



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΝΕΥΡΟΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

Διευθυντής ΠΜΣ: Αναπλ. Καθηγητής ΕΥΘΥΜΙΟΣ Γ. ΔΑΡΔΙΩΤΗΣ

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

Γνωστικά ελλείματα σε ασθενείς με ALS –

Σύγχρονες διαγνωστικές και θεραπευτικές προσεγγίσεις.

ΣΕΡΕΤΗ ΝΙΚΟΛΕΤΑ

ΛΟΓΟΘΕΡΑΠΕΥΤΡΙΑ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

«*ΝΕΥΡΟΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ*»

Λάρισα, Ιούνιος 2022

«Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας»

Υπογραφή: >>

ΣΕΡΕΤΗ ΝΙΚΟΛΕΤΑ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2022

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΕΥΘΥΜΙΟΣ Γ. ΔΑΡΔΙΩΤΗΣ

ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Επιβλέπων:

Δαρδιώτης Ευθύμιος, Αναπλ. Καθηγητής Νευρολογίας Π.Θ., Τμήμα Ιατρικής

Τριμελής συμβουλευτική επιτροπή:

1. Δαρδιώτης Ευθύμιος, Αναπλ. Καθηγητής Νευρολογίας Π.Θ. - (Επιβλέπων)
2. Μπόγδανος Δημήτριος, Καθηγητής Παθολογίας και Αυτοάνοσων Νοσημάτων Π.Θ.
3. Πατεράκης Κωνσταντίνος, Αναπλ. Καθηγητής Νευροχειρουργικής Π.Θ.

Τίτλος εργασίας στα Αγγλικά:

"Cognitive deficits in patients with ALS - Modern diagnostic and therapeutic approaches"

Περιεχόμενα

Περίληψη	6
Abstract	7
Εισαγωγή	8
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ ΤΩΝ ΚΙΝΗΤΙΚΩΝ ΝΕΥΡΩΝΩΝ	10
1.1. Μορφές μυϊκής αδυναμίας στις ασθένειες κινητικών νευρώνων	10
1.2. Ταξινόμηση ασθενειών κινητικών νευρώνων	11
1.3. Αιτιολογικοί παράγοντες	12
1.4. Συμπτωματολογία – Πρόγνωση	12
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΠΛΑΓΙΑ ΜΥΑΤΡΟΦΙΚΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ	14
2.1. Εννοιολογική προσέγγιση	14
2.2. Ιστορικά στοιχεία	15
2.3. Επιδημιολογικά δεδομένα	16
2.4. Αιτιολογικό υπόβαθρο της νόσου	17
2.5. Συμπτωματολογία	21
2.6. Διαγνωστικά κριτήρια της νόσου	22
2.7. Θεραπεία της ALS	25
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΓΝΩΣΤΙΚΑ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΑ ΚΑΙ ALS: ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	29
3.1. Γνωστικές διαταραχές σε ασθενείς με πλάγια μυατροφική σκλήρυνση	29
3.1.1. Νόηση και ALS	30
3.1.2. Αναγνώριση συναισθημάτων, κοινωνική γνώση και ALS	32
3.1.3. Αλλαγές συμπεριφοράς και ALS	33
3.2. Επιπτώσεις των γνωστικών διαταραχών στην ALS	34
3.3. Σύγχρονες διαγνωστικές μέθοδοι των γνωστικών ελλειμμάτων	34
3.3.1. Μη επεμβατικές μέθοδοι διάγνωσης	35
3.3.2. Νευροψυχολογικά τεστ	38
3.4. Θεραπευτική προσέγγιση της γνωστικής εξασθένησης	47
3.4.1. Φαρμακευτικές παρεμβάσεις	47
3.4.2. Ψυχοθεραπευτική προσέγγιση	48
3.4.3. Συμπεριφορικές/γνωστικές τεχνικές	49
3.4.4. Λογοθεραπεία	50
3.4.5. Διεπαφές εγκεφάλου-υπολογιστή	52
3.4.6. Το εργαλείο RehaCom	53

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	54
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	55
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	58

Περίληψη

Η Πλάγια Μυατροφική Σκλήρυνση (ALS) αποτελεί μια θανατηφόρο νευροεκφυλιστική νόσο που κατά βάση προκαλεί μη αναστρέψιμες βλάβες στο σύστημα των κινητικών νευρώνων του ανθρώπου. Ενώ για πολλά χρόνια θεωρούνταν μία αμιγώς κινητική πάθηση, τα νεότερα επιστημονικά ευρήματα αποδεικνύουν ότι πρόκειται για μια πολυσυστημική νόσο, με επιπτώσεις, ανάμεσα σε άλλα, στις γνωστικές δεξιότητες των ασθενών. Έτσι, η πλειονότητα των ασθενών εμφανίζει γνωστικά ελλείμματα που αφορούν τη μνήμη, τις εκτελεστικές λειτουργίες, την ομιλία, τη διαχείριση των συναισθημάτων και την κοινωνική νοημοσύνη, καθώς και τη συμπεριφορά. Η έγκαιρη ανίχνευση, η διαφορική διάγνωση και η προσεκτική παρακολούθηση των γνωστικών ελλειμμάτων στην ALS είναι ζωτικής σημασίας για την υποστήριξη των ασθενών και των φροντιστών τους, ενώ καταβάλλεται προσπάθεια για την εύρεση τρόπων θεραπευτικής διαχείρισης και ανακούφισης των συμπτωμάτων της νοητικής εξασθένησης των πασχόντων, μια που η πορεία της πάθησης είναι μη αναστρέψιμη.

Λέξεις κλειδιά: Πλάγια Μυατροφική Σκλήρυνση, γνωστικά ελλείμματα, διαγνωστική προσέγγιση, θεραπευτική προσέγγιση

Abstract

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a deadly neurodegenerative disease that basically causes irreversible damage to the human motor neuron system. While for many years it was considered a purely motor condition, the latest scientific findings prove that it is a multisystem disease, affecting, among other things, the cognitive skills of patients. Thus, the majority of patients exhibit cognitive deficits related to memory, executive functions, speech, emotion management and social intelligence, as well as behavior. Early detection, differential diagnosis and careful monitoring of cognitive deficits in ALS are vital to support patients and their caregivers, while efforts are being made to find ways to manage treatment and alleviate the symptoms of mental retardation in patients with the course of the disease is irreversible.

Keywords: Amyotrophic lateral sclerosis, cognitive deficits, diagnostic approach, therapeutic approach

Εισαγωγή

Η πλάγια μυατροφική σκλήρυνση είναι μια προοδευτική νευροεκφυλιστική νόσος που εκδηλώνεται σε ενήλικες και σπανιότερα σε παιδιά και εφήβους, ενώ επηρεάζει κυρίως τους άνω και κάτω κινητικούς νευρώνες, αλλά και τις μετωποκροταφικές, όπως και άλλες περιοχές του εγκεφάλου. Ο βαθμός στον οποίο επηρεάζεται κάθε νευρωνική περιοχή ποικίλλει μεταξύ των ατόμων (Oliveira & Pereira, 2009). Ο τρόπος που εξελίσσεται η νόσος και τα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά της αποτελούν τη βάση για τη διαμόρφωση των διαγνωστικών κριτηρίων, τα οποία διευκολύνουν τη μελέτη της συμπτωματολογίας και της πορείας της πάθησης. Η νόσος επιδεινώνεται προοδευτικά και το προσδόκιμο ζωής διαμορφώνεται σε περίπου τρία έτη μετά την έναρξη και δύο έτη μετά τη διάγνωσή της (Couratier et al, 2016).

Η πλάγια μυατροφική σκλήρυνση (ALS) περιγράφεται κλασικά ως αμιγώς κινητική νόσος. Όλοι οι ασθενείς εμφανίζουν εκτεταμένη και προοδευτική μυϊκή παράλυση που οδηγεί σε σοβαρές λειτουργικές αναπηρίες. Ωστόσο, υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις για μια σειρά εξωκινητικών διαταραχών, αφού έως και το 50% των ασθενών μπορεί επίσης να παρουσιάσει συμπτώματα, όπως αδυναμία των αναπνευστικών μυών, απώλεια βάρους συνοδευόμενη με μυϊκή ατροφία, πτώση της κεφαλής, ακούσιες μυϊκές συσπάσεις και κράμπες, αλλά και προμηκικό σύνδρομο με δυσφαγία και δυσαρθρία, ακούσιο γέλιο ή κλάμα, που δεν σχετίζονται με αλλαγές στη διάθεση, χασμουρητό καθώς και αυξημένο τόνο κατά τη μάσηση, αλλά και δυσκολία διάνοιξης του στόματος (Machtoub & Kasugai, 2016). Μεγάλο ποσοστό ασθενών, ωστόσο, εμφανίζει ενδείξεις νοητικών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένης της γνωστικής εξασθένησης που επηρεάζει κυρίως τη μνήμη, τις εκτελεστικές λειτουργίες, την ομιλία, τη διαχείριση των συναισθημάτων και τις κοινωνικές δεξιότητες, καθώς και τη συμπεριφορά. Οι γνωστικές διαταραχές ποικίλλουν από ήπια ελλείμματα έως την επαλήθευση των κριτηρίων για τη διάγνωση της μετωποκροταφικής άνοιας (FTD) (Irwin et al., 2007).

Η γνωστική εξασθένηση εμφανίζεται σε σποραδικές και κληρονομικές μορφές ALS. Οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν γνωστικά ελλείμματα πριν, μετά ή κατά την έναρξη της νόσου. Ενώ η έρευνα έχει προοδεύσει όσον αφορά τη μελέτη των εξωκινητικών συμπτωμάτων της ALS στα αρχικά στάδια, τα δεδομένα για την κλινική τους πορεία παραμένουν ασαφή. Τα αποτελέσματα συγχρονικών μελετών που διερευνούν τη συσχέτιση ανάμεσα στη διάρκεια της νόσου και/ή τη σοβαρότητα των κινητικών δυσκολιών με τη γνωστική/ψυχολογική κατάσταση υποδηλώνουν ότι, σε αντίθεση με την κινητική έκπτωση, οι γνωστικές επιδόσεις δεν επιδεινώνονται σημαντικά στα τελευταία στάδια της νόσου σε σύγκριση με τα πρώιμα στάδια (Ringholz et al., 2005).

Η έγκαιρη ανίχνευση και η προσεκτική παρακολούθηση των γνωστικών ελλειμμάτων στην ALS είναι ζωτικής σημασίας για την υποστήριξη ασθενών και φροντιστών και επιτρέπουν την εξατομικευμένη διαχείριση των αναγκών του ασθενούς. Ο εντοπισμός αλλαγών στη γνωστική

λειτουργία είναι κρίσιμος για την παρακολούθηση της πορείας της νόσου, καθώς η γνωστική έκπτωση μπορεί να επηρεάσει την απόκριση των ασθενών στις εκάστοτε θεραπευτικές παρεμβάσεις. Η διάγνωση και η θεραπευτική διαχείριση των γνωστικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με ALS μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα ζωής τους (Irwin et al., 2007).

Στόχος, λοιπόν, του συγκεκριμένου πονήματος είναι η διερεύνηση των γνωστικών ελλειμμάτων σε ασθενείς με ALS, με ιδιαίτερη αναφορά στις σύγχρονες διαγνωστικές και θεραπευτικές προσεγγίσεις για την αντιμετώπιση της γνωστικής εξασθένησης των ασθενών. Αρχικά, καταβάλλεται προσπάθεια να αναλυθούν οι ασθένειες των κινητικών νευρώνων, μία ευρύτερη κατηγορία στην οποία ανήκει η πάθηση της πλάγιας μυατροφικής σκλήρυνσης. Το αιτιολογικό υπόβαθρο, η συμπτωματολογία και η κατηγοριοποίηση αυτών των ασθενειών καθιστούν σαφέστερη την προσέγγιση της νόσου ALS, που συνιστά μία από τις σοβαρότερες μορφές των νευρολογικών διαταραχών. Στη συνέχεια, εκτίθενται περισσότερα στοιχεία για τα επιδημιολογικά δεδομένα, όπως και για τα διαγνωστικά και τα προγνωστικά κριτήρια της ασθένειας, που αποδεικνύουν τη σοβαρότητά της και την ανάγκη εφαρμογής σύγχρονων διαγνωστικών και θεραπευτικών μεθόδων για την ανακούφιση των συμπτωμάτων της. Τέλος, ιδιαίτερη βαρύτητα δίνεται στα γνωστικά ελλείμματα που εκδηλώνουν οι ασθενείς, τα οποία επηρεάζουν σημαντικά την καθημερινότητά τους και υποβαθμίζουν την ποιότητα ζωής τους. Είναι σημαντικό να αξιοποιούνται εργαλεία και μέθοδοι ακριβείας, προκειμένου να τίθεται σωστή διάγνωση και να ακολουθούνται πρακτικές φροντίδας και διαχείρισης των λειτουργικών δυσκολιών που θα διευκολύνουν τη ζωή των νοσούντων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ ΤΩΝ ΚΙΝΗΤΙΚΩΝ ΝΕΥΡΩΝΩΝ

Οι ασθένειες των κινητικών νευρώνων (Motor Neuron Diseases/ MND) αποτελούν μια ομάδα σπάνιων νευροεκφυλιστικών διαταραχών που επηρεάζουν επιλεκτικά τους κινητικούς νευρώνες, τα κύτταρα, δηλαδή, που ελέγχουν τους εκούσιους μυς του σώματος. Αυτές οι νόσοι περιλαμβάνουν:

- την αμυοτροφική πλάγια σκλήρυνση (ALS)
- την προοδευτική βολβοειδή παράλυση (PBP)
- την ψευδοβολβοειδή παράλυση
- την προοδευτική μυϊκή ατροφία (PMA)
- την πρωτοπαθή πλευρική σκλήρυνση (PLS)
- την μυϊκή ατροφία της σπονδυλικής στήλης (SMA)
- την μονομυελική αμυοτροφία (MMA),

καθώς και μερικές σπανιότερες παραλλαγές που μοιάζουν με την ALS (Δαρμανή και συν., 2020).

Οι ασθένειες των κινητικών νευρώνων επηρεάζουν παιδιά και ενήλικες. Ενώ η κάθε ασθένεια αυτής της ομάδας μπορεί να επηρεάσει τον εκάστοτε ασθενή διαφορετικά, όλες προκαλούν συμπτώματα που σχετίζονται με την κίνηση, κυρίως μυϊκή αδυναμία (Statland et al., 2015). Οι περισσότερες από αυτές τις ασθένειες φαίνεται να εμφανίζονται τυχαία χωρίς γνωστά αίτια, αλλά υπάρχουν και μορφές που είναι κληρονομικές. Μελέτες σε αυτές τις κληρονομικές μορφές οδήγησαν σε ανακαλύψεις διαφόρων γονιδίων (π.χ. *SOD1*) που πιστεύεται ότι είναι σημαντικά για την κατανόηση του τρόπου εμφάνισης της νόσου (NINDS, 2019).

Τα συμπτώματα των ασθενειών του κινητικού νευρώνα μπορούν να εμφανιστούν για πρώτη φορά κατά τη γέννηση ή με την πρόοδο της ηλικίας. Οι περισσότερες από αυτές τις ασθένειες επιδεινώνονται με την πάροδο του χρόνου, ενώ μερικές, όπως η ALS, μειώνουν το προσδόκιμο ζωής. Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν εγκεκριμένες θεραπείες για την πλειονότητα των διαταραχών του κινητικού νευρώνα και η φροντίδα είναι ως επί το πλείστον συμπτωματική (NINDS, 2019).

