience*, 2(3), 236–51.

- 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. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 57, 416–418.
- Carthery-Goulart, M. T., Knibb, J. A., Patterson, K., & Hodges, J. R. (2012). Semantic Dementia Versus Nonfluent Progressive Aphasia: Neuropsychological Characterization and Differentiation. *Alzheimer Disease Associated Disorders*, 26(1), 36–43.
- Cermak, L. S. (1984). The Episodic-Semantic Distinction in Amnesia. In L. R. Squire & N. Butters (Eds.), *Neuropsychology of Memory* (pp. 55–62). The Guilford Press.
- Chan, D., Fox, N. C., Scahill, R. I., Crum, W. R., Whitwell, J. L., Leschziner, G., ... Rossor, M. N. (2001). Patterns of temporal lobe atrophy in semantic dementia and Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 49(4), 433–442.
- Coccia, M., Bartolini, M., Luzzi, S., Provinciali, L., & Lambon Ralph, M. A. (2004). Semantic memory is an amodal, dynamic system: Evidence from the interaction of naming and object use in semantic dementia. *Cognitive neuropsychology*, 21(5), 513–27.
- Collins, A. M., & Loftus, E. (1975). A Spreading-Activation Theory of Semantic Processing. *Psychological review*, 82(6), 407–428.
- Conway, M. a. (2001). Sensory-perceptual episodic memory and its context: autobiographical memory. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 356(1413), 1375–84.
- Croot, K., Nickels, L., Laurence, F., & Manning, M. (2009). Impairment- and activity/participation-directed interventions in progressive language impairment: Clinical and theoretical issues. *Aphasiology*, 23(2), 125–160.
- Czarnecki, K., Duffy, J. R., Nehl, C. R., Cross, S. A., Molano, J. R., Jack, C. R. J., ... Boeve, B. F. (2008). Very Early Semantic Dementia With Progressive Temporal Lobe Atrophy. *Arch Neurol.*, 65(12), 1659–1663.
- Damasio, A. R. (1989). The Brain Binds Entities and Events by Multiregional Activation from Convergence Zones. *Neural Computation*, 1(1), 123–132.
- Damasio, H., Tranel, D., Grabowski, T., Adolphs, R., & Damasio, A. R. (2004). Neural systems behind word and concept retrieval. *Cognition*, 92(1-2), 179–229.
- Davies, R. R., Graham, K. S., Xuereb, J. H., Williams, G. B., & Hodges, J. R. (2004). The human perirhinal cortex and semantic memory. *The European journal of neuroscience*, 20(9), 2441–6.
- Davies, R. R., Hodges, J. R., Kril, J. J., Patterson, K., Halliday, G. M., & Xuereb, J. H. (2005). The pathological basis of semantic dementia. *Brain*: a journal of neurology, 128(Pt 9), 1984–95.
- Desgranges, B., Matuszewski, V., Piolino, P., Chételat, G., Mézenge, F., Landeau, B., ... Eustache, F. (2007). Anatomical and functional alterations in semantic dementia: a voxel-based MRI and PET study. *Neurobiology of aging*, 28(12), 1904–13.
- Dewar, B.-K., Patterson, K., Wilson, B. a, & Graham, K. S. (2009). Re-acquisition of person knowledge in semantic memory disorders. *Neuropsychological rehabilitation*, 19(3), 383–421.
- Dressel, K., Huber, W., Frings, L., Kümmerer, D., Saur, D., Mader, I., ... Abel, S. (2010). Model-oriented naming therapy in semantic dementia: A single-case fMRI study. *Aphasiology*, 24(12), 1537–1558.

- Eysenck, M. W. (2009). Semantic memory and stored knowledge. In A. Baddeley, M. W. Eysenck, & M. C. Anderson (Eds.), *Memory* (pp. 113–136). Psychology Press.
- Farah, M. J., & McClelland, J. L. (1991). A computational model of semantic memory impairment: modality specificity and emergent category specificity. *Journal of Experimental Psychology: General*, 120(4), 339–357.
- Field, A. (2009). *Discovering Statistics Using SPSS* (3rd ed.). Sage.
- Frattali, C. (2004). An errorless learning approach to treating dysnomia in frontotemporal dementia. *Journal of Medical Speech-Language Pathology*, 12(3), xi–xxiv.
- Funnell, E. (1995). A case of forgotten knowledge. In R. Campbell & M. A. Conway (Eds.), *Broken Memories. Case Studies in Memory Impairment* (pp. 225–236). Oxford & Cambridge.
- Gainotti, G. (2011). The organization and dissolution of semantic-conceptual knowledge: is the “amodal hub” the only plausible model? *Brain and cognition*, 75(3), 299–309.
- Galton, C. J., Uk, M., Patterson, K., Graham, K. S., Lambon Ralph, M. A., Williams, G., ... Hodges, J. R. (2001). Differing patterns of temporal atrophy in Alzheimer’s disease and semantic dementia. *Neurology*, 57, 216–225.
- Garrard, P., & Hodges, J. R. (2000). Semantic dementia: clinical, radiological and pathological perspectives. *Journal of neurology*, 247(6), 409–22.
- Goldman, J. S., Farmer, J. M., Wood, E. M., Johnson, J. K., Boxer, A., Neuhaus, J., ... Miller, B. L. (2005). Comparison of family histories in FTLT subtypes and related tauopathies. *Neurology*, 65(11), 1817–9.
- González, J., Barros-Loscertales, A., Pulvermüller, F., Meseguer, V., Sanjuán, A., Belloch, V., & Avila, C. (2006). Reading cinnamon activates olfactory brain regions. *NeuroImage*, 32(2), 906–912.
- Gorno-Tempini, M. L., Dronkers, N. F., Rankin, K. P., Ogar, J. M., Phengrasamy, L., Rosen, H. J., ... Miller, B. L. (2004). Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Annals of neurology*, 55(3), 335–46.
- Gorno-Tempini, M. L., Hillis, A. E., Weintraub, S., Kertesz, A., Mendez, M., Cappa, S. F., ... Grossman, M. (2011). Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*, 76(11), 1006–14.
- Graham, K. S., & Hodges, J. R. (1997). Differentiating the Roles of the Hippocampal Complex and the Neocortex in Long-Term Memory Storage: Evidence From the Study of Semantic Dementia and Alzheimer’s Disease. *Neuropsychology*, 11(1), 77–89.
- Graham, K. S., Lambon Ralph, M. A., & Hodges, J. R. (1999). A questionable semantics: the interaction between semantic knowledge and autobiographical experience in semantic dementia. *Cognitive Neuropsychology*, 16(7), 689–698.
- Graham, K. S., Patterson, K., & Hodges, J. R. (1999). Episodic memory: new insights from the study of semantic dementia. *Current opinion in neurobiology*, 9(2), 245–50.
- Graham, K. S., Patterson, K., Powis, J., Drake, J., & Hodges, J. R. (2002). Multiple inputs to episodic memory: Words tell another story. *Neuropsychology*, 16(3), 380–389.
- Graham, K. S., Patterson, K., Pratt, K. H., & Hodges, J. R. (1999). Relearning and subsequent forgetting of semantic category exemplars in a case of semantic dementia. *Neuropsychology*, 13(3), 359–80.

- Graham, K. S., Patterson, K., Pratt, K. H., & Hodges, J. R. (2001). Can repeated exposure to “forgotten” vocabulary help alleviate word-finding difficulties in semantic dementia? An illustrative case study. *Neuropsychological Rehabilitation*, 11(3-4), 429–454.
- Graham, K. S., Simons, J. S., Pratt, K. H., Patterson, K., & Hodges, J. R. (2000). Insights from semantic dementia on the relationship between episodic and semantic memory. *Neuropsychologia*, 38(3), 313–24.
- Green Heredia, C., Sage, K., Lambon Ralph, M. A., & Berthier, M. L. (2009). Relearning and retention of verbal labels in a case of semantic dementia. *Aphasiology*, 23(2), 192–209m.
- Greenberg, D. L., & Rubin, D. C. (2003). The Neuropsychology of Autobiographical Memory. *Cortex*, 39, 687–728.
- Greenberg, D. L., & Verfaellie, M. (2010). Interdependence of episodic and semantic memory: evidence from neuropsychology. *Journal of the International Neuropsychological Society*: JINS, 16(5), 748–53.
- Grossman, M., & Ash, S. (2003). Primary Progressive Aphasia: A Review. *Neurocase*, 10(1), 3–18.
- Hauk, O., Johnsrude, I., & Pulvermüller, F. (2004). Somatotopic representation of action words in human motor and premotor cortex. *Neuron*, 41(2), 301–7.
- Henry, M. L., Beeson, P. M., & Rapcsak, S. Z. (2008). Treatment for Anomia in Semantic Dementia. *Seminars in Speech and Language*, 29(1), 60–70.