1.1. Μορφές μυϊκής αδυναμίας στις ασθένειες κινητικών νευρώνων

Η κάθε νόσος από την ομάδα των ασθενειών κινητικών νευρώνων μπορεί να εκδηλώσει μια ποικιλία μοτίβων μυϊκής αδυναμίας. Η αδυναμία μπορεί να είναι συμμετρική ή ασύμμετρη και μπορεί να εμφανιστεί σε μέρη του σώματος που είναι απομακρυσμένα, εγγύς ή και τα δύο. Σύμφωνα με τους Statland et al. (2015), υπάρχουν τρία βασικά πρότυπα αδυναμίας που παρατηρούνται σε ασθένειες κινητικών νευρώνων:

- Ασύμμετρη περιφερική αδυναμία χωρίς αισθητηριακή απώλεια (π.χ. ALS, PLS, PMA, MMA)
- Συμμετρική αδυναμία χωρίς αισθητηριακή απώλεια (π.χ. PMA, PLS)
- Συμμετρική εστιακή κεντρική αδυναμία

1.2. Ταξινόμηση ασθενειών κινητικών νευρώνων

Οι νόσοι των κινητικών νευρώνων περιλαμβάνουν ένα σύνολο κλινικών διαταραχών, που χαρακτηρίζονται από προοδευτική μυϊκή αδυναμία και εκφυλισμό των κινητικών νευρώνων που διαπιστώνονται με ηλεκτροφυσιολογικές εξετάσεις. Όλοι οι τύποι MND μπορούν να κατηγοριοποιηθούν με βάση κάποια καθοριστικά χαρακτηριστικά:

- αν η νόσος είναι κληρονομική (ύπαρξη γενετικής προδιάθεσης)
- αν η νόσος είναι σποραδική (χωρίς ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού)
- αν υπάρχει εμπλοκή των άνω κινητικών νευρώνων, των κάτω κινητικών νευρώνων ή και των δύο συστημάτων.

Σποραδικά ή επίκτητα νοσήματα εμφανίζονται σε ασθενείς χωρίς οικογενειακό ιστορικό εκφυλιστικής νόσου του κινητικού νευρώνα. Οι κληρονομικοί ή γενετικοί τύποι των νόσων ακολουθούν ένα από τα ακόλουθα πρότυπα κληρονομικότητας: αυτοσωμικό κυρίαρχο, αυτοσωμικό υπολειπόμενο ή συνδεδεμένο με X (NINDS, 2019). Ορισμένες διαταραχές, όπως η ALS, μπορεί να εμφανιστούν σποραδικά (85%) ή μπορεί να έχουν γενετική αιτία (15%) με τα ίδια κλινικά συμπτώματα και εξέλιξη της νόσου (Bäumler et al., 2014).

Πίνακας 1. Ταξινόμηση ασθενειών κινητικών νευρώνων

Τύπος	Εκφυλισμός κάτω κινητικών νευρώνων	Εκφυλισμός άνω κινητικών νευρώνων
Σποραδικοί τύποι ασθενειών κινητικών νευρώνων		
Σποραδική πλάγια μυατροφική σκλήρυνση (ALS)	Ναι	Ναι
Πρωτοπαθής πλευρική σκλήρυνση (PLS)	Ναι	Όχι
Προοδευτική μυϊκή ατροφία (PMA)	Όχι	Ναι
Προοδευτική βολβοειδή παράλυση (PBP)	Ναι	Ναι
Ψευδοβολβοειδής παράλυση	Ναι	Όχι
Μονομυελική ατροφία (MMA)	Όχι	Ναι
Κληρονομικοί τύποι ασθενειών κινητικών νευρώνων		
Κληρονομική πλάγια μυατροφική σκλήρυνση (ALS)	Ναι	Ναι

Πηγή: Wood-Allum & Shaw, 2010

1.3. Αιτιολογικοί παράγοντες

Η πρώιμη διαφορική διάγνωση πολλών ασθενειών κινητικών νευρώνων είναι εξαιρετικά δύσκολη λόγω του υψηλού αριθμού αλληλεπικαλυπτόμενων συμπτωμάτων. Η συνήθης κλινική πρακτική βασίζεται στο κλινικό ιστορικό και την εξέταση, συνήθως συνοδευόμενη από ηλεκτροφυσιολογικές εξετάσεις. Ως εκ τούτου, δεν υπάρχει αναγνωρίσιμη αιτία για την MND. Το 10% των περιπτώσεων είναι γενετικής αιτιολογίας, γεγονός που σημαίνει ότι τα άτομα έχουν κληρονομήσει ένα ελαττωματικό αντίγραφο ενός γονιδίου. Μεταλλάξεις στο γονίδιο SOD1, το οποίο κωδικοποιεί ένα αντιοξειδωτικό ένζυμο, έχει αποδειχθεί ότι αποτελούν κληρονομικό παράγοντα για τα νοσήματα αυτά, οδηγώντας σε τοξικότητα των ελεύθερων ριζών που επηρεάζει την εμφάνισή τους (Greco et al., 2021; Dardiotis et al, 2018a; Dardiotis et al, 2018b; Siokas et al., 2022).

Οι περισσότερες περιπτώσεις MND, λοιπόν, είναι σποραδικές, δηλαδή συμβαίνουν τυχαία, χωρίς γνωστή αιτία. Τα στοιχεία είναι αντικρουόμενα και δεν έχουν τεκμηριωθεί οριστικά αίτια. Επομένως, δεν είναι δυνατόν να παρέχονται τόσο στους ασθενείς όσο και στους φροντιστές συμβουλές για τον τρόπο πρόληψης της νόσου.

1.4. Συμπτωματολογία – Πρόγνωση

Η συμπτωματολογία που εκδηλώνεται εξαρτάται από το είδος της εκάστοτε νόσου. Ωστόσο, οι ασθένειες του κινητικού νευρώνα αφορούν κυρίως τη δυσλειτουργία της κινητικής αυτονομίας των πασχόντων (Statland et al., 2015). Στο αρχικό στάδιο, τα συμπτώματα αναπτύσσονται αργά και μπορεί να συγχέονται με άλλες νευρολογικές διαταραχές. Συνήθως εξαρτώνται από τον τύπο της MND που εμφανίζει ένα άτομο και τις λειτουργίες του οργανισμού που επηρεάζονται. Η συμπτωματολογία επιδεινώνεται σε διάστημα μεγαλύτερο των τριών μηνών.

Οι αρχικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν (Tiryaki & Horak, 2014):

- αδυναμία στις αρθρώσεις (εξασθενημένη λαβή και δυσκολία στη συγκράτηση αντικειμένων)
- σωματική καταπόνηση
- μυϊκοί πόνοι, κράμπες και συσπάσεις
- προβλήματα στην ευχέρεια άρθρωσης (δυσarthρία)
- αδεξιότητα και κακή ισορροπία
- δυσκολία στην κατάποση (δυσφαγία)
- ορθόπνοια ή δύσπνοια
- ακατάλληλες συναισθηματικές αντιδράσεις, όπως αδικαιολόγητο γέλιο ή κλάμα
- απώλεια βάρους, μυϊκή ατροφία, μυϊκή συστροφή
- σιελόρροια λόγω προβλημάτων κατάποσης

- αλλαγές στη συμπεριφορά, συναισθηματικές μεταπτώσεις ή αλλαγές στη γνωστική λειτουργία και προβλήματα συγκέντρωσης.

- μερικοί άνθρωποι εκδηλώνουν επίσης αϋπνία, άγχος και κατάθλιψη.

Τελικά, οι ασθενείς με προχωρημένο στάδιο νόσων κινητικών νευρώνων θα χρειαστούν βοήθεια για να κινηθούν, να σιτισθούν ή να αναπνεύσουν και η κατάσταση μπορεί να γίνει απειλητική για τη ζωή. Τα αναπνευστικά προβλήματα αποτελούν την πιο κοινή αιτία θανάτου (Tiryaki & Horak, 2014).

Η πρόγνωση ποικίλλει ανάλογα με τον τύπο της MND και την ηλικία εμφάνισης των συμπτωμάτων. Κάποιοι τύποι των ασθενειών αυτών δεν είναι θανατηφόροι και εξελίσσονται αργά, άλλοι εμφανίζουν στασιμότητα στην εξέλιξή τους για μεγάλες περιόδους, υπάρχουν όμως και μορφές που προοδευτικά οδηγούν στο θάνατο.

Πίνακας 2. Προσδόκιμο ζωής για ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με MND.

Τύπος	Μέσος χρόνος επιβίωσης από την έναρξη των συμπτωμάτων
Πλάγια μυατροφική σκλήρυνση (ALS)	2-5 έτη
Πρωτοπαθής πλευρική σκλήρυνση (PLS)	8-10 έτη
Προοδευτική μυϊκή ατροφία (PMA)	2-4 έτη
Προοδευτική παράλυση βολβού (PBP)	6 μήνες-3 έτη
Ψευδοβολβοειδής παράλυση	Καμία αλλαγή στην επιβίωση

Πηγή: Rafiq, 2018

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΠΛΑΓΙΑ ΜΥΑΤΡΟΦΙΚΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ

2.1. Εννοιολογική προσέγγιση

Η Πλάγια Μυατροφική Σκλήρυνση/ Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS), που έχει επικρατήσει και ως η Νόσος του Κινητικού Νευρώνα, αφορά μια ταχέως προοδευτική νευρομυϊκή πάθηση, η οποία περιλαμβάνει εκφυλιστικές αλλαγές στους ανώτερους, όσο και κατώτερους κινητικούς νευρώνες. Οι αλλαγές αυτές ευθύνονται για την επιλεκτική καταστροφή των κινητικών νευρώνων, με αποτέλεσμα να χάνεται εξ ολοκλήρου η δυνατότητα μετάδοσης νευρικών σημάτων από τον εγκέφαλο αλλά και από τον νωτιαίο μυελό, προς όλους τους μύες (Zarei et al., 2015).

Σε κανονικές συνθήκες, τα μηνύματα ή τα σήματα από τα νευρικά κύτταρα του εγκεφάλου (άνω κινητικοί νευρώνες) μεταδίδονται στα νευρικά κύτταρα του στελέχους του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού (κάτω κινητικοί νευρώνες) και από αυτά στους μύς του σώματος. Οι άνω κινητικοί νευρώνες κατευθύνουν τους κάτω κινητικούς νευρώνες να παράγουν μυϊκές κινήσεις. Όταν οι μύες δεν μπορούν να λάβουν σήματα από τους κάτω κινητικούς νευρώνες, αρχίζουν να εξασθενούν και να συρρικνώνονται σε μέγεθος (μυϊκή ατροφία ή απώλεια). Οι μύες μπορεί, επίσης, να αρχίσουν να συσπώνται ακούσια. Από την άλλη, όταν οι κάτω κινητικοί νευρώνες δεν μπορούν να λάβουν σήματα από τους άνω κινητικούς νευρώνες, μπορεί να προκαλέσουν μυϊκή δυσκαμψία (σπαστικότητα) και υπερδραστήρια αντανακλαστικά, με αποτέλεσμα οι εκούσιες κινήσεις να εκτελούνται αργά και δύσκολα. Με την πάροδο του χρόνου, τα άτομα με ασθένειες των κινητικών νευρώνων μπορεί να χάσουν την ικανότητα να περπατούν ή να ελέγχουν άλλες κινητικές δεξιότητες (NINDS, 2019).

Η πλάγια μυατροφική σκλήρυνση, λοιπόν, αποτελεί μια νευροεκφυλιστική ασθένεια που επηρεάζει το κινητικό νευρικό σύστημα. Προκαλεί προοδευτικές και αθροιστικές κινητικές διαταραχές στους ασθενείς και οδηγεί τελικά σε θάνατο λόγω αναπνευστικής ανεπάρκειας. Η ασθένεια παρουσιάζει διάφορες μορφές όσον αφορά την εκδήλωση των συμπτωμάτων, την πορεία και την εξέλιξή της. Δεν έχει κατανοηθεί ακόμη πλήρως η αιτία ή οι αιτίες της νόσου, ούτε οι μηχανισμοί για την εξέλιξή της. Έτσι, απουσιάζουν αποτελεσματικά μέσα για τη θεραπεία αυτής της ασθένειας. Επί του παρόντος, επιχειρείται μια πολυεπιστημονική προσέγγιση για τη συμπτωματική διαχείριση και φροντίδα των ασθενών που πάσχουν από ALS. Αν και η πλάγια μυατροφική σκλήρυνση και οι παραλλαγές της αναγνωρίζονται εύκολα από τους νευρολόγους, περίπου το 10% των ασθενών διαγιγνώσκεται εσφαλμένα και οι καθυστερήσεις στη διάγνωση είναι συχνές (Oliveira & Pereira, 2009).

Τα πρώτα συμπτώματα της ALS περιλαμβάνουν δύσκαμπτους μύες, μυϊκές συσπάσεις και σταδιακή αυξανόμενη αδυναμία, καθώς και μυϊκή απώλεια. Κάποιες μορφές ξεκινούν από τα

άκρα, με αδυναμία στα χέρια ή τα πόδια, ενώ άλλες εκδηλώνουν δυσκολία στην ομιλία ή την κατάποση. Οι μισοί από τους ασθενείς με ALS αναπτύσσουν τουλάχιστον ήπιες δυσκολίες στη σκέψη και τη συμπεριφορά και περίπου το 15% αναπτύσσουν μετωποκροταφική άνοια, ενώ οι περισσότεροι ασθενείς βιώνουν πόνο (NINDS, 2021).

2.2. Ιστορικά στοιχεία

Στο Ηνωμένο Βασίλειο και την Αυστραλία, η πλάγια μυατροφική σκλήρυνση ταυτίζεται με τον όρο «ασθένεια των κινητικών νευρώνων», ενώ στις Ηνωμένες Πολιτείες και τον Καναδά η νόσος αναφέρεται συχνά ως «νόσος του Lou Gehrig» στη μνήμη του διάσημου παίκτη του μπέιζμπολ που πέθανε από ALS το 1941 (Cooper-Knock et al., 2013).

Αν και περιγραφές συμπτωμάτων που μοιάζουν με ALS μπορούν να βρεθούν στην ιατρική βιβλιογραφία από τις αρχές του 19^{ου} αιώνα, μόλις το 1869 η κατάσταση αναγνωρίστηκε ως συγκεκριμένη ασθένεια από τον «πατέρα της σύγχρονης νευρολογίας», Jean-Martin Charcot (Kumar et al., 2011). Αφού παρατήρησε πολλούς ασθενείς με σχεδόν πανομοιότυπα συμπτώματα, το 1874 ο Charcot επινόησε τον όρο πλάγια μυατροφική σκλήρυνση-προερχόμενος από τον ελληνικό όρο που σημαίνει «χωρίς θρέψη στους μυς» (Zalc, 2018).

Στο δεύτερο μισό του 19^{ου} αιώνα αναπτύχθηκαν διαφορετικές προσεγγίσεις στη νευρολογική έρευνα. Ενώ ο Charcot με τους υποστηρικτές του στη Γαλλία προσπαθούσαν να εντοπίσουν τις διαφορές στη διάγνωση των διαφόρων νευρολογικών διαταραχών, στη Μ. Βρετανία οι ειδικοί έδιναν βαρύτητα στη μελέτη της λειτουργίας του νευρικού συστήματος και τις διαταραχές της (Turner et al., 2011). Στη Γερμανία την ίδια εποχή μελετήθηκαν, πέρα από τις σωματικές επιπτώσεις της νόσου, και οι ψυχικές και πνευματικές διαταραχές ως κλινικές ενδείξεις της πάθησης (Turner & Swash, 2015).