- Hodges, J. R., Davies, R. R., & Patterson, K. (2009). Semantic Dementia. In B. L. Miller & B. F. Boeve (Eds.), *The Behavioral Neurology of Dementia* (pp. 264–278). New York: Cambridge University Press.
- Hodges, J. R., Graham, N., & Patterson, K. (1995). Charting the Progression in Semantic Dementia: Implications for the Organisation of Semantic Memory. *Memory*, 3(3/4), 463–495.
- Hodges, J. R., Martinos, M., Woollams, A. M., Patterson, K., & Adlam, A. R. (2008). Repeat and Point: differentiating semantic dementia from progressive non-fluent aphasia. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, 44(9), 1265–70.
- Hodges, J. R., & Miller, B. L. (2001a). The classification, genetics and neuropathology of frontotemporal dementia. Introduction to the special topic papers: Part I. *Neurocase*, 7(1), 31–5.
- Hodges, J. R., & Miller, B. L. (2001b). The neuropsychology of frontal variant frontotemporal dementia and semantic dementia. Introduction to the special topic papers: Part II. *Neurocase*, 7(2), 113–21.
- Hodges, J. R., Mitchell, J., Dawson, K., Spillantini, M. G., Xuereb, J. H., McMonagle, P., ... Patterson, K. (2010). Semantic dementia: demography, familial factors and survival in a consecutive series of 100 cases. *Brain*: a journal of neurology, 133(Pt 1), 300–6.
- Hodges, J. R., & Patterson, K. (2007). Semantic dementia: a unique clinicopathological syndrome. *Lancet Neurology*, 6(November), 1004–1014.
- Hodges, J. R., Patterson, K., Oxbury, S., & Funnell, E. (1992). Semantic dementia: Progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. *Brain*, 115, 1783–1806.
- Hodges, J. R., Spatt, J., & Patterson, K. (1999). “What” and “how”: evidence for the dissociation of object knowledge and mechanical problem-solving skills in the human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(16), 9444–9448.

- Hoffman, P., Jones, R. W., & Lambon Ralph, M. A. (2012). The degraded concept representation system in semantic dementia: damage to pan-modal hub, then visual spoke. *Brain: a journal of neurology*, 135(Pt 12), 3770–80.
- Hoffman, P., & Lambon Ralph, M. A. (2011). Reverse concreteness effects are not a typical feature of semantic dementia: evidence for the hub-and-spoke model of conceptual representation. *Cerebral cortex (New York, N.Y.): 1991*, 21(9), 2103–12.
- Hornberger, M., & Piguet, O. (2012). Episodic memory in frontotemporal dementia: a critical review. *Brain: a journal of neurology*, 135(Pt 3), 678–92.
- Howitt, D., & Cramer, D. (2011). McNemar's test: Differences between related samples of frequency data. In D. Howitt & D. Cramer (Eds.), *Introduction to SPSS Statistics in Psychology: For version 19 and earlier* (5. ed., pp. 168–173). Pearson.
- Irish, M., Addis, D. R., Hodges, J. R., & Piguet, O. (2012). Considering the role of semantic memory in episodic future thinking: evidence from semantic dementia. *Brain: a journal of neurology*, 135(Pt 7), 2178–91.
- Irish, M., Hornberger, M., Lah, S., Miller, L., Pengas, G., Nestor, P. J., ... Piguet, O. (2011). Profiles of recent autobiographical memory retrieval in semantic dementia, behavioural-variant frontotemporal dementia, and Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 49(9), 2694–702.
- Jefferies, E., Bott, S., Ehsan, S., & Lambon Ralph, M. A. (2011). Phonological learning in semantic dementia. *Neuropsychologia*, 49(5), 1208–18.
- Jefferies, E., Rogers, T. T., Hopper, S., & Lambon Ralph, M. A. (2010). "Pre-semantic" cognition revisited: critical differences between semantic aphasia and semantic dementia. *Neuropsychologia*, 48(1), 248–61.
- Jokel, R., & Anderson, N. D. (2012). Quest for the best: Effects of errorless and active encoding on word re-learning in semantic dementia. *Neuropsychological Rehabilitation*, 22(2), 187–214.
- Jokel, R., Rochon, E., & Anderson, N. D. (2010). Errorless learning of computer-generated words in a patient with semantic dementia. *Neuropsychological rehabilitation*, 20(1), 16–41.
- Jokel, R., Rochon, E., & Leonard, C. (2006). Treating anomia in semantic dementia: improvement, maintenance, or both? *Neuropsychological rehabilitation*, 16(3), 241–56.
- Josephs, K. A., Whitwell, J. L., Vemuri, P., Senjem, M. L., Boeve, B. F., Knopman, D. S., ... Jack, C. R. (2008). The anatomic correlate of prosopagnosia in semantic dementia. *Neurology*, 71(20), 1628–33.
- Jørgensen, K., & Hansen, K. R. (2009). Neuropsykologisk undersøgelsesmetode. In A. Gade, C. Gerlach, R. Starrfelt, & P. M. Pedersen (Eds.), *Klinisk neuropsykologi* (pp. 530–544). Frydenlund.
- Jørgensen, K., & Selskabet Danske Neuropsykologer. (2012). *Danske normer til neuropsykologiske tests* (1. udgave,, pp. 3–149). Dansk Psykologisk Forlag.
- Kashibayashi, T., Ikeda, M., Komori, K., Shinagawa, S., Shimizu, H., Toyota, Y., ... Tanimukai, S. (2010). Transition of distinctive symptoms of semantic dementia during longitudinal clinical observation. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 29(3), 224–232.
- Kertesz, A., Jesso, S., Harciarek, M., Blair, M., & McMonagle, P. (2010). What Is Semantic Dementia? A Cohort Study of Diagnostic Features and Clinical Boundaries. *Arch Neurol.*, 67(4), 483–489.

- Kiefer, M., & Pulvermüller, F. (2012). Conceptual representations in mind and brain: theoretical developments, current evidence and future directions. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, 48(7), 805–25.
- Kiefer, M., Sim, E.-J., Herrnberger, B., Grothe, J., & Hoenig, K. (2008). The sound of concepts: four markers for a link between auditory and conceptual brain systems. *The Journal of neuroscience*: the official journal of the Society for Neuroscience, 28(47), 12224–12230.
- Kipps, C. M., Knibb, J. A., & Hodges, J. R. (2007). Clinical presentation of frontotemporal dementia. In J. R. Hodges (Ed.), *Frontotemporal Dementia Syndromes* (pp. 38–79). Cambridge University Press.
- Kopelman, M. D., Wilson, B. a, & Baddeley, A. (1989). The Autobiographical Memory Interview: A New Assessment of Autobiographical and Personal Semantic Memory in Amnesic Patients*. *Journal of clinical and Experimental Neuropsychology*, 11(5), 724–744.
- Kramer, J. H., Jurik, J., Sha, S. J., Rankin, K. P., Rosen, H. J., Johnson, J. K., & Miller, B. L. (2003). Distinctive Neuropsychological Patterns in Frontotemporal Dementia, Semantic Dementia, And Alzheimer Disease. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 16(4), 211–218.
- Kratochwill, T. R., & Levin, J. R. (2010). Enhancing the scientific credibility of single-case intervention research: randomization to the rescue. *Psychological methods*, 15(2), 124–44.
- Lambon Ralph, M. A., Cipolotti, L., Manes, F., & Patterson, K. (2010). Taking both sides: do unilateral anterior temporal lobe lesions disrupt semantic memory? *Brain*: a journal of neurology, 133(11), 3243–55.
- Lambon Ralph, M. A., Graham, K. S., Ellis, A. W., & Hodges, J. R. (1998). Naming in semantic dementia - what matters? *Neuropsychologia*, 36(8), 775–784.
- Lambon Ralph, M. A., & Patterson, K. (2008). Generalization and differentiation in semantic memory: insights from semantic dementia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124, 61–76.
- Lambon Ralph, M. A., Sage, K., Jones, R. W., & Mayberry, E. J. (2010). Coherent concepts are computed in the anterior temporal lobes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(6), 2717–22.
- Lauro-Grotto, R., Piccini, C., & Shallice, T. (1997). Modality-specific operations in semantic dementia. *Cortex*, 33(4), 593–622.
- Levine, B., Svoboda, E., Hay, J. F., Winocur, G., & Moscovitch, M. (2002). Aging and autobiographical memory: Dissociating episodic from semantic retrieval. *Psychology and Aging*, 17(4), 677–689.
- Luzzi, S., Snowden, J. S., Neary, D., Coccia, M., Provinciali, L., & Lambon Ralph, M. A. (2007). Distinct patterns of olfactory impairment in Alzheimer's disease, semantic dementia, frontotemporal dementia, and corticobasal degeneration. *Neuropsychologia*, 45(8), 1823–31.