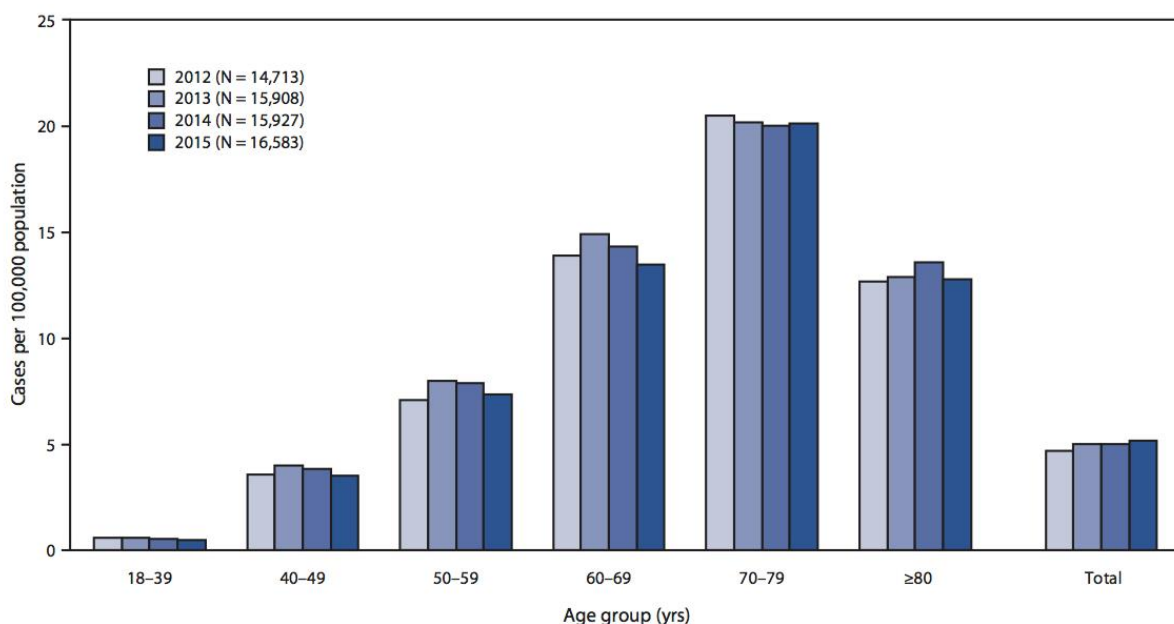
Η ALS παρέμεινε σχετικά άγνωστη μέχρι τα τέλη της δεκαετίας του 1930, οπότε και το 1939 ο διάσημος παίκτης του μπέιζμπολ Lou Gehrig, διαγνώστηκε με τη νόσο. Οι διαστάσεις που έλαβε η μάχη που έδινε με την πάθηση λόγω της δημοφιλίας του, βοήθησαν στην ευαισθητοποίηση του κοινού για την ασθένεια και στις ΗΠΑ μέχρι σήμερα η ALS είναι ακόμα κοινώς γνωστή ως νόσος του Lou Gehrig. Η ραγδαία επιδείνωση της υγείας του σήμερα αναγνωρίζεται ως τυπική τάση για όσους έχουν διαγνωστεί με ALS (ALS Association, 2021). Οι στατιστικές δείχνουν ότι μόνο οι μισοί ασθενείς ζουν τουλάχιστον τρία χρόνια μετά τη διάγνωση, το 25% επιβιώνουν τουλάχιστον πέντε χρόνια και έως το 10% ζουν δέκα χρόνια ή περισσότερο μετά τη διάγνωσή τους (Chio et al., 2009).

2.3. Επιδημιολογικά δεδομένα

Κατά καιρούς έχουν διεξαχθεί αρκετές μελέτες που διερευνούν τα ποσοστά επίπτωσης της νόσου παρέχοντας, έτσι, σημαντικές πληροφορίες όσον αφορά τη σοβαρότητα της ασθένειας, αλλά και συγκριτικά στοιχεία σχετικά με το φορτίο της νόσου σε πληθυσμούς με διαφορετικά χαρακτηριστικά. Πρόσφατες, λοιπόν, μελέτες ανέφεραν επίπτωση της ALS μεταξύ 0,6 και 3,8 ανά 100000 άτομα/έτος (Longinetti & Fang, 2019). Στην Ευρώπη, η συχνότητα εμφάνισης της ALS είναι υψηλότερη, καθώς κυμαίνεται μεταξύ 2,1-3,8 ανά 100 000 άτομα/έτος (Longinetti et al., 2018; Palese et al., 2019).

Μελέτες έχουν διενεργηθεί και εκτός Ευρώπης (Zhou et al., 2018). Αυτό που δημιουργεί προβληματισμό είναι ότι παρατηρείται διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης ALS μεταξύ ασιατικών και μη ασιατικών πληθυσμών. Οι Leighton et al. (2019) υποθέτουν ότι η αυξανόμενη επίπτωση στους μη ασιατικούς πληθυσμούς μπορεί να οφείλεται στη βελτίωση των παρεχόμενων νευρολογικών υπηρεσιών και στη δυνατότητα έγκαιρης διάγνωσης της ALS. Σε κάθε περίπτωση, διαπιστώνεται διαφορά στον επιπολασμό της ALS ανά εθνικότητα, καθώς όπως καταγράφεται στη μελέτη των Mehta et al. (2018) η συχνότητα εμφάνισης της νόσου σε Ευρωπαίους και Αμερικανούς ασθενείς με ALS βρέθηκε να είναι διπλάσια από αυτή σε Αφροαμερικανούς ασθενείς (5,4 έναντι 2,3 ανά 100000).

Το ανδρικό φύλο θεωρείται από τους ειδικούς παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση ALS. Πρόσφατες μελέτες έχουν αναφέρει αναλογία 2:1 μεταξύ ανδρών και γυναικών, αν και σε κάποιες έρευνες διαπιστώνεται μείωση της αναλογίας με την πάροδο των ετών (Palese et al., 2019; Jun et al., 2019). Η μέση ηλικία εμφάνισης της ALS θεωρείται μεταξύ 51 και 66 ετών (Longinetti et al., 2018). Ένας άλλος προγνωστικός παράγοντας όσον αφορά την ηλικία που εκδηλώνεται η ALS σχετίζεται με την ταξινόμηση της νόσου σε κληρονομική ή σποραδική. Οι ασθενείς με κληρονομική ALS τείνουν να έχουν μικρότερη ηλικία έναρξης σε σύγκριση με ασθενείς με σποραδική ALS. Αυτό θα μπορούσε εν μέρει να οφείλεται στη στενότερη παρακολούθηση των συμπτωμάτων ALS μεταξύ συγγενών ασθενών με ALS, οδηγώντας σε πιο έγκαιρη κλινική διάγνωση (Logroscino et al., 2018).



* Prevalence per 100,000 population using the 2015 U.S. Census estimate.

Πηγή: Mehta et al., 2018

Εικόνα 1: Εκτιμώμενος επιπολασμός της ALS στις ΗΠΑ ανά ηλικιακή ομάδα

2.4. Αιτιολογικό υπόβαθρο της νόσου

Παρόλο που οι ακριβείς αιτίες εμφάνισης της πλάγιας μυατροφικής σκλήρυνσης είναι άγνωστες, έχουν κατά καιρούς ενοχοποιηθεί κάποιοι γενετικοί ή και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Για τους ειδικούς, οι γενετικοί παράγοντες έχουν μεγαλύτερη βαρύτητα έναντι των περιβαλλοντικών, αν και σύμφωνα με ένα μοντέλο διερεύνησης των αιτιολογικών παραγόντων της ALS, αναφέρεται ότι η βλάβη των νευρικών κυττάρων προκαλείται προοδευτικά με την πάροδο του χρόνου, όταν υπάρχει γενετική προδιάθεση με ταυτόχρονη έκθεση σε περιβαλλοντικούς κινδύνους σε όλη τη διάρκεια της ζωής του ατόμου (Factor-Litvak et al., 2013). Άλλες μελέτες εστιάζουν περισσότερο σε παραμέτρους του τρόπου ζωής των ασθενών, καθώς διαπιστώνουν ότι ορισμένες ασχολίες όπως, ανταγωνιστικά αθλήματα με υψηλό κίνδυνο τραυματισμού στο κεφάλι και τον αυχένα (Blecher et al., 2019), τραυματικές εγκεφαλικές βλάβες (Liu et al., 2021) και κάπνισμα (Wang et al., 2011) μπορεί να συνδέονται με την ALS.

Αναλυτικότερα:

• Γενετικοί παράγοντες

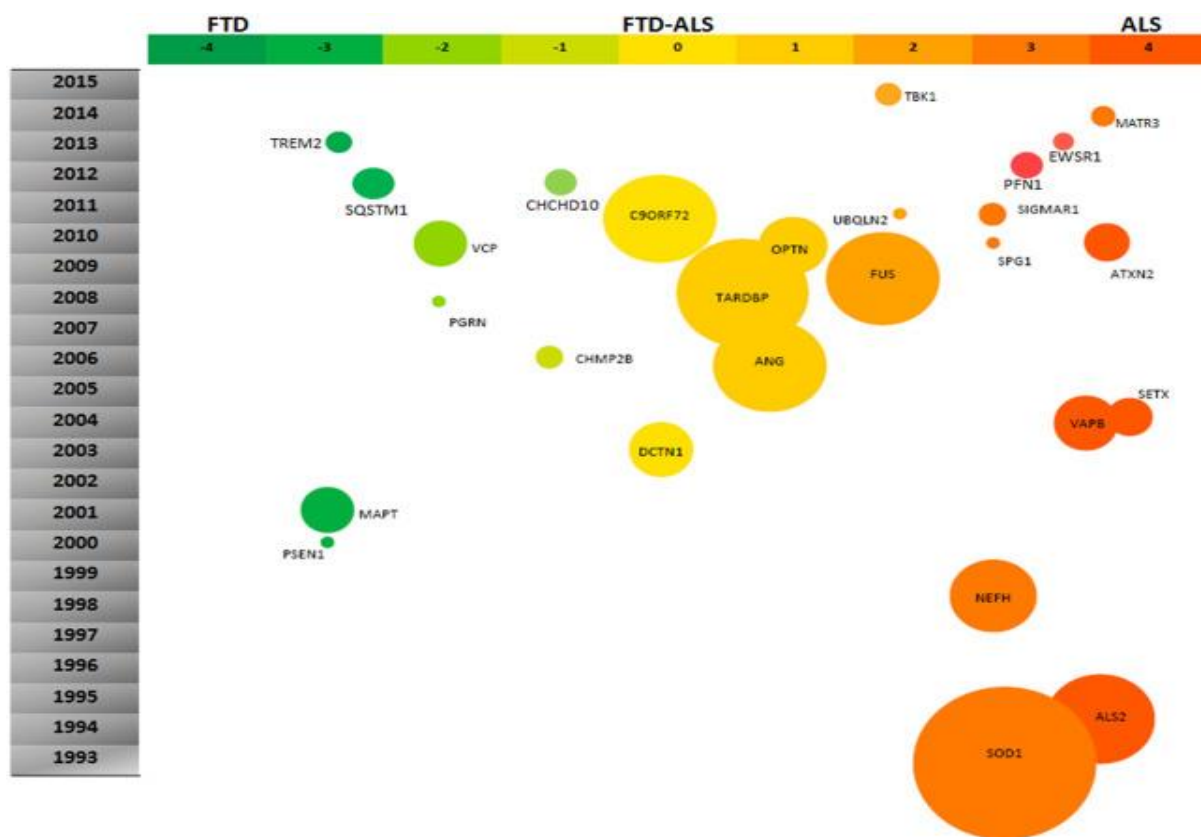
Η ALS μπορεί να ταξινομηθεί ως κληρονομική ή σποραδική, ανάλογα με το αν υπάρχει ή όχι οικογενειακό ιστορικό της νόσου. Υπάρχουν διαφωνίες μεταξύ των ειδικών σχετικά με τον ακριβή ορισμό της κληρονομικής ALS. Τα πιο αυστηρά κριτήρια για την ταξινόμηση αναφέρουν ότι ένας ασθενής με ALS πρέπει να έχει δύο ή περισσότερους συγγενείς πρώτου

βαθμού (παιδιά, αδέρφια ή γονείς) που να πάσχουν επίσης από τη νόσο, για να θεωρηθεί ότι υπάρχει κληρονομική προδιάθεση. Άλλοι ορισμοί θεωρούν απαραίτητη την ύπαρξη τουλάχιστον ενός συγγενή πρώτου ή δεύτερου βαθμού (παππούδες, εγγόνια, θείες, θείοι, ανιψιές, ανίψια ή ετεροθαλή αδέρφια) που να έχει επίσης ALS (Vajda et al., 2017). Η κληρονομική μορφή της ALS συνήθως λέγεται ότι αντιπροσωπεύει το 10% όλων των περιπτώσεων της νόσου, αν και οι εκτιμήσεις κυμαίνονται από 5% έως 20% (He et al., 2015; Siokas et al., 2021a; Siokas et al., 2021b).

Στη σποραδική ALS δεν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό της νόσου (Brown & Al-Chalabi, 2017). Η σποραδική ALS και η κληρονομική ALS εμφανίζονται πανομοιότυπα κλινικά και παθολογικά και μοιάζουν γενετικά. Περίπου το 10% των ατόμων με σποραδική ALS έχουν μεταλλάξεις σε γονίδια που είναι γνωστό ότι προκαλούν κληρονομική ALS (He et al., 2015).

Η ALS και η μετωποκροταφική άνοια (FTD) θεωρούνται πλέον ότι αποτελούν μέρος ενός κοινού φάσματος ασθενειών λόγω γενετικών, κλινικών και παθολογικών ομοιοτήτων (Couratier et al., 2017). Πρώιμες καταγραφές της FTD, στη σύγχρονη εποχή, έδειξαν εκφυλισμό των κινητικών νευρώνων με συμπτώματα όμοια της ALS στο 15% των ασθενών με FTD. Η συννοσηρότητα αυτών των ασθενειών και οι κοινοί γενετικοί παράγοντες κινδύνου υποδηλώνουν ότι η ALS και η FTD ανήκουν στο ίδιο φάσμα παθολογίας. Γενετικά, η ύπαρξη του γονιδίου *C9orf72* αντιπροσωπεύει περίπου το 40% της κληρονομικής ALS και το 25% της κληρονομικής FTD (Renton et al., 2014). Κλινικά, το 50% των ατόμων με ALS εκδηλώνουν κάποιες γνωστικές ή συμπεριφορικές διαταραχές και το 5-15% έχουν FTD, ενώ το 40% των ατόμων με FTD εκδηλώνουν κάποια συμπτώματα βλάβης του κινητικού νευρώνα και το 12,5% έχουν ALS (Chio et al., 2019). Παθολογικά, μη φυσιολογική συσσώρευση πρωτεϊνών TDP-43 παρατηρείται σε έως και 97% των ασθενών με ALS και έως και στο 50% των ασθενών με FTD (Nguyen et al., 2018).

Τα κλινικά ευρήματα υποδεικνύουν ότι η σοβαρή γνωστική διαταραχή στην ALS συνήθως χαρακτηρίζεται από αλλαγές στην προσωπικότητα, ευερεθιστότητα, ιδεοληψίες, ελλιπής κρίση και διάχυτες δυσλειτουργίες σε δοκιμασίες μέτρησης εκτελεστικών λειτουργιών. Η εικόνα αυτή είναι παρόμοια με την αλλαγή χαρακτήρα, την αντικοινωνική συμπεριφορά και το γνωστικό επίπεδο που παρουσιάζεται στη μετωποκροταφική άνοια (FTD). Οι ασθενείς με ALS και σύνοδο άνοια παρουσιάζουν γνωστικές διαταραχές σε τεστ που συσχετίζονται με λειτουργίες του μετωπιαίου λοβού (Τσερμεντσελή, 2010).



Πηγή: Häkkinen et al., 2020

Εικόνα 2: Μεταλλάξεις γονιδίων που σχετίζονται με διαταραχές του φάσματος FTD-ALS

• Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Όταν δεν υπάρχει ένδειξη για κληρονομική προδιάθεση της νόσου – περίπου το 90% των περιπτώσεων – τότε είναι δύσκολο να ανιχνευθούν πιθανές αιτίες για την εκδήλωση της πάθησης. Μια ανασκόπηση 16 μετα-αναλύσεων το 2016 κατέληξε στο συμπέρασμα ότι υπήρχαν επαρκή στοιχεία για συσχέτιση της νόσου με χρόνια επαγγελματική έκθεση στον μόλυβδο και ενδεικτικά στοιχεία για έκθεση σε βαρέα μέταλλα εκτός από μόλυβδο, αλλά και για περιπτώσεις τραυματισμού στο κεφάλι (Belbasis et al., 2016).

Οι Beard et al. (2017) σε μελέτη τους σχετικά με τις συχνότερες αιτίες θανάτου στις ΗΠΑ από το 1985 έως το 2011 διαπίστωσαν ότι η ALS εμφανιζόταν με μεγάλη συχνότητα σε επαγγέλματα του «λευκού κολάρου»: εργαζόμενοι σε διοικητικά, οικονομικά, αρχιτεκτονικά, υπολογιστικά, νομικά και εκπαιδευτικά επαγγέλματα φάνηκαν να είναι πιο επιρρεπείς στην εκδήλωση της νόσου.

• Τραυματικές εγκεφαλικές βλάβες

Οι Gardner & Yaffe (2015) διαπίστωσαν ότι η μέτρια έως σοβαρή τραυματική εγκεφαλική βλάβη αποτελεί έναν παράγοντα κινδύνου για την ALS, ενώ για την ήπια τραυματική βλάβη

δεν αποσαφηνίζεται η σύνδεσή της με την εμφάνιση της διαταραχής. Αντίστοιχα, οι Watanabe & Watanabe (2017) στην μετα-ανάλυσή τους υποστηρίζουν ότι υπάρχει συσχετισμός ανάμεσα στους τραυματισμούς της κεφαλής και την εμφάνιση της ALS. Ωστόσο, δεν κατέστη εφικτό να διαπιστωθεί με ββαιότητα η ισχύς της αντίστροφης αιτιότητας, αν δηλαδή οι πτώσεις λόγω κακής ισορροπίας που οδηγούν σε τραυματισμούς στο κεφάλι αποτελούν ένα πρώιμο σύμπτωμα της ALS που δεν έχει διαγνωστεί και όχι αιτία της εν λόγω νόσου.

• Έντονη σωματική δραστηριότητα

Αν και έχει τεθεί η υπόθεση ότι η έντονη σωματική άσκηση θα μπορούσε να συνδεθεί με την εμφάνιση συμπτωμάτων ALS, μια σειρά από ανασκοπήσεις πριν από το 2021 δεν ανέδειξαν καμία συσχέτιση μεταξύ της έντασης της σωματικής δραστηριότητας και του κινδύνου εμφάνισης ALS (Veldink et al., 2005; Luna et al., 2017). Ορισμένες μάλιστα θεώρησαν προστατευτικό παράγοντα την σωματική άσκηση έναντι της εκδήλωσης νευρολογικών συμπτωμάτων (Pupillo et al., 2014). Οι Harwood et al. (2009) διαπίστωσαν ότι τα στοιχεία για τη σωματική δραστηριότητα ως παράγοντα κινδύνου για την ALS ήταν περιορισμένα, αντικρουόμενα και ανεπαρκούς ποιότητας για να καταλήξουν σε σταθερό συμπέρασμα. Από την άλλη, η έρευνα των Julian et al. (2021) υποστήριξε ότι μπορεί να ανιχνευθεί μια θετική αιτιώδης σχέση μεταξύ της ALS και της έντονης σωματικής άσκησης σε εκείνους με γονότυπο κινδύνου.

• Αθλητική δραστηριότητα

Τόσο το ποδόσφαιρο όσο και το αμερικανικό ποδόσφαιρο έχουν αναγνωριστεί ως παράγοντες κινδύνου για την ALS σε αρκετές μελέτες, αν και αυτή η συσχέτιση βασίζεται σε μικρό αριθμό περιπτώσεων. Η αιτία αυτής της υποτιθέμενης συσχέτισης δεν έχει προσδιοριστεί με σαφήνεια, αλλά έχουν διατυπωθεί αρκετές υποθέσεις, για να εξηγήσουν τα επιδημιολογικά ευρήματα που φαίνεται να υποδηλώνουν την ύπαρξή της. Οι ποδοσφαιριστές μπορεί να εκτεθούν σε διάφορους παράγοντες κινδύνου που θα μπορούσαν να συμβάλουν σε νευροεκφυλιστικές διεργασίες, όπως έντονη σωματική δραστηριότητα, επαναλαμβανόμενους τραυματισμούς στο κεφάλι, χρήση συμπληρωμάτων διατροφής ή απαγορευμένων ουσιών (Bozzoni et al., 2016).

Μια μελέτη σε 3.439 πρώην παίκτες αμερικανικού ποδοσφαίρου διαπίστωσε ότι ο κίνδυνος θανάτου από νευροεκφυλιστικές αιτίες ήταν τρεις φορές υψηλότερος από τον γενικό πληθυσμό των ΗΠΑ και ο κίνδυνος θανάτου τους από ALS ή νόσο Αλτσχάιμερ ήταν τετραπλάσιος (Tharmaratnam et al., 2018). Μερικοί παίκτες αμερικανικού ποδοσφαίρου που πιστεύεται ότι πέθαναν από ALS μπορεί να είχαν στην πραγματικότητα χρόνια τραυματική εγκεφαλοπάθεια (CTE), μια νευροεκφυλιστική διαταραχή που σχετίζεται με πολλαπλούς τραυματισμούς στο

κεφάλι και εκδηλώνεται με συμπτώματα που μοιάζουν πολύ με την ALS (Gardner & Yaffe, 2015).

• **Κάπνισμα**

Το κάπνισμα σχετίζεται πιθανώς με την εμφάνιση της ALS, παρόλο που υπάρχουν μελέτες με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Ο Armon (2009) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το κάπνισμα αποτελεί έναν αποδεδειγμένο παράγοντα κινδύνου για την ALS. Από την άλλη, οι Alonso et al. (2010) στην ανασκόπησή τους υποστήριξαν ότι δεν υπήρξε ισχυρός συσχετισμός μεταξύ καπνίσματος και ALS, παρόλο που οι γυναίκες καπνίστριες θεωρήθηκαν ότι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης νευροεκφυλιστικών συμπτωμάτων. Τέλος, οι Wang et al. (2011) στην μετα-ανάλυσή τους διαπίστωσαν ότι το κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο εκδήλωσης συμπτωμάτων ALS έναντι των ατόμων που δεν καπνίζουν. Μεταξύ των καπνιστών, θεωρήθηκε ότι επιβαρυντικός παράγοντας υπήρξε η ηλικία έναρξης της καπνιστικής συνήθειας, ενώ ούτε ο αριθμός των ετών καπνίσματος ούτε ο αριθμός των τσιγάρων ανά ημέρα φάνηκε να επηρεάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης ALS.

• **Άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής**

Σε μια μελέτη του 2017 από τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων των ΗΠΑ, οι ερευνητές που ανέλυσαν τους θανάτους στις ΗΠΑ από το 1985 έως το 2011, εντόπισαν μια συσχέτιση μεταξύ θανάτων από ALS και επαγγελματών με «λευκά κολάρα». Διαπιστώθηκε ότι άτομα σε διοικητικές, οικονομικές, αρχιτεκτονικές, υπολογιστικές, νομικές και εκπαιδευτικές εργασίες διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο (Beard et al., 2017). Επιπλέον, η ALS έχει συνδεθεί με βετεράνους στις ΗΠΑ και πιστεύεται ότι οι βετεράνοι μάχης έχουν διπλάσιες πιθανότητες να αναπτύξουν τη νόσο σε σύγκριση με εκείνους που δεν έχουν υπηρετήσει στο στρατό (Weisskopf et al., 2015).

2.5. Συμπτωματολογία

Η έναρξη της ALS μπορεί να εκδηλωθεί με πολύ ήπια συμπτώματα, με κίνδυνο να παραβλεφθούν. Τα πιο πρώιμα συμπτώματα περιλαμβάνουν μυϊκή αδυναμία ή ατροφία. Συχνά εμφανίζονται δυσκαταποσία, αναπνευστική δυσκολία, σπαστικότητα, αυξημένα αντανακλαστικά, κράμπες ή δυσκαμψία των προσβεβλημένων μυών, αδυναμία κίνησης των άκρων, δυσαρθρία. Τα μέρη του σώματος που επηρεάζονται από τα πρώιμα συμπτώματα της ALS σχετίζονται με τους κινητικούς νευρώνες που έχουν υποστεί πρώτα βλάβη (Kruger, 2012). Σε κάποιες περιπτώσεις, όπου η έναρξη της νόσου είναι νωτιαία, η συμπτωματολογία αφορά τη λειτουργικότητα των άκρων. Εφόσον επηρεαστούν πρώτα τα κάτω άκρα, οι ασθενείς

εμφανίζουν κακή ισορροπία, δυσκολία στη βάρδιση, συχνές πτώσεις. Εάν η νόσος εκδηλωθεί αρχικά στα άνω άκρα, παρατηρούνται αδεξιότητα και δυσκολία στον έλεγχο της λεπτής κινητικότητας των χεριών (Καρτάνου και συν., 2018). Άλλες φορές και εφόσον η έναρξη της νόσου είναι προμηκική, τα πρώτα συμπτώματα αφορούν τη δυσκολία στην ομιλία, με συγκεκριμένη άρθρωση ή χαμηλή ένταση φωνής, αλλά και δυσκολία στην κατάποση, με απώλεια της κινητικότητας της γλώσσας (Καρτάνου και συν., 2018). Ένα μικρότερο ποσοστό ασθενών εμφανίζει τις αναπνευστικές δυσκολίες ως πρώιμο σύμπτωμα, καθώς επηρεάζονται οι μεσοπλεύριοι μύες που υποστηρίζουν την αναπνοή (Nichols et al., 2013). Η γνωστική δυσλειτουργία είναι ένα επιπλέον σύμπτωμα που εμφανίζεται σε αρκετούς ασθενείς, καθώς παρατηρούνται νοητικές και συμπεριφορικές διαταραχές (30%-50% ασθενών) με απώλεια μνήμης, αφασία και αντικοινωνική συμπεριφορά (Kierman et al., 2011).

Αν και τα αρχικά συμπτώματα και ο ρυθμός εξέλιξης της νόσου διαφέρουν από άτομο σε άτομο, η ασθένεια τελικά εξαπλώνεται και σε μη προσβεβλημένες περιοχές, ενώ οι πληγέντες μύες εξασθενούν ακόμα περισσότερο. Οι περισσότεροι ασθενείς δεν μπορούν τελικά να βαδίσουν, να χρησιμοποιήσουν τα άνω άκρα, δυσκολεύονται στην ομιλία, στον έλεγχο της κατάποσης, αντιμετωπίζουν περιστατικά πνιγμού από το φαγητό ή το σάλιο τους και δυσκολεύονται να αναπνεύσουν χωρίς μηχανική υποστήριξη (Hobson & McDermott, 2016). Στα μεσαία στάδια της νόσου παρατηρούνται και φαινόμενα ψευδοβολβικής επίδρασης, με τους ασθενείς να βιώνουν κρίσεις ανεξέλεγκτου γέλιου ή κλάματος, χωρίς να συνοδεύονται από αντίστοιχες αλλαγές στη διάθεση (Wijesekera & Leigh, 2009).

Σε προχωρημένα στάδια, η διαταραχή γίνεται απειλητική για την καθημερινότητα των ασθενών. Η δυσκολία στη μάσηση και την κατάποση, πέρα από την πιθανότητα πνιγμονής, αυξάνει το ενδεχόμενο εισρόφησης τροφής στους πνεύμονες, γεγονός που μπορεί σταδιακά να οδηγήσει σε πνευμονική εμβολή, σοβαρές αναπνευστικές λοιμώξεις ή πνευμονία, ενώ ενδεχομένως ο ασθενής να χρειαστεί να υποβληθεί σε τεχνητή σίτιση. Η αναπνευστική ανεπάρκεια που προκαλείται τελικά αποτελεί τη βασικότερη αιτία θανάτου των ατόμων που πάσχουν από ALS (Nichols et al., 2013).

2.6. Διαγνωστικά κριτήρια της νόσου

Για τη διαγνωστική προσέγγιση της ALS δεν υπάρχει συγκεκριμένο μέσο με υψηλή θετική προγνωστική αξία. Οι ασθενείς με κλινική εικόνα πλάγιας μυατροφικής σκλήρυνσης θα πρέπει να υποβάλλονται σε ηλεκτροφυσιολογικές διαγνωστικές εξετάσεις, ώστε αρχικά να καταγραφούν τα συμπτώματα εκφυλισμού των ανώτερων και κατώτερων κινητικών νευρώνων και, κατ' επέκταση, να αποκλειστούν άλλες παθολογικές καταστάσεις (Χρηστίδου, 2016).

Το 1994 θεσπίστηκαν τα κριτήρια El Escorial από την παγκόσμια Ομοσπονδία Νευρολογίας (Silani et al., 2011), τα οποία προέβλεπαν ότι η διάγνωση της ALS απαιτεί την παρουσία:

- Ενδείξεων εκφυλισμού του κατώτερου κινητικού νευρώνα (LMN) με κλινική, ηλεκτροφυσιολογική ή νευροπαθολογική εξέταση
- Ενδείξεων εκφυλισμού του ανώτερου κινητικού νευρώνα (UMN) μετά από κλινική εξέταση
- Προοδευτική εξάπλωση των συμπτωμάτων σε μία ή περισσότερες περιοχές σύμφωνα και με τα ευρήματα της φυσικής εξέτασης των ηλεκτροφυσιολογικών εξετάσεων ή λόγω ιστορικού, σε συνδυασμό με την απουσία:
 - Ηλεκτροφυσιολογικών ενδείξεων που παραπέμπουν σε άλλες ασθένειες εκφυλισμού του LMN και/ή του UMN
 - Νευροαπεικονιστικών ευρημάτων που συνδέονται με άλλες νευροεκφυλιστικές ασθένειες.

Τα αρχικά κριτήρια El Escorial είχαν τέσσερα επίπεδα διαγνωστικής βεβαιότητας, με βάση το σύνολο από τις τέσσερις μοίρες της σπονδυλικής στήλης και αντίστοιχες περιοχές του νωτιαίου μυελού εμπλέκονταν: προμηκικό επίπεδο, αυχενικό, θωρακικό και οσφυϊκό. «Κλινικά σίγουρη ALS» θεωρήθηκε η εκδήλωση συμπτωμάτων άνω και κάτω κινητικού νευρώνα σε τρεις περιοχές του νωτιαίου μυελού, «κλινικά πιθανή ALS» χαρακτηρίστηκε η αντίστοιχη συμπτωματολογία σε δυο περιοχές του νωτιαίου μυελού, «κλινικά δυνατή ALS» σε μία περιοχή άνω ή κάτω κινητικού νευρώνα ή σε δύο περιοχές του άνω κινητικού νευρώνα και «ύποπτη ALS», όταν υπήρχαν ενδείξεις μόνο στο κατώτερο σύστημα του κινητικού νευρώνα. Το 2000 πραγματοποιήθηκε αναθεώρηση των El Escorial κριτηρίων σε μια προσπάθεια να βελτιωθεί η ευαισθησία τους για τη διάγνωση της ALS. Τα αναθεωρημένα κριτήρια El Escorial, απέκλεισαν την κατηγορία «ύποπτη ALS» και πρόσθεσαν μια κατηγορία «πιθανή ALS εργαστηριακά υποστηριζόμενη».

Το 2006 θεσπίστηκαν τα διαγνωστικά κριτήρια Awaji (Carvalho & Swash, 2009), που παρέχουν σε ύποπτα ευρήματα της ηλεκτρομυογραφίας την ίδια βαρύτητα με τα κλινικά συμπτώματα της δυσλειτουργίας του κάτω κινητικού νευρώνα στη διάγνωση της ALS, καθιστώντας έτσι περιττή την κατηγορία «πιθανή ALS εργαστηριακά υποστηριζόμενη». Οι μόνες τρεις αποδεκτές κατηγορίες με βάση τα κριτήρια Awaji θεωρούνται η «βέβαιη ALS», η «πιθανή ALS» και η «δυνατή ALS» (Al-Chalabi et al., 2016).

Τα αναθεωρημένα κριτήρια El Escorial θεωρούνται πιο συγκεκριμένα για την ALS, γεγονός που σημαίνει ότι κάποιος που πληροί τα κριτήρια είναι πολύ πιθανό να έχει ALS. Ωστόσο, δεν παρουσιάζουν ιδιαίτερη ευαισθησία στην ανίχνευση των συμπτωμάτων, με αποτέλεσμα παρόλο που κάποιος δεν ανταποκρίνεται στα κριτήρια, μπορεί να έχει ALS, ειδικά στα πρώτα στάδια. Τα κριτήρια Awaji παρουσιάζουν μεγαλύτερη ευαισθησία από τα αναθεωρημένα κριτήρια El Escorial, ειδικά για την ALS με βολβοειδή έναρξη (Al-Chalabi et al., 2016). Τα κριτήρια El

Escorial σχεδιάστηκαν για να κατηγοριοποιήσουν ομάδες ασθενών για κλινικές δοκιμές, αλλά δεν είναι τόσο χρήσιμα στην κλινική πράξη. Η «κλινικά δυνατή ALS» όπως περιγράφεται από τα κριτήρια El Escorial είναι σχεδόν πάντα «κλινικά σίγουρη ALS» (Hardiman et al., 2017).