- Macoir, J. (2009). Is a plum a memory problem? Longitudinal study of the reversal of concreteness effect in a patient with semantic dementia. *Neuropsychologia*, 47(2), 518–35.
- Maguire, E. a, Kumaran, D., Hassabis, D., & Kopelman, M. D. (2010). Autobiographical memory in semantic dementia: a longitudinal fMRI study. *Neuropsychologia*, 48(1), 123–36.
- Marques, J. F. (2006). Specialization and semantic organization: evidence for multiple semantics linked to sensory modalities. *Memory & cognition*, 34(1), 60–67.

- Martin, A. (2007). The representation of object concepts in the brain. *Annual review of psychology*, 58, 25–45.
- Martin, A., & Chao, L. L. (2001). Semantic memory and the brain: structure and processes. *Current Opinion in Neurobiology*, 11, 194–201.
- Matuszewski, V., Piolino, P., Belliard, S., de la Sayette, V., Laisney, M., Lalevée, C., ... Desgranges, B. (2009). Patterns of autobiographical memory impairment according to disease severity in semantic dementia. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, 45(4), 456–72.
- Mayberry, E. J., Sage, K., Ehsan, S., & Lambon Ralph, M. A. (2011a). Relearning in semantic dementia reflects contributions from both medial temporal lobe episodic and degraded neocortical semantic systems: evidence in support of the complementary learning systems theory. *Neuropsychologia*, 49(13), 3591–3598.
- Mayberry, E. J., Sage, K., Ehsan, S., & Lambon Ralph, M. A. (2011b). An emergent effect of phonemic cueing following relearning in semantic dementia. *Aphasiology*, 25(9), 1069–1077.
- Mayberry, E. J., Sage, K., & Lambon Ralph, M. A. (2011). At the edge of semantic space: the breakdown of coherent concepts in semantic dementia is constrained by typicality and severity but not modality. *Journal of cognitive neuroscience*, 23(9), 2240–51.
- McClelland, J. L., McNaughton, B. L., & O'Reilly, R. C. (1995). Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. *Psychological review*, 102(3), 419–57.
- McKinnon, M. C., Black, S., Miller, B. L., Moscovitch, M., & Levine, B. (2006). Autobiographical memory in semantic dementia: implication for theories of limbic-neocortical interaction in remote memory. *Neuropsychologia*, 44(12), 2421–9.
- McMillan, C., Gee, J., Moore, P., Dennis, K., DeVita, C., & Grossman, M. (2004). Confrontation naming and morphometric analyses of structural MRI in frontotemporal dementia. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 17(4), 320–3.
- Mesulam, M. (1982). Slowly Progressive Aphasia Without Generalized Dementia. *Annals of Neurology*, 11(6), 592–598.
- Moscovitch, M., & Nadel, L. (1999). Multiple-trace theory and semantic dementia: Response to K. S. Graham (1999). *Trends in cognitive sciences*, 3(3), 87–89.
- Moscovitch, M., Nadel, L., Winocur, G., Gilboa, A., & Rosenbaum, R. S. (2006). The cognitive neuroscience of remote episodic, semantic and spatial memory. *Current opinion in neurobiology*, 16(2), 179–90.
- Mummery, C. J., Patterson, K., Price, C. J., Ashburner, J., Frackowiak, R. S. J., & Hodges, J. R. (2000). A Voxel-Based Morphometry Study of Semantic Dementia: Relationship between Temporal Lobe Atrophy and Semantic Memory. *Annals of Neurology*, 47(1), 36–45.
- Murphy, G. L. (2002). *The Big Book of Concepts* (pp. 1–41, 385–442). The MIT Press.
- Murre, J. (2002). Connectionist Models of Memory Disorders. In A. D. Baddeley, M. D. Kopelman, & B. a Wilson (Eds.), *The Handbook of Memory Disorders* (Second ed., pp. 101–122).
- Neary, D., Snowden, J. S., Gustafson, L., Passant, U., Stuss, D., Black, S., ... Benson, D. F. (1998). Frontotemporal lobar degeneration: A consensus on clinical diagnostic criteria. *NEUROLOGY*, 51, 1546–1554.

- Nestor, P. J., Fryer, T. D., & Hodges, J. R. (2006). Declarative memory impairments in Alzheimer's disease and semantic dementia. *NeuroImage*, 30(3), 1010–20.