Πίνακας 3. Διαγνωστικά κριτήρια για την ALS

Διαγνωστικό σχήμα	Διαγνωστική κατηγορία	Διαγνωστικά κριτήρια
Κριτήρια El Escorial (1994)	Κλινικά σίγουρη ALS	Σημεία προσβολής του UMN και (κλινικά ή/και ηλεκτροφυσιολογικά) σημεία προσβολής του LMN σε τρία (3) επίπεδα
	Κλινικά πιθανή ALS	Σημεία προσβολής του UMN και (κλινικά ή/και ηλεκτροφυσιολογικά) σημεία προσβολής του LMN σε δύο (2) επίπεδα
	Κλινικά δυνατή ALS	Σημεία προσβολής του UMN και (κλινικά ή/και ηλεκτροφυσιολογικά) σημεία προσβολής του LMN σε ένα (1) επίπεδο ή σημεία προσβολής του UMN σε δύο (2) επίπεδα
	Ύποπτη ALS	Σημεία προσβολής (κλινικά ή/και ηλεκτροφυσιολογικά) μόνο στο LMN
Αναθεωρημένα El Escorial κριτήρια (2000)	Κλινικά σίγουρη ALS	Σημεία προσβολής του UMN και (κλινικά ή/και ηλεκτροφυσιολογικά) σημεία προσβολής του LMN σε τρία (3) επίπεδα
	Κλινικά πιθανή ALS	Σημεία προσβολής του UMN και (κλινικά ή/και ηλεκτροφυσιολογικά) σημεία προσβολής του LMN σε δύο (2) επίπεδα
	Κλινικά δυνατή ALS	Σημεία προσβολής του UMN και (κλινικά ή/και ηλεκτροφυσιολογικά) σημεία προσβολής του LMN σε ένα (1) επίπεδο ή σημεία προσβολής

		του UMN σε δύο (2) επίπεδα
	Πιθανή ALS εργαστηριακά υποστηριζόμενη	Κλινικά σημεία προσβολής του UMN και του LMN σε ένα (1) επίπεδο, ή του UMN σε τουλάχιστον μία (1) περιοχή και του LMN βάσει ηλεκτρομυογραφικής εξέτασης σε τουλάχιστον δύο (2) επίπεδα
Κριτήρια Awaji (2006)	Βέβαιη ALS	Σημεία προσβολής του UMN και (κλινικά ή/και ηλεκτροφυσιολογικά) σημεία προσβολής του LMN σε τρία (3) επίπεδα
	Πιθανή ALS	Σημεία προσβολής του UMN και (κλινικά ή/και ηλεκτροφυσιολογικά) σημεία προσβολής του LMN σε δύο (2) επίπεδα
	Δυνατή ALS	Σημεία προσβολής του UMN και (κλινικά ή/και ηλεκτροφυσιολογικά) σημεία προσβολής του LMN σε ένα (1) επίπεδο ή σημεία προσβολής του UMN σε δύο (2) επίπεδα

Πηγή: Χρηστίδου, 2016

2.7. Θεραπεία της ALS

Οι ερευνητικές μελέτες αποδεικνύουν ότι η ALS αποτελεί πολυσυστηματική νόσο και όχι αποκλειστικά πάθηση με κινητικές διαταραχές. Ωστόσο, δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα τυπικές θεραπευτικές μέθοδοι που να αναστρέφουν την εξελικτική πορεία της νόσου. Ως εκ τούτου, οι ειδικοί εστιάζουν σε υποστηρικτικές θεραπείες που στοχεύουν στην ανακούφιση των συμπτωμάτων, στην πρόληψη των επιπλοκών και στη διατήρηση της ποιότητας ζωής των ασθενών (NINDS, 2021). Η θεραπεία πρέπει να εφαρμόζει μια ολιστική προσέγγιση, καθώς η ασθένεια μπορεί να είναι πολύ οδυνηρή για το άτομο και την οικογένειά του και είναι σημαντικό να μη δίνεται βαρύτητα μόνο στη φυσική της πτυχή, αλλά και στη συναισθηματική και ψυχοκοινωνική της διάσταση (Bedlack et al., 2015).

Η υποστηρικτική υγειονομική περίθαλψη παρέχεται καλύτερα από διεπιστημονικές ομάδες επαγγελματιών (ιατρών, νοσηλευτών, φυσιοθεραπευτών, λογοθεραπευτών, διατροφολόγων,

ψυχολόγων), οι οποίες μπορούν να σχεδιάσουν ένα εξατομικευμένο πρόγραμμα θεραπείας και να παρέχουν ειδικό εξοπλισμό που στοχεύει στο να διατηρεί τους ασθενείς όσο το δυνατόν πιο κινητικούς, λειτουργικούς και ανεξάρτητους.

Φαρμακευτική προσέγγιση

Τα μοναδικά φάρμακα που έχουν εγκριθεί για τη θεραπεία της ALS περιλαμβάνουν τη ριλουζόλη (riluzole) και την εδαραβόνη (edaravone), δύο σκευάσματα που παρατείνουν το προσδόκιμο ζωής και επιβραδύνουν την εμφάνιση των συμπτωμάτων:

- Το Riluzole (Rilutek) είναι ένα φαρμακευτικό σκευάσμα που πιστεύεται ότι μειώνει τη βλάβη στους κινητικούς νευρώνες, αναστέλλοντας την απελευθέρωση γλουταμινικού οξέος, το οποίο μεταφέρει μηνύματα μεταξύ των νευρικών κυττάρων και των κινητικών νευρώνων. Κλινικές δοκιμές σε άτομα με ALS έδειξαν ότι η ριλουζόλη παρατείνει την επιβίωση κατά μερικούς μήνες, ιδιαίτερα στην βολβική μορφή της νόσου (Fang et al., 2018).
- Το Edaravone (Radicava) αποτελεί ένα νευροπροστατευτικό παράγοντα που η θεραπευτική του δράση μπορεί να οφείλεται στις γνωστές αντιοξειδωτικές ιδιότητες της εδαραβόνης. Το οξειδωτικό στρες συμβάλλει στη διαδικασία απόπτωσης των νευρώνων σε ασθενείς με ALS (Cruz, 2018).

Οι θεράποντες ιατροί μπορούν επίσης να συνταγογραφήσουν φαρμακευτική αγωγή για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της ALS, όπως μυϊκές κράμπες, δυσκαμψία, σιελόρροια καθώς και το ψευδοβολβικό σύνδρομο. Φάρμακα είναι επίσης διαθέσιμα για να βοηθήσουν άτομα με πόνο, κατάθλιψη και διαταραχές ύπνου (NINDS, 2021).

Φυσικοθεραπεία - Εργοθεραπεία

Η διακύμανση της κλινικής εικόνας των ασθενών με ALS, η αυξημένη μεταβλητότητα στην πρόγνωση και η τυπικά ταχεία, προοδευτική και επιδεινούμενη φύση της νόσου απαιτεί να εκπονείται από το εξειδικευμένο προσωπικό το καταλληλότερο σχέδιο παρέμβασης για τη διαχείριση της νόσου.

Η άσκηση πρέπει να επικεντρώνεται στη βελτίωση της στάσης του σώματος, στην πρόληψη της ακινησίας των αρθρώσεων και στην επιβράδυνση της προοδευτικής μυϊκής αποδυνάμωσης και ατροφίας. Η φυσικοθεραπεία και ο ειδικός εξοπλισμός μπορούν να ενισχύσουν την ανεξαρτησία και την αίσθηση ασφάλειας ενός ασθενούς σε όλη τη διάρκεια της εξέλιξης της νόσου. Η ήπια, χαμηλής έντασης αερόβια άσκηση, όπως το περπάτημα, η κολύμβηση και η στατική ποδηλασία μπορούν να ενδυναμώσουν τους μη προσβεβλημένους μυς, να αυξήσουν το εύρος της κίνησης, να βελτιώσουν την καρδιαγγειακή υγεία και να βοηθήσουν τους ασθενείς να καταπολεμήσουν

την κόπωση και την κατάθλιψη. Παράλληλα, οι ασκήσεις διατάσεων μπορούν να συμβάλλουν στην πρόληψη της επώδυνης σπαστικότητας των μυών και στη βελτίωση της κυκλοφορίας (Bello-Haas, 2018). Οι εργοθεραπευτές μπορούν να προτείνουν συσκευές όπως ράμπες, τιράντες, περιπατητές και αναπηρικά καροτσάκια που βοηθούν τους ασθενείς να εξοικονομούν ενέργεια και να παραμείνουν λειτουργικοί κινητικά (De-Bernardi-Ojuel et al., 2021).

Λογοθεραπεία

Τα άτομα με ALS που αντιμετωπίζουν διαταραχές στην ομιλία ενδέχεται να ωφεληθούν από τη συνεργασία με έναν λογοθεραπευτή, ο οποίος μπορεί να διδάξει προσαρμοστικές στρατηγικές για τη βελτίωση στη διαχείριση της άρθρωσης και της εκφοράς του λόγου. Καθώς η ALS εξελίσσεται, οι λογοθεραπευτές μπορούν να βοηθήσουν τους ανθρώπους να διατηρήσουν την ικανότητα επικοινωνίας (Körner et al., 2013).

Συσκευές, όπως οι συνθέτες ομιλίας που συνδέονται με υπολογιστή και αφορούν την τεχνητή παραγωγή ανθρώπινης ομιλίας, χρησιμοποιούν αισθητήρες για ανίχνευση της θέσης και της κίνησης του βλέμματος. Με τον τρόπο αυτό, μπορούν να βοηθήσουν τους ασθενείς να αναπτύξουν τρόπους, για να απαντούν σε ερωτήσεις με τα μάτια τους ή με άλλα μη λεκτικά μέσα. Μερικοί ασθενείς με ALS δύνανται να επιλέξουν να χρησιμοποιήσουν συσκευές που καταγράφουν και αποθηκεύουν τη φωνή τους για μελλοντική χρήση σε περίπτωση που χάσουν την ικανότητά τους να μιλούν (Leite Neto et al., 2021).

Η διεπαφή εγκεφάλου-υπολογιστή (BCI) είναι ένα σύστημα που επιτρέπει σε ασθενείς με ALS να επικοινωνούν ή να ελέγχουν τον βοηθητικό εξοπλισμό τους, όπως αναπηρικό καροτσάκι, χρησιμοποιώντας μόνο εγκεφαλική δραστηριότητα. Η έρευνα σε αυτό το επίπεδο εξελίσσεται σε μια προσπάθεια να κατασκευασθούν ακόμα πιο αποτελεσματικά τεχνολογικά συστήματα για άτομα με σοβαρή παράλυση ή/και οπτικές δυσλειτουργίες (McCane et al., 2014).

Διατροφική υποστήριξη

Η σωστή διατροφή και ενυδάτωση είναι ζωτικής σημασίας για τους ασθενείς με ALS τόσο για τη διατήρηση του βάρους όσο και για την παράταση και τη διατήρηση της ποιότητας ζωής. Οι διατροφολόγοι μπορούν να υποδείξουν στους ασθενείς και τους φροντιστές τους τη διαδικασία για να προγραμματίζουν και να προετοιμάζουν μικρά γεύματα κατά τη διάρκεια της ημέρας με θρεπτική αξία. (Nieves et al., 2016).

Υποστηρίξη αναπνοής

Καθώς οι μύες που είναι υπεύθυνοι για την αναπνοή αρχίζουν να εξασθενούν, οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν δύσπνοια κατά τη διάρκεια σωματικής δραστηριότητας και δυσκολία στην αναπνοή τη νύχτα ή όταν είναι ξαπλωμένοι. Ο μη επεμβατικός αερισμός (NIV) αναφέρεται

στην υποστήριξη της αναπνοής και συνήθως παρέχεται μέσω μιας μάσκας πάνω από τη μύτη και/ή το στόμα. Αρχικά, η μη επεμβατική υποστήριξη μπορεί να είναι απαραίτητη μόνο τη νύχτα, αλλά μπορεί τελικά να χρειαστεί να χρησιμοποιείται συνεχώς (Dorst & Ludolph, 2019). Η εξασθένηση των αναπνευστικών μυών μπορεί να δυσκολέψει τους ασθενείς ακόμα και στην προσπάθεια να βήξουν. Υπάρχουν διάφορες τεχνικές που βοηθούν τους ανθρώπους να εντείνουν το βήχα, συμπεριλαμβανομένων κάποιων μηχανικών βοηθητικών συσκευών. Καθώς η νόσος εξελίσσεται, τα άτομα μπορεί να χρειαστούν επεμβατικό μηχανικό αερισμό, οπότε τοποθετείται αναπνευστήρας είτε από το στόμα είτε με τραχειοστομία (Aboussouan & Mireles-Cabodevila, 2013).

Ψυχολογική υποστήριξη

Σε όλα τα στάδια της ασθένειας είναι σημαντική η στήριξη του ασθενούς καθώς και των οικείων προσώπων από ψυχολόγο. Τα διάφορα κοινωνικά, εργασιακά, και οικονομικά προβλήματα που προκύπτουν με μια τέτοια ασθένεια μπορούν να αντιμετωπισθούν με τη καθοδήγηση ενός κοινωνικού λειτουργού (Matuz et al., 2015).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΓΝΩΣΤΙΚΑ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΑ ΚΑΙ ALS: ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

3.1. Γνωστικές διαταραχές σε ασθενείς με πλάγια μυατροφική σκλήρυνση

Από τα τέλη του 19^{ου} αιώνα έχουν αναφερθεί γνωστικές, συμπεριφορικές και ψυχοσυναισθηματικές δυσλειτουργίες στα άτομα που πάσχουν από ALS, παρόλο που παλαιότερα αμφισβητούνταν η επιρροή της διαταραχής στη νοητική λειτουργία των ασθενών. Πρόσφατες νευροψυχολογικές, νευροαπεικονιστικές και νευροπαθολογικές μελέτες επισημαίνουν ότι οι πάσχοντες εμφανίζουν ένα ευρύ φάσμα γνωστικών διαταραχών. Υπολογίζεται ότι 3%-10% των ασθενών με ALS πληρούν κριτήρια διάγνωσης άνοιας ή αφασίας, ενώ η πλειονότητα των νοσούντων εκδηλώνει ήπια γνωστικά ελλείμματα που σχετίζονται κυρίως με τις εκτελεστικές λειτουργίες, τη μνήμη, τη γλώσσα και την κοινωνική συμπεριφορά (Τσερμεντσελή, 2010).

Ο συσχετισμός της ALS με την άνοια έχει απασχολήσει πολλούς μελετητές. Η μετωποκροταφική άνοια/εκφύλιση (Frontotemporal Dementia/Degeneration, FTD) είναι ένας από τους πιο συνηθισμένους τύπους άνοιας σε άτομα κάτω των 65 ετών. Η επίπτωση της FTD αφορά περίπου 4,0 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού ετησίως, με το 40% των περιπτώσεων να είναι κληρονομικές. Όπως συμβαίνει τόσο με την ALS όσο και με άλλες νευρολογικές διαταραχές, για την FTD δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία (Tsai & Boxer, 2014).

Είναι πλέον αποδεκτό ότι η ALS και η FTD αποτελούν δύο ασθένειες που συχνά συνυπάρχουν. Μία από τις πρώτες υπόνοιες αυτής της συννοσηρότητας προήλθε από την κλινική παρατήρηση ότι και οι δύο διαταραχές μπορεί να είναι παρούσες στην ίδια οικογένεια ή ακόμα και στο ίδιο άτομο. Οι επιστημονικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν την τελευταία δεκαετία εκτιμούν ότι έως και το 50% των ασθενών με ALS αναπτύσσουν γνωστική εξασθένηση που σχετίζεται με FTD. Ομοίως, έως και το 30% των ασθενών με FTD αναπτύσσουν κινητική δυσλειτουργία (Burrell et al., 2011).

Η πρώτη επισήμανση για το συσχετισμό μεταξύ της ALS και της άνοιας χρονολογείται το 1932 και από τότε η άποψη ενισχύθηκε από μία σταθερή ροή αναφοράς σχετικών περιστατικών. Στα τέλη του 20ου αιώνα, η σύνδεση μεταξύ των δύο ασθενειών είχε εδραιωθεί σταθερά, αν και με δυσκολίες πολλές φορές, κατά τη διαφορική διάγνωση των δύο παθήσεων (Bak, 2010).

Όσον αφορά την κλινική εικόνα, η σοβαρή γνωστική διαταραχή στην ALS συνοδεύεται συνήθως από διαταραχές της προσωπικότητας, ευερεθιστότητα, ιδεοληψίες, αδύναμη κρίση και δυσκολία ανταπόκρισης σε εκτελεστικές λειτουργίες. Αντίστοιχες διαταραχές που σχετίζονται με συμπεριφορικές αλλαγές, εχθρική διάθεση και χαμηλό γνωστικό επίπεδο παρατηρούνται και

στη μετωποκροταφική άνοια. Αντίθετα, στη νόσο Alzheimer ή στη νόσο Creutzfeldt-Jakob εκδηλώνονται τελείως διαφορετικές νευροπαθολογικές διαταραχές, γεγονός που έχει οδηγήσει τους μελετητές να υποθέσουν ότι τα γνωστικά ελλείμματα στην ALS με άνοια συσχετίζονται με δυσλειτουργία του μετωπιαίου φλοιού (Meier et al., 2010).

3.1.1. Νόηση και ALS

Παράγοντες που θεωρείται ότι αυξάνουν τον κίνδυνο γνωστικής εξασθένησης περιλαμβάνουν το γυναικείο φύλο, τη μεγαλύτερη ηλικία κατά την έναρξη της νόσου και το χαμηλό μορφωτικό επίπεδο. Η παρουσία μιας μετάλλαξης του γονιδίου *C9orf72* σχετίζεται με πιο σοβαρά γνωστικά ελλείμματα, ακόμη και σε ασθενείς χωρίς άνοια (Benbrika et al., 2019). Η παρουσία καταθλιπτικών συμπτωμάτων φαίνεται επίσης να επιδεινώνει το εκτελεστικό έλλειμμα στους ασθενείς, με αρνητική συσχέτιση μεταξύ των βαθμολογιών στις κλίμακες κατάθλιψης και εκείνων στις γνωστικές δοκιμασίες. Τα εν λόγω ευρήματα ήταν αναμενόμενα, δεδομένου του γνωστού αρνητικού αντίκτυπου που έχει η κατάθλιψη στις γνωστικές λειτουργίες, όσον αφορά την προσοχή και τη μνήμη (Carelli et al., 2018).

Η γνωστική εξασθένηση εμφανίζεται στο 30-50% των ασθενών με ALS, ανάλογα με τα νευροψυχολογικά εργαλεία που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση των γνωστικών λειτουργιών. Το επίπεδο γνωστικού ελλείμματος περιλαμβάνει έκπτωση των εκτελεστικών λειτουργιών, της λεκτικής ευχέρειας, της γλώσσας, της κοινωνικής γνώσης και της λεκτικής μνήμης (Beeldman et al., 2016).

Η εκτελεστική λειτουργικότητα αφορά τους μηχανισμούς που ελέγχουν τις γνωστικές λειτουργίες του ατόμου. Καθορίζει τη στάση και τις αντιδράσεις απέναντι στα ερεθίσματα του εξωτερικού περιβάλλοντος και διευκολύνει τη διαχείριση των προβλημάτων της καθημερινότητας (Τσερμεντσελή, 2010). Οι εκτελεστικές δυσλειτουργίες επηρεάζουν τη λεκτική ευχέρεια, την συγκέντρωση της προσοχής, την ευελιξία στην εναλλαγή εργασιών, τη μνήμη εργασίας, τη γνωστική ευελιξία και τον νοητικό έλεγχο, καθώς και τους κανόνες συλλογισμού και συντονισμού. Σε μια μελέτη των Palmieri et al. (2015) διαπιστώθηκε ότι οι γυναίκες ασθενείς με ALS είχαν διπλάσιες πιθανότητες από τους άνδρες να εμφανίσουν εκτελεστική δυσλειτουργία, γεγονός που αποτελεί ένα ενδιαφέρον εύρημα, το οποίο δεν έχει εξηγηθεί με σαφήνεια μέχρι σήμερα.

Οι γνωστικές διαταραχές που παρατηρούνται στην ALS περιλαμβάνουν επίσης γλωσσικά ελλείμματα. Σύμφωνα με τους Woolley & Rush (2017), η ομιλία μπορεί να αλλοιωθεί στο 30-40% των ασθενών χωρίς άνοια, ανεξάρτητα αν συνυπάρχει εκτελεστική δυσλειτουργία, δυσarthρία ή αναπνευστική ανεπάρκεια. Οι γλωσσικές διαταραχές μπορεί να περιλαμβάνουν ελλείμματα στη σύνταξη, στην κατονομασία αντικειμένων (ουσιαστικών) και δράσεων

(ρημάτων), σημασιολογικές και λεκτικές παραφασίες και ελλείμματα συντακτικής κατανόησης. Οι Kamminga et al. (2016) διαπίστωσαν ότι η συντακτική κατανόηση ήταν προβληματική στο 25% των ασθενών με ALS χωρίς άνοια. Οι Leslie et al. (2015) παρατήρησαν σημασιολογικά ελλείμματα στο 35% των ασθενών με ALS χωρίς άνοια και οι Hervieu-Bègue et al. (2016) σε ποσοστό έως και 60% τέτοιων ασθενών. Οι Woolley & Rush (2017) υποστήριξαν ότι οι γλωσσικές αλλοιώσεις που παρατηρούνται στην ALS αντικατοπτρίζουν το γεγονός ότι η ALS και η πρωτοπαθής μη ρέουσα αφασία βρίσκονται σε μια συνέχεια παθογένειας.

Η μνήμη μπορεί επίσης να μεταβληθεί σε κάποιο βαθμό στην ALS, αλλά η φύση αυτής της βλάβης απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση. Έχει προταθεί ότι οι διαταραχές μνήμης αποτελούν κυρίως συνέπεια της εκτελεστικής δυσλειτουργίας, ειδικά επειδή τα ελλείμματα μνήμης εμφανίζονται πολύ σπάνια μεμονωμένα στην ALS (Strong et al., 2017). Υπάρχουν, ωστόσο, κάποια στοιχεία υπέρ της εμπλοκής του ιππόκαμπου. Οι Abdulla et al. (2014) διαπίστωσαν μέσω νευρολογικών ελέγχων μειωμένο όγκο ιππόκαμπου σε μια σειρά ασθενών με ALS και οι Machts et al. (2018) έδειξαν ότι αυτή η μείωση επηρεάζει κυρίως το πρόσθιο τμήμα, που αποτελεί μια κρίσιμη δομή για την επεισοδιακή μνήμη. Επιπλέον, οι Raaphorst et al. (2015) επισήμαναν ότι η ικανότητα ανάκλησης πληροφοριών ήταν μειωμένη στο 23% των ασθενών με ALS και αυτές οι επιδόσεις συσχετίστηκαν με τον όγκο της φαιάς ουσίας του ιππόκαμπου. Απαιτούνται, ωστόσο, περαιτέρω μελέτες για να προσδιοριστεί η πραγματική κατάσταση της μνήμης στην ALS.

Η αξιολόγηση των γνωστικών ελλειμμάτων στους ασθενείς με ALS επηρεάζεται από συγκεκριμένους εξωτερικούς παράγοντες. Συγκεκριμένα, οι διαταραχές της άρθρωσης, της κίνησης, της αναπνοής που εκδηλώνονται σε ασθενείς με ALS λειτουργούν μερικές φορές ανασταλτικά για την έγκαιρη διάγνωση των γνωστικών ελλειμμάτων. Επίσης, τα προμηκικά συμπτώματα συχνά δεν διευκολύνουν τον εντοπισμό των αλλαγών στη διάθεση, την προσωπικότητα και τις νοητικές λειτουργίες στους νοσούντες με ALS. Για το λόγο αυτό απαιτούνται περαιτέρω μελέτες διερεύνησης των γνωστικών ελλειμμάτων που παρατηρούνται στην εν λόγω πάθηση (Τσερμεντσελή, 2010).

Ανασταλτικό παράγοντα στην αξιολόγηση των νοητικών λειτουργιών των πασχόντων αποτελούν και οι αναπνευστικές δυσκολίες που ενσκήπτουν λόγω της νόσου. Με την εξέλιξη της ασθένειας, το επίπεδο της αναπνευστικής λειτουργίας των ασθενών υποβαθμίζεται, οπότε και αναπτύσσουν χρόνια υποξία, μία κατάσταση που μπορεί να οδηγήσει σε έκπτωση των πνευματικών λειτουργιών λόγω της χαμηλής οξυγόνωσης του εγκεφάλου. Σήμερα, οι σύγχρονες κλινικές δοκιμές περιλαμβάνουν μετρήσεις της αναπνευστικής λειτουργίας, πριν την εκτίμηση της γνωστικής κατάστασης του ασθενούς, προκειμένου να αποκλεισθούν ασθενείς με υποξία (Lechtzin et al., 2018). Σε κάθε περίπτωση, η διερεύνηση των γνωστικών ελλειμμάτων στην

ALS αποτελεί συνάρτηση πολλών παραγόντων, γι' αυτό και οι αντίστοιχες έρευνες είναι περιορισμένες.

3.1.2. Αναγνώριση συναισθημάτων, κοινωνική γνώση και ALS

Μέρος των γνωστικών δεξιοτήτων θεωρείται και η αντιληπτική ικανότητα και διέγερση, όπως και η ευαισθησία σε συναισθηματικά και κοινωνικά ερεθίσματα. Έτσι, μελέτες έχουν δείξει ότι η αντίληψη του συναισθήματος είναι μειωμένη στην ALS, με τους ασθενείς να παρουσιάζουν ελλείμματα στην αναγνώριση συναισθημάτων (προσώπου και φωνής) και στην έκφραση συναισθηματικής έντασης, αλλά και μειωμένη διεγερσιμότητα, όταν παρουσιάζεται συναισθηματικό υλικό (Palmieri et al., 2010; Girardi et al., 2011).

Σύμφωνα με τον Bora (2017), ο οποίος πραγματοποίησε μια μετα-ανάλυση 15 μελετών αναγνώρισης συναισθημάτων σε ασθενείς με ALS, η εν λόγω νόσος σχετίζεται με σημαντικές δυσκολίες στην αναγνώριση των συναισθημάτων του προσώπου, ειδικά των σχετικών με την αποστροφή και την έκπληξη. Η επεξεργασία των ιδίων συναισθημάτων από τους ασθενείς φαίνεται επίσης να αλλοιώνεται (αλεξιθυμία), αν και μέχρι στιγμής έχουν πραγματοποιηθεί πολύ λίγες μελέτες σε αυτόν τον τομέα. Οι Benbrika et al. (2018) αξιολόγησαν μια ομάδα ασθενών με ALS με βάση τις τρεις διαστάσεις της αλεξιθυμίας:

- Δυσκολία Αναγνώρισης Συναισθημάτων
- Δυσκολία Περιγραφής Συναισθημάτων και
- Εξωτερικά Προσανατολισμένη Σκέψη

Οι ασθενείς βρέθηκαν να έχουν υψηλούς δείκτες αλεξιθυμίας, ειδικά στην πρώτη διάσταση, υποδηλώνοντας ότι δυσκολεύονται στο πρώτο στάδιο της επεξεργασίας και αναγνώρισης των δικών τους συναισθημάτων.

Η κοινωνική γνώση, από την άλλη, συνιστά ένα σύνολο γνωστικών διαδικασιών που χρησιμοποιούνται για την κωδικοποίηση, την αποκωδικοποίηση, την αποθήκευση, την ανάκτηση και τη χρήση πληροφοριών σχετικά με άτομα σε κοινωνικές σχέσεις. Έχει πολλές διαστάσεις, όπως η θεωρία του νου (Theory of mind-ToM), η ενσυναίσθηση και η ηθική λογική. Η θεωρία του νου αναφέρεται στην ικανότητα να αντιληφθεί κανείς τις ψυχικές και συναισθηματικές καταστάσεις (δηλαδή, τις πεποιθήσεις, τις προτιμήσεις και τις προθέσεις) του εαυτού του και των άλλων, και συμβάλλει στην κατανόηση της συμπεριφοράς των άλλων ανθρώπων. Μπορεί να χωριστεί σε γνωστική και συναισθηματική, ενώ μελέτες έχουν επιβεβαιώσει έλλειμμα σε αυτή την ικανότητα σε ασθενείς με ALS (Benbrika et al., 2019).

Συγκεκριμένα, οι van der Hulst et al. (2015) διερεύνησαν πιθανή συσχέτιση ανάμεσα στο έλλειμμα ToM που περιγράφεται σε ασθενείς με ALS και το έλλειμμα κοινωνικής γνώσης και συμπεριφορικών εκδηλώσεων ενσυναίσθησης και αυτογνωσίας. Οι συγγραφείς βρήκαν

ελλείμματα τόσο στο γνωστικό όσο και στο συναισθηματικό ToM (συναισθηματικό + γνωστικό έλλειμμα ToM στο 36% των ασθενών, συναισθηματικό έλλειμμα ToM στο 12% και γνωστικό έλλειμμα ToM στο 3%). Οι ασθενείς με έλλειμμα ToM ήταν πιο πιθανό να εμφανίσουν αλλαγές συμπεριφοράς όπως απάθεια, έλλειψη ενσυναίσθησης και χαμηλή αυτογνωσία. Και οι Andrews et al. (2017) αναφέρουν εξασθενημένη ικανότητα σύνθετης αναγνώρισης συναισθημάτων προσώπου και ομιλίας, ενώ οι Woolley & Rush (2017) έδειξαν ότι οι επιδόσεις των ασθενών με ALS μπορεί να είναι χαμηλές σε διαδικασίες περίπλοκης αναγνώρισης συναισθημάτων προσώπου ή συναισθηματικής αναγνώρισης ομιλίας και μπορεί να έχουν δυσκολία να ερμηνεύσουν την κατεύθυνση του βλέμματος των άλλων.

3.1.3. Αλλαγές συμπεριφοράς και ALS

Οι αλλαγές συμπεριφοράς αναγνωρίζονται όλο και περισσότερο ως κοινό χαρακτηριστικό στην ALS και μπορεί να είναι παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται στην FTD. Εμφανίζονται στο 24–69% των ασθενών με ALS, ενώ σε ορισμένους ασθενείς, μπορεί να εμφανιστούν ως πρώιμα χαρακτηριστικά, ακόμη και πριν από την ανάπτυξη των κινητικών συμπτωμάτων (Burke et al., 2017).

Η απάθεια φαίνεται να είναι η πιο κοινή αλλαγή συμπεριφοράς (Lillo et al., 2011). Ο πιο συχνός υπότυπος απάθειας στην ALS είναι η έλλειψη κινήτρων για αυτοδημιουργία σκέψεων (Radakovic et al., 2017). Οι ασθενείς σε προχωρημένο στάδιο μπορεί να εμφανίσουν επιθετικότητα και εμμονή (Marconi et al., 2012). Επίσης, άλλα συμπτώματα που έχουν αναφερθεί περιλαμβάνουν παρορμητικότητα, έλλειψη πρόβλεψης και προγραμματισμού, διάσπαση προσοχής, παραμέληση της προσωπικής υγιεινής, ευερεθιστότητα, αυξημένη εγωκεντρικότητα και μειωμένη ανησυχία για τα συναισθήματα και τις ανάγκες των άλλων, νέες ασυνήθιστες συνήθειες, άμβλυση των πρωταρχικών συναισθημάτων ευτυχίας, θλίψη, φόβος και θυμός (Burke et al., 2017). Τέλος, έχουν παρατηρηθεί αλλαγές όπως έλλειψη αυθορμητισμού, αποδιοργάνωση και ψυχική ακαμψία (Consonni et al., 2013).

Οι αλλαγές συμπεριφοράς μπορούν να συμβούν είτε μόνες τους είτε με την παρουσία γνωστικού ελλείμματος. Όταν υπάρχει γνωστική εξασθένηση, τα συμπτώματα στην αλλαγή συμπεριφοράς φαίνεται να είναι εντονότερα (Consonni et al., 2013). Έχει βρεθεί ότι η απάθεια σχετίζεται με τη λεκτική ευχέρεια, οδηγώντας ορισμένους ερευνητές να προτείνουν ότι η απάθεια στην ALS συνδέεται με τον έσω προμετωπιαίο φλοιό (Radakovic et al., 2017).