- Nestor, P. J., Graham, K. S., Bozeat, S., Simons, J. S., & Hodges, J. R. (2002). Memory consolidation and the hippocampus: further evidence from studies of autobiographical memory in semantic dementia and frontal variant frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*, 40(6), 633–54.
- Newhart, M., Davis, C., Kannan, V., Heidler-Gary, J., Cloutman, L., & Hillis, A. E. (2009). Therapy for naming deficits in two variants of primary progressive aphasia. *Aphasiology*, 23(7-8), 823–834.
- Noonan, K. A., Jefferies, E., Garrard, P., Eshan, S., & Lambon Ralph, M. A. (2013). Demonstrating the qualitative differences between semantic aphasia and semantic dementia: a novel exploration of nonverbal semantic processing. *Behavioural neurology*, 26(1-2), 7–20.
- Patterson, K., Graham, N., Lambon Ralph, M. A., & Hodges, J. R. (2008). Varieties of silence: the impact of neurodegenerative diseases on language systems in the brain. In J. R. Pomerantz (Ed.), *Topics in Integrative Neuroscience: From Cells to Cognition* (pp. 181–205). Cambridge University Press.
- Patterson, K., Lambon Ralph, M. A., Jefferies, E., Woollams, A., Jones, R. W., Hodges, J. R., & Rogers, T. T. (2006). “Presemantic” Cognition in Semantic Dementia: Six Deficits in Search of an Explanation. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 18(2), 169–183.
- Patterson, K., Nestor, P. J., & Rogers, T. T. (2007). Where do you know what you know? The representation of semantic knowledge in the human brain. *Nature reviews. Neuroscience*, 8(12), 976–87.
- Pengas, G., Patterson, K., Arnold, R. J., Bird, C. M., Burgess, N., & Nestor, P. J. (2010). Lost and Found: Bespoke Memory Testing for Alzheimer's Disease and Semantic Dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, 21, 1347–1365.
- Piwnica-Worms, K. E., Omar, R., Hailstone, J. C., & Warren, J. D. (2010). Flavour processing in semantic dementia. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, 46(6), 761–8.
- Pobric, G., Jefferies, E., & Lambon Ralph, M. A. (2010). Amodal semantic representations depend on both anterior temporal lobes: evidence from repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychologia*, 48(5), 1336–42.
- Pulvermüller, F., Cooper-Pye, E., Dine, C., Hauk, O., Nestor, P. J., & Patterson, K. (2010). The word processing deficit in semantic dementia: all categories are equal, but some categories are more equal than others. *Journal of cognitive neuroscience*, 22(9), 2027–41.
- Reilly, J., Martin, N., & Grossman, M. (2005). Verbal learning in semantic dementia: Is repetition priming a useful strategy? *Aphasiology*, 19(3-5), 329–339.
- Reilly, J., Peelle, J. E., Antonucci, S. M., & Grossman, M. (2011). Anomia as a marker of distinct semantic memory impairments in Alzheimer's disease and semantic dementia. *Neuropsychology*, 25(4), 413–26.
- Robinson, S., Druks, J., Hodges, J. R., & Garrard, P. (2009). The treatment of object naming, definition, and object use in semantic dementia: The effectiveness of errorless learning. *Aphasiology*, 23(6), 749–775.
- Rogers, T. T., Lambon Ralph, M. A., Garrard, P., Bozeat, S., McClelland, J. L., Hodges, J. R., & Patterson, K. (2004). Structure and deterioration of semantic memory: a neuropsychological and computational investigation. *Psychological review*, 111(1), 205–35.

- Rogers, T. T., & McClelland, J. L. (2004). *Semantic Cognition - A Parallel Distributed Processing Approach* (pp. 1–48). Cambridge & London: The MIT Press.
- Rosen, H. J., Gorno-Tempini, M. L., Goldman, W. P., Perry, R. J., Schuff, N., Weiner, M., ... Miller, B. L. (2002). Patterns of brain atrophy in frontotemporal dementia and semantic dementia. *Neurology*, 58(2), 198–208.
- Rosso, S. M., Landweer, E.-J., Houterman, M., Donker Kaat, L., van Duijn, C. M., & van Swieten, J. C. (2003). Medical and environmental risk factors for sporadic frontotemporal dementia: a retrospective case-control study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 74(11), 1574–6.
- Rossor, M. N., Revesz, T., Lantos, P. L., & Warrington, E. K. (2000). Semantic dementia with ubiquitin-positive tau-negative inclusion bodies. *Brain: a journal of neurology*, 123, 267–76.
- Savage, S. a, Ballard, K. J., Piguet, O., & Hodges, J. R. (2012). Bringing words back to mind - Improving word production in semantic dementia. *Cortex*, 1–10.
- Scahill, V. L., Hodges, J. R., & Graham, K. S. (2005). Can episodic memory tasks differentiate semantic dementia from Alzheimer's disease? *Neurocase*, 11(6), 441–51.
- Senaha, M. L. H., Brucki, S. M. D., & Nitrini, R. (2010). Rehabilitation in semantic dementia Study of the effectiveness of lexical reacquisition in three patients. *Dementia & Neuropsychologia*, 4(4), 306–312.
- Shelton, J. R., & Caramazza, A. (2001). The Organization of Semantic Memory. In B. Rapp (Ed.), *The Handbook of Cognitive Neuropsychology: What Deficits Reveal About the Human Mind* (pp. 423–444). Psychology Press.
- Shimizu, H., Komori, K., Fukuhara, R., Shinagawa, S., Toyota, Y., Kashibayashi, T., ... Ikeda, M. (2011). Clinical profiles of late-onset semantic dementia, compared with early-onset semantic dementia and late-onset Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics: the official journal of the Japanese Psychogeriatric Society*, 11(1), 46–53.
- Simons, J. S., Graham, K. S., & Hodges, J. R. (2002). Perceptual and semantic contributions to episodic memory: evidence from semantic dementia and Alzheimer's disease. *Journal of Memory and Language*, 47(2), 197–213.
- Snowden, J. S. (2002). Disorders of Semantic Memory. In A. D. Baddeley, M. D. Kopelman, & B. a Wilson (Eds.), *The Handbook of Memory Disorders* (Second ed., pp. 293–314).
- Snowden, J. S. (2010). Semantic Dementia. In D. Ames, A. Burns, & J. O'Brien (Eds.), *Dementia* (Forth., pp. 670–679). Hodder Arnold.
- Snowden, J. S., Bathgate, D., Varma, A., Blackshaw, A., Gibbons, Z. C., & Neary, D. (2001). Distinct behavioural profiles in frontotemporal dementia and semantic dementia. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 70, 323–332.
- Snowden, J. S., Goulding, P. J., & Neary, D. (1989). Semantic dementia: A form of circumscribed cerebral atrophy. *Behavioural Neurology*, 2(3), 167–182.
- Snowden, J. S., Griffiths, H. L., & Neary, D. (1996). Semantic – Episodic Memory Interactions in Semantic Dementia: Implications for Retrograde Memory Function. *Cognitive Neuropsychology*, 13(8), 1101–1137.
- Snowden, J. S., Griffiths, H. L., & Neary, D. (1999). The impact of autobiographical experience on meaning: Reply to Graham, Lambon Ralph, and Hodges. *Cognitive Neuropsychology*, 16(7), 673–687.

- Snowden, J. S., & Neary, D. (2002). Relearning of verbal labels in semantic dementia. *Neuropsychologia*, 40(10), 1715–28.
- Snowden, J. S., Neary, D., & Mann, D. M. A. (1996). *Fronto-Temporal Lobar Degeneration: Fronto-Temporal Dementia, Progressive Aphasia, Semantic Dementia* (pp. 91–127, 169–202). Churchill Livingstone.
- Squire, L. R., & Alvarez, P. (1995). Retrograde amnesia and memory consolidation: a neurobiological perspective. *Current opinion in neurobiology*, 5(2), 169–77.
- Squire, L. R., & Zola-Morgan, S. (1991). The medial temporal lobe memory system. *Science (New York, N.Y.)*, 253(5026), 1380–6.
- Stokholm, J., Vogel, A., Johannsen, P., & Waldemar, G. (2009). Validation of the Danish Addenbrooke's Cognitive Examination as a screening test in a memory clinic. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 27(4), 361–5.
- Thompson, S. a, Patterson, K., & Hodges, J. R. (2003). Left/right asymmetry of atrophy in semantic dementia: behavioral-cognitive implications. *Neurology*, 61(9), 1196–1203.
- Thompson-Schill, S. L. (2003). Neuroimaging studies of semantic memory: inferring “how” from “where”. *Neuropsychologia*, 41(3), 280–92.
- Tulving, E. (1972). Episodic and Semantic Memory. In E Tulving & W. Donaldson (Eds.), *Organization of memory* (pp. 381–403). New York & London: Academic Press.