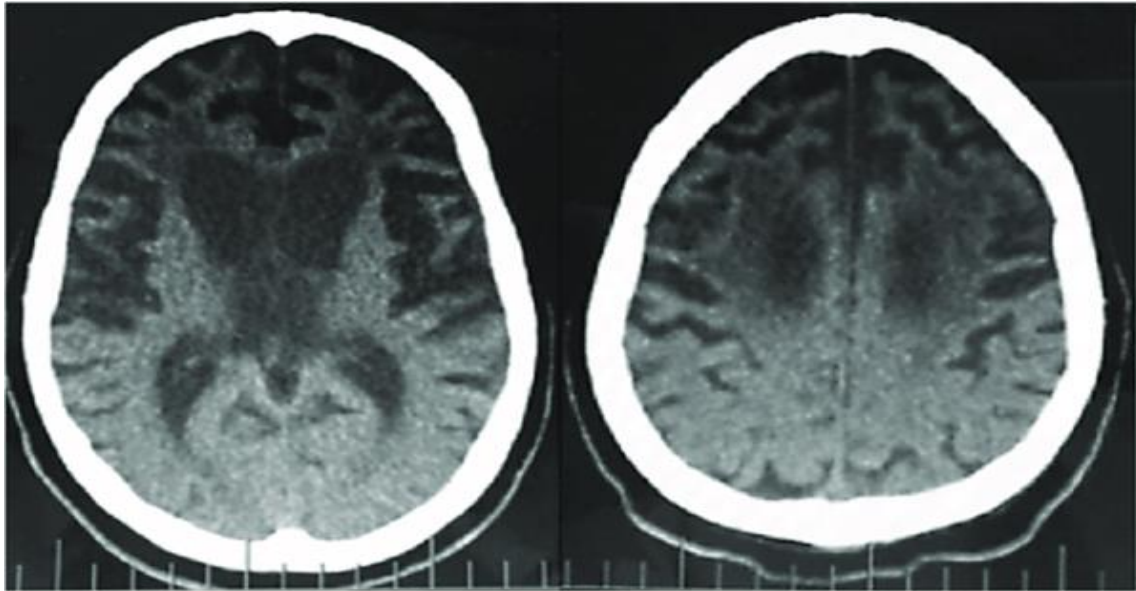
3.2. Επιπτώσεις των γνωστικών διαταραχών στην ALS

Η γνωστική εξασθένηση στην ALS σχετίζεται με ταχύτερη εξέλιξη της νόσου και χειρότερη πρόγνωση, καθώς και με μειωμένη επιβίωση (Hu et al., 2013). Οι Stojkovic et al. (2016) διαπίστωσαν ότι ο κίνδυνος θανάτου τριπλασιάστηκε από την παρουσία εκτελεστικής δυσλειτουργίας στην ALS, κυρίως λόγω αδυναμίας των ασθενών να ακολουθήσουν τις εκάστοτε οδηγίες των θεραπευτικών παρεμβάσεων. Η ποιότητα ζωής σε ασθενείς έχει βρεθεί ότι χειροτερεύει περαιτέρω στην περίπτωση της γνωστικής εξασθένησης (Hu et al., 2013). Αυτό συμβαίνει διότι με την έκπτωση των νοητικών λειτουργιών οι νοσούντες δεν δύνανται να αυτοεξυπηρετηθούν, να λάβουν αποφάσεις σε θέματα που τους αφορούν, ενώ ακόμα και οι θεραπευτικές παρεμβάσεις για τις κινητικές δυσλειτουργίες της νόσου απαιτούν ενεργό συμμετοχή από τους ασθενείς, που συχνά αδυνατούν να επιτύχουν (Τσερμεντσελή, 2010).

Οι φροντιστές (οικογένεια και ιατρονοσηλευτικό προσωπικό) διαδραματίζουν πρωταρχικό ρόλο στην φροντίδα των ασθενών. Έχει παρατηρηθεί ότι το άγχος των φροντιστών επιδεινώνεται κυρίως από τη γνωστική και συμπεριφορική έκπτωση των ασθενών, και όχι τόσο από τις κινητικές διαταραχές (Burke et al., 2017). Αυτό αναδεικνύει τη σημασία του προσυμπτωματικού ελέγχου ασθενών με ALS για γνωστική δυσλειτουργία, προκειμένου να προβλεφθεί η εξέλιξη της νόσου και να παρέχεται πιο επαρκής φροντίδα. Στην έρευνα των Wicks & Frost (2008) διαπιστώθηκε ότι ενώ οι ασθενείς και οι οικογένειες τους ήταν ενήμεροι για τα κινητικά συμπτώματα που συνοδεύουν την εξέλιξη της νόσου, δεν είχαν επαρκή γνώση για τις νοητικές και συμπεριφορικές παραμέτρους της πάθησής τους. Προφανώς, τόσο το οικογενειακό περιβάλλον όσο και οι επαγγελματίες ιατρικής φροντίδας τείνουν να υποτιμούν τις γνωστικές διαταραχές των ασθενών με πιθανές σοβαρές επιπτώσεις στην ποιότητα της ζωής τους.

3.3. Σύγχρονες διαγνωστικές μέθοδοι των γνωστικών ελλειμμάτων

Σε ασθενείς με ALS κρίνεται απαραίτητη η έγκαιρη και έγκυρη διάγνωση των διαταραχών στις δομές και τις λειτουργίες του κεντρικού νευρικού συστήματος πριν την οποιαδήποτε θεραπευτική προσέγγιση. Οι σύγχρονες νευροαπεικονιστικές και βιοχημικές εξετάσεις είναι ενδεικτικές, καθώς τα ευρήματά τους παραπέμπουν, μεταξύ άλλων, σε νοητική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με ALS και γνωστική εξασθένηση, οι απεικονιστικές μελέτες δείχνουν μετωπιαία ατροφία και υπομεταβολισμό στις μετωποκροταφικές περιοχές και στην πρόσθια έλικα (Rippon et al., 2006), ενώ οι βιοχημικές εξετάσεις ανιχνεύουν την πρωτεΐνη TDP-43 στον ιππόκαμπο, στο νεοφλοιό και στη σπονδυλική στήλη (Τσερμεντσελή, 2010).



Πηγή: Henderson et al., 2019

Εικόνα 3: Ατροφία των περιοχών του μετωπιαίου λοβού σε ασθενή με ALS

3.3.1. Μη επεμβατικές μέθοδοι διάγνωσης

Οι μη επεμβατικές τεχνικές λειτουργικής απεικόνισης που μπορούν να χαρτογραφήσουν αποτελεσματικά τις λειτουργίες του εγκεφάλου εξελίσσονται διαρκώς αποτελώντας χρήσιμα εργαλεία της νευροεπιστήμης.

Ηλεκτροεγκεφαλογραφία

Η ηλεκτροεγκεφαλογραφία αποτελεί μία τεχνική για την άμεση μέτρηση της ηλεκτρικής δραστηριότητας των νευρώνων του φλοιού στην επιφάνεια της κεφαλής και την καταγραφή των μοτίβων των εγκεφαλικών κυμάτων. Πραγματοποιείται με ηλεκτρόδια που τοποθετούνται στην επιφάνεια του κρανίου, είναι ανώδυνη και ακίνδυνη εξέταση και χρησιμοποιείται για την διερεύνηση και ταξινόμηση κλινικών καταστάσεων που σχετίζονται με παθολογίες της εγκεφαλικής λειτουργίας (επιληψία, όγκοι του εγκεφάλου, εγκεφαλικά τραύματα, διαταραχές της εγκεφαλικής κυκλοφορίας και του μεταβολισμού, νευροεκφυλιστικές παθήσεις), για τη διαφορική διάγνωση και για να αποσαφηνιστεί η φύση των κλινικών συμπτωμάτων (Maruyama et al., 2021).

Μαγνητοεγκεφαλογραφία

Αντίστοιχα, η μαγνητοεγκεφαλογραφία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την καλύτερη αξιολόγηση των αλλοιώσεων στις ανατομικές δομές του εγκεφάλου. Πρόκειται για μία μη επεμβατική μέθοδο μέτρησης της νευρωνικής δραστηριότητας του εγκεφάλου μέσω της ανίχνευσης, της ανάλυσης και της ερμηνείας των μαγνητικών πεδίων που συνοδεύουν την δραστηριότητα αυτή

(Dukic et al., 2019). Τα ευρήματα στους ασθενείς με γνωστική εξασθένηση λόγω της συγκεκριμένης πάθησης αναδεικνύουν απώλεια φαιάς ουσίας στον προκινητικό φλοιό καθώς και στην αριστερή κάτω, μέση και άνω μετωπιαία έλικα, στις αμφίπλευρες άνω κροταφικές έλικες και στους κροταφικούς λοβούς (Τσερμεντσή, 2010).

Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) - Υπολογιστική τομογραφία εκπομπής απλού φωτονίου (SPECT)

Τις τελευταίες δεκαετίες έχουν καθιερωθεί νέες μέθοδοι για τη μέτρηση του μεταβολισμού του εγκεφάλου, όπως η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) και η υπολογιστική τομογραφία εκπομπής απλού φωτονίου (SPECT). Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίου (PET) είναι μια απεικονιστική τεχνική της πυρηνικής ιατρικής, η οποία παρέχει ανατομικές και λειτουργικές πληροφορίες, με στόχο τη διάγνωση παθολογικών καταστάσεων. Η χρησιμότητα της τεχνικής δεν περιορίζεται μόνο στην αναγνώριση παθολογικών εστιών, αλλά συμβάλλει επιπλέον στο σχεδιασμό της θεραπείας. Στην περίπτωση των νευροεκφυλιστικών νόσων, η τεχνική αυτή συμβάλλει στην πρόωμη διάγνωση, τη διαφορική διάγνωση, την παρακολούθηση και πρόγνωση των παθήσεων, καθώς με τη λειτουργική απεικόνιση του εγκεφάλου δίνεται δυνατότητα εντοπισμού υπομεταβολικών περιοχών (Chew & Atassi, 2019). Η υπολογιστική τομογραφία εκπομπής απλού φωτονίου (SPECT) είναι μια τεχνική της πυρηνικής ιατρικής για τομογραφική απεικόνιση, που χρησιμοποιεί ακτίνες γάμμα. Αντίθετα από τη συμβατική επίπεδη απεικόνιση, η τομογραφική λήψη προσφέρει πολλαπλές εικόνες από διάφορες γωνίες του ασθενούς μέσω συνεχούς περιστροφής των ανιχνευτών γύρω του. Η ευαισθησία της τεχνικής είναι υψηλότερη και βελτιώνει την εγκυρότητα της εξέτασης (Cistaro et al., 2014).

Λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (fMRI)

Ακόμα πιο σύγχρονη μέθοδος θεωρείται η Λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (fMRI) που χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση των λειτουργικών αλλαγών στον εγκέφαλο. Η τεχνική αυτή μετρά τις μικρές αλλαγές στη ροή του αίματος που συμβαίνουν κατά την εγκεφαλική δραστηριότητα. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να εξετάσει τη λειτουργική ανατομία του εγκεφάλου, να βοηθήσει στην χαρτογράφηση του, να αξιολογήσει τις επιπτώσεις νευροεκφυλιστικών νόσων ή να καθορίσει τη θεραπεία για την εκάστοτε πάθηση. Η fMRI μπορεί να ανιχνεύσει ανωμαλίες στον εγκέφαλο που δεν εντοπίζονται με άλλες τεχνικές απεικόνισης (Jelsoe-Swain et al., 2015). Η λειτουργική νευροαπεικόνιση επιβεβαιώνει τα κλινικά ευρήματα της μετωπιαίας προσβολής του φλοιού όχι μόνο σε ασθενείς με σύμπλεγμα ALS/άνοιας αλλά και σε ασθενείς με ALS και υποκλινική γνωστική εξασθένηση. Περαιτέρω διαχρονικές μελέτες fMRI διαφορετικών γνωστικών λειτουργιών στην ALS δύνανται να

βελτιώσουν την επιστημονική γνώση για τα υποκλινικά γνωστικά ελλείμματα της νόσου (Lule et al., 2010).

Μια νέα προσέγγιση για την αξιολόγηση της λειτουργίας του φλοιού σε ασθενείς με εγκεφαλική δυσλειτουργία είναι η μαγνητική τομογραφία σε κατάσταση ηρεμίας (RS), η οποία διερευνά τις νευρολειτουργικές αλλοιώσεις που σχετίζονται με την εκάστοτε νόσο (Mohammadi et al., 2009). Είναι μια μέθοδος λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας (fMRI) που χρησιμοποιείται στη χαρτογράφηση του εγκεφάλου για την αξιολόγηση των περιφερειακών αλληλεπιδράσεων που συμβαίνουν σε κατάσταση ηρεμίας, όταν δεν εκτελείται μια ρητή εργασία. Η διαδικασία είναι παρόμοια με τη μαγνητική τομογραφία, αλλά χρησιμοποιεί ως βασικό μέτρο την αλλαγή στη ροή του αίματος. Με τη βοήθεια της τεχνικής αυτής η γνώση για την παθοφυσιολογία και την πλαστικότητα του ανθρώπινου εγκεφάλου έχει αυξηθεί σημαντικά. Στις περιπτώσεις των ασθενών με ALS, η λειτουργική απεικόνιση έχει συμβάλει ουσιαστικά στην κατανόηση των λειτουργικών αλλαγών στα κινητικά, αλλά και στα εξωκινητικά συστήματα κατά τη διάρκεια της προοδευτικής εκφύλισης των νευρώνων (Lule, 2010).

Διακρανιακή Μαγνητική Διέγερση (TMS)

Τα τελευταία τριάντα χρόνια έχει ξεκινήσει να εφαρμόζεται μία νέα μέθοδος, η Διακρανιακή Μαγνητική Διέγερση (TMS), δημιουργώντας την ελπίδα ότι θα εξελιχθεί, με σκοπό να συμβάλει στη διάγνωση και θεραπεία ψυχικών διαταραχών, καθώς δημιουργεί συναρπαστικές προοπτικές για θεραπευτικές εφαρμογές, ειδικά στον τομέα της ψυχιατρικής και των συνδρόμων χρόνιου πόνου και για τη διαγνωστική διερεύνηση παθήσεων του κεντρικού νευρικού συστήματος. Πραγματοποιούνται πολλές δοκιμές σε διάφορες παθήσεις όπως η γενικευμένη αγχώδης διαταραχή, το ΑΕΕ, η σχιζοφρένεια, η ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, η ινομυαλγία, το μετατραυματικό στρες, οι ημικρανίες, η επιληψία, η νόσος Parkinson και σε διαταραχές μνήμης προκειμένου να εξεταστεί εκτενώς η αποτελεσματικότητά του.

Η διακρανιακή μαγνητική διέγερση (TMS) επιτρέπει τη μη επεμβατική αξιολόγηση της λειτουργικής ακεραιότητας του κινητικού φλοιού και των φλοιονευρωνικών προβολών του. Για τη διάγνωση της ALS, έχει αποδειχτεί ότι η υπερδιέγερση του φλοιού αποτελεί σημαντικό διαγνωστικό δείκτη, καθώς συσχετίζεται με τον νευροεκφυλισμό και την εξέλιξη της και συμβάλει στην αξιόπιστη διαφορική διάγνωση από τις μιμητικές διαταραχές (Geevasinga et al., 2021).

Η TMS συμβάλει στην αξιολόγηση της διεγερσιμότητας του φλοιού, στη βελτίωση της κατανόησης της παθοφυσιολογίας της ALS και στην πιθανή διαγνωστική χρησιμότητα των τεχνικών TMS στην ALS. Η χρήση των τεχνικών μονής, διπλής και τριπλής παλμικής

διακρανιακής μαγνητικής διέγερσης (TMS) μπορεί να βοηθήσει στην έγκαιρη διάγνωση της ALS σε πρώιμο στάδιο.

Πρόκειται για μια μη επεμβατική μορφή εγκεφαλικής διέγερσης, η οποία μέσω της ηλεκτρομαγνητικής επαγωγής, προκαλείται ηλεκτρικό ρεύμα από ένα μεταβαλλόμενο μαγνητικό πεδίο σε μια συγκεκριμένη περιοχή του εγκεφάλου. Μια γεννήτρια ηλεκτρικών παλμών (διεγέρτης) συνδέεται με ένα μαγνητικό πηνίο, το οποίο με τη σειρά του συνδέεται με το τριχωτό της κεφαλής. Ο διεγέρτης παράγει μεταβαλλόμενο ηλεκτρικό ρεύμα μέσα στο πηνίο που προκαλεί μαγνητικό πεδίο. Αυτά τα παλλόμενα μαγνητικά πεδία προκαλούν στη συνέχεια μια δεύτερη επαγωγή ανεστραμμένου ηλεκτρικού φορτίου μέσα στον ίδιο τον εγκέφαλο και με αυτόν τον τρόπο επιφέρουν τα επιθυμητά αποτελέσματα στην θεραπευτική διαδικασία

Η χρήση του TMS είναι ασφαλής, δεν είναι επώδυνη και δεν έχουν παρατηρηθεί σημαντικές παρενέργειες, εκτός της ήπιας κεφαλαλγίας και μιας ευαισθησίας στο σημείο εφαρμογής, συμπτώματα τα οποία είναι αναστρέψιμα. Επίσης, δεν επηρεάζονται οι σωματικές λειτουργίες, η επιθυμία των ασθενών για φαγητό και οι γνωστικές ικανότητες όπως η μνήμη και η προσοχή (van den Bos et al., 2019).