- Visser, M., Jefferies, E., Embleton, K. V, & Ralph, M. A. L. (2012). Both the Middle Temporal Gyrus and the Ventral Anterior Temporal Area Are Crucial for Multimodal Semantic Processing: Distortion-corrected fMRI Evidence for a Double Gradient of Information Convergence in the Temporal Lobes. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 24(8), 1766–1778.
- Visser, M., Jefferies, E., & Lambon Ralph, M. A. (2009). Semantic Processing in the Anterior Temporal Lobes: A Meta-analysis of the Functional Neuroimaging Literature. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(6), 1083–1094.
- Warrington, E. K. (1975). The selective impairment of semantic memory. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 27, 635–657.
- Warrington, E. K., & McCarthy, R. a. (1994). Multiple meaning systems in the brain: a case for visual semantics. *Neuropsychologia*, 32(12), 1465–73.
- Warrington, E. K., & Shallice, T. (1984). Category specific semantic impairments. *Brain*, 107, 829–853.
- Weder, N. D., Aziz, R., Wilkins, K., & Tampi, R. R. (2007). Frontotemporal dementias: a review. *Annals of general psychiatry*, 6(15).
- Westmacott, R., Black, S., Freedman, M., & Moscovitch, M. (2003). The contribution of autobiographical significance to semantic memory: evidence from Alzheimer's disease, semantic dementia, and amnesia. *Neuropsychologia*, 42(1), 25–48.
- Westmacott, R., Leach, L., Freedman, M., & Moscovitch, M. (2001). Different patterns of autobiographical memory loss in semantic dementia and medial temporal lobe amnesia: a challenge to consolidation theory. *Neurocase*, 7(1), 37–55.

- Westmacott, R., & Moscovitch, M. (2003). The contribution of autobiographical significance to semantic memory. *Memory & cognition*, 31(5), 761–74.
- Yi, H.-A., Moore, P., & Grossman, M. (2007). Reversal of the concreteness effect for verbs in patients with semantic dementia. *Neuropsychology*, 21(1), 9–19.

Supplerende litteratur

(Tidligere pensumlitteratur, opgivet i forbindelse med andre fagelementer på uddannelsen)

- Field, A. (2009). *Discovering Statistics Using SPSS* (3rd ed.). Sage.
- Gade, A. (2009). De kliniske amnesisyndromer. In A. Gade, C. Gerlach, R. Starrfelt, & P. M. Pedersen (Eds.), *Klinisk neuropsykologi* (1st ed., pp. 129–174). Frydenlund.
- Gerlach, C. (2009). Visuospatiale forstyrrelser. In A. Gade, C. Gerlach, R. Starrfelt, & P. M. Pedersen (Eds.), *Klinisk neuropsykologi* (1st ed., pp. 74–84). Frydenlund.
- Gerlach, C., & Marstrand, L. (2009). Visuelle perceptionsforstyrrelser og agnosi. In A. Gade, C. Gerlach, R. Starrfelt, & P. M. Pedersen (Eds.), *Klinisk neuropsykologi* (1st ed., pp. 62–73). Frydenlund.
- Nørgaard, K., & Starrfelt, R. (2009). Agrafi. In A. Gade, C. Gerlach, R. Starrfelt, & P. M. Pedersen (Eds.), *Klinisk neuropsykologi* (1st ed., pp. 54–61). Frydenlund.
- Starrfelt, R. (2009). Aleksi. In A. Gade, C. Gerlach, R. Starrfelt, & P. M. Pedersen (Eds.), *Klinisk neuropsykologi* (1st ed., pp. 45–53). Frydenlund.
- Tulving, E. (2002). EPISODIC MEMORY: From Mind to Brain. *Ann Rev Psychol*, 53, 1–25.
- Vogel, A., & Stokholm, J. (2009). Demens - Alzheimers sygdom, Lewy body demens og frontotemporal demens. In A. Gade, C. Gerlach, R. Starrfelt, & P. M. Pedersen (Eds.), *Klinisk neuropsykologi* (1st ed., pp. 336–358). Frydenlund.
- Wörtwein, G. (2009). Merkanismer ved funktionel restitution efter hjerneskader. In A. Gade, C. Gerlach, R. Starrfelt, & P. M. Pedersen (Eds.), *Klinisk neuropsykologi* (1st ed., pp. 480–488). Frydenlund.