Συμπερασματικά, η χρήση των τεχνικών TMS παρέχει διαγνωστικές και θεραπευτικές δυνατότητες σε ένα ευρύ φάσμα ασθενειών του κεντρικού νευρικού συστήματος στη νευρολογία και την ψυχική υγεία, με την έρευνα ακόμα να εξελίσσεται (Groppa et al., 2012).

3.3.2. Νευροψυχολογικά τεστ

Η αξιολόγηση και η διάγνωση των γνωστικών διαταραχών στους ασθενείς με ALS δυσχεραίνεται από ένα πλήθος εξωτερικών παραγόντων. Η δυσαρθρία, όπως και τα αναπνευστικά και κινητικά προβλήματα των ασθενών παρεμποδίζουν την αντίληψη γνωστικών ελλειμμάτων. Πολλά νευροψυχολογικά τεστ που χρησιμοποιούνται για τον εντοπισμό των διαταραχών αυτών απαιτούν οπτικοκινητικό συντονισμό σε σχετικά περιορισμένα χρονικά περιθώρια. Σε τέτοιες συνθήκες, οι ασθενείς είναι δυνατόν να μην μπορέσουν να ανταποκριθούν εξαιτίας της κινητικής τους ανεπάρκειας. Γι' αυτό και νεότερες εκδοχές αυτών των δοκιμασιών χρησιμοποιούν στατιστικούς ελέγχους ή παραλλαγές στα κριτήρια αξιολόγησης, έτσι ώστε να περιορίσουν τις χρονομετρούμενες αντιδράσεις που εξαρτώνται από την χρήση κινητικών δεξιοτήτων (Τσερμεντσελή, 2010).

Η εκτίμηση της εκτελεστικής ευχέρειας των ασθενών με ALS συνιστά απαραίτητο εργαλείο για την αξιολόγηση της νοητικής κατάστασής τους. Ένα τεστ που χρησιμοποιείται ευρέως και χαρακτηρίζεται από ευαισθησία στον εντοπισμό των γνωστικών διαταραχών είναι αυτό της *λεκτικής ευφράδειας*. Η δοκιμασία αυτή απαιτεί γρήγορες αντιδράσεις σε επίπεδο παραγωγής λέξεων (γραπτών ή προφορικών) που έχουν το ίδιο σημασιολογικό περιεχόμενο ή ξεκινούν από

το ίδιο γράμμα. Η αδυναμία ανταπόκρισης και στα δυο είδη ή σε ένα από τα δυο είδη λεκτικής ευφράδειας αναδεικνύει δυσλειτουργία στον εκτελεστικό μηχανισμό του ασθενή (Perez et al., 2020).

Η διαταραχή της λεκτικής ευφράδειας συναντάται συχνά στους ασθενείς με ALS που παρουσιάζουν γνωστική δυσλειτουργία. Βέβαια, με δεδομένο ότι η γρήγορη αναπαραγωγή λέξεων σχετίζεται με ταχείες προφορικές ή γραπτές αντιδράσεις, η ύπαρξη κινητικών δυσκολιών μπορεί να αλλοιώσει τα αποτελέσματα. Έτσι, έχουν γίνει προσπάθειες να αναπροσαρμοστούν τα παραδοσιακά τεστ για την μέτρηση της λεκτικής ευφράδειας, με στόχο να διευκολύνονται οι ασθενείς που αντιμετωπίζουν έκπτωση στις κινητικές τους δεξιότητες.

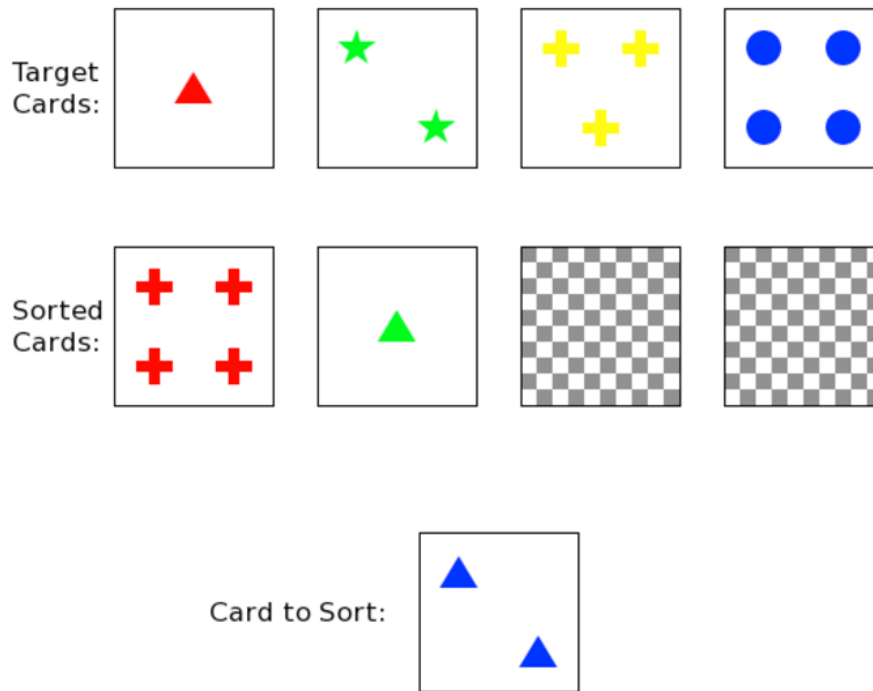
Συγκεκριμένα, οι Abrahams et al. (2000) καθιέρωσαν ως «δείκτη λεκτικής ευφράδειας» (f_i) την αναλογία του χρόνου που χρειάζονταν οι ασθενείς για να σχηματίσουν και να αντιγράψουν συγκεκριμένες λέξεις προς τον συνολικό αριθμό των λέξεων που κατάφεραν να σχηματίσουν:

$$f_i = \frac{\text{χρόνος παραγωγής} + \text{χρόνος αντιγραφής λέξεων}}{\text{αριθμός λέξεων που σχηματίστηκαν}}$$

Η αδυναμία ανταπόκρισης στις δοκιμασίες λεκτικής ευφράδειας, πέρα από τη διαταραχή στις εκτελεστικές λειτουργίες, μπορεί να αποτυπώνει δυσκολίες και στις γλωσσικές δεξιότητες του ασθενή. Οι Abrahams et al. (2000) διενήργησαν σε ασθενείς με ALS τεστ λεκτικής και προφορικής ευφράδειας, όπως και δοκιμασίες λεκτικής μνήμης, ανάκλησης λέξεων και φωνολογικής ενημερότητας. Σε αρκετές περιπτώσεις οι ασθενείς αντιμετώπιζαν δυσκολίες στην αναπαραγωγή των λέξεων, ενώ παρουσίασαν ελλειμματική εργαζόμενη μνήμη, ένα είδος μνήμης που συνδέεται στενά με πλήθος γνωστικών έργων, όπως η ανάγνωση, το λεξιλόγιο, η ανάπτυξη της γλώσσας.

Τεστ Wisconsin (Wisconsin Card Sorting Test – WCST)

Το τεστ Wisconsin (Wisconsin Card Sorting Test – WCST) αποτελεί, επίσης, ένα εύχρηστο και ευαίσθητο εργαλείο, με το οποίο συχνά αναδεικνύονται σοβαρά ελλείμματα σε νευρογνωστικές διεργασίες. Από το 1948, το τεστ χρησιμοποιείται από νευροψυχολόγους και κλινικούς ψυχολόγους σε ασθενείς με επίκτητη εγκεφαλική βλάβη, νευροεκφυλιστική νόσο ή ψυχικές ασθένειες, όπως η σχιζοφρένεια. Αποτελεί ένα από τα πολλά ψυχολογικά τεστ που μπορούν να εφαρμοστούν σε ασθενείς για τη μέτρηση της δυσλειτουργίας του μετωπιαίου λοβού. Κατά την εφαρμογή του, το τεστ Wisconsin επιτρέπει στον ειδικό να καταλήξει σε πιθανά συμπεράσματα για τις ακόλουθες λειτουργίες «μετωπιαίου» λοβού: στρατηγικό σχεδιασμό, οργανωμένη αναζήτηση, χρήση περιβαλλοντικής ανατροφοδότησης, κατεύθυνση της συμπεριφοράς προς την επίτευξη ενός στόχου και τροποποίηση της παρορμητικής απόκρισης. Το WCST βασίζεται σε μια σειρά από γνωστικές λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένης της προσοχής, της μνήμης εργασίας και της οπτικής επεξεργασίας (Lange et al., 2016).



Πηγή: Sood & Cooper (2013)

Εικόνα 4: Το τεστ Wisconsin (Wisconsin Card Sorting Test – WCST)

Τεστ Stroop

Αντίστοιχα, το τεστ Stroop χρησιμοποιείται προκειμένου να διαγνωστεί η λεγόμενη *γλωσσική αποτροπή*, μια ακόμα λειτουργία του εκτελεστικού μηχανισμού, που φαίνεται να παρουσιάζει διαταραχή στους ασθενείς με ALS. Η δοκιμασία αυτή αποκαλύπτει τον τρόπο που ο εγκέφαλος επεξεργάζεται τις πληροφορίες που δέχεται, την ταχύτητα επεξεργασίας, την μέτρηση της ικανότητας και της επιλεκτικής προσοχής ενός ατόμου και αφορά τη νοητική διάκριση των ερεθισμάτων. Η αναστολή της γνωστικής παρέμβασης συμβαίνει όταν η επεξεργασία ενός συγκεκριμένου χαρακτηριστικού ερεθίσματος εμποδίζει την ταυτόχρονη επεξεργασία ενός δεύτερου χαρακτηριστικού ερεθίσματος. Στους ασθενείς με ALS τα φτωχά ευρήματα του τεστ και τα υψηλά ποσοστά λαθών υποδείκνυαν μετωπιαία δυσλειτουργία και αδυναμία συγκέντρωσης και εστίασης (Amato et al., 2013).



Πηγή: Morgan et al. (2016)

Εικόνα 5: Το τεστ Stroop: στον Πίνακα 1 το όνομα των λέξεων και τα χρώματά τους είναι σύμφωνα, ενώ στον Πίνακα 2 τα ονόματα και τα χρώματα είναι ασύμβατα. Η ονομασία του χρώματος της γραμματοσειράς μιας εκτυπωμένης λέξης είναι ευκολότερη, εάν η σημασία της λέξης και το χρώμα της γραμματοσειράς ταυτίζονται.

Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB)

Τόσο οι λειτουργίες της προσοχής όσο και της συγκέντρωσης διαταράσσονται στις περιπτώσεις των ασθενών με ALS. Η αξιολόγηση της προσοχής θεωρείται απαραίτητη, αφού αποτελεί μια γνωστική λειτουργία που συνδέεται με την ενεργοποίηση των μετωπιαίων λοβών. Ένα διαγνωστικό τεστ που χρησιμοποιείται σε τέτοιες περιπτώσεις είναι το Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) που περιλαμβάνει ένα σύνολο από εξαιρετικά ευαίσθητες, ακριβείς και αντικειμενικές δοκιμασίες γνωστικής λειτουργίας που σχετίζονται με νευρωνικά δίκτυα. Το αυτοματοποιημένο εργαλείο του Cambridge Neuropsychological Test Automated (CANTAB) μετρά με ακρίβεια τη γνωστική λειτουργία, προσδιορίζει τα επίπεδα απόδοσης και εγκεφαλικής βλάβης και ποσοτικοποιεί την αποτελεσματικότητα των θεραπειών στον εγκέφαλο. Για τους ασθενείς με ALS τα τεστ CANTAB εντοπίζουν αλλαγές στην νευροψυχολογική απόδοση και ανιχνεύουν διαταραχές στην εργασιακή μνήμη, την προσοχή, τη μάθηση και την εκτελεστική λειτουργία, την οπτική, λεκτική και επεισοδιακή μνήμη, την επεξεργασία πληροφοριών και το χρόνο αντίδρασης, την κοινωνική αναγνώριση και την αναγνώριση συναισθημάτων, τη λήψη αποφάσεων και τον έλεγχο απόκρισης. Οι δοκιμές CANTAB διενεργούνται με χρήση υπολογιστή με οθόνη αφής. Η εφαρμογή της δοκιμής και η ανατροφοδότηση παρέχονται με τυποποιημένο τρόπο (Achi & Rudnicki, 2012).

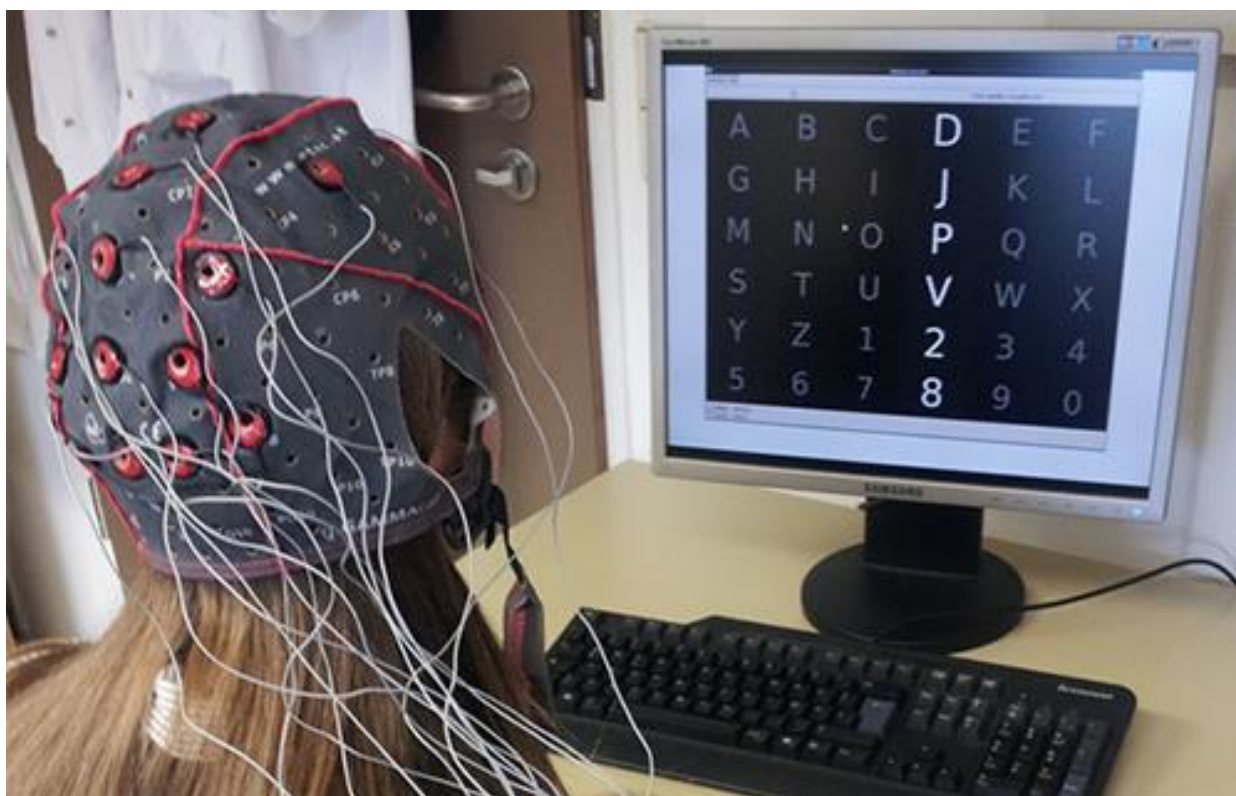


Πηγή: Sharma (2013)

Εικόνα 6: Το τεστ CANTAB

Γνωστικός και Συμπεριφορικός Έλεγχος ALS του Εδιμβούργου (ECAS)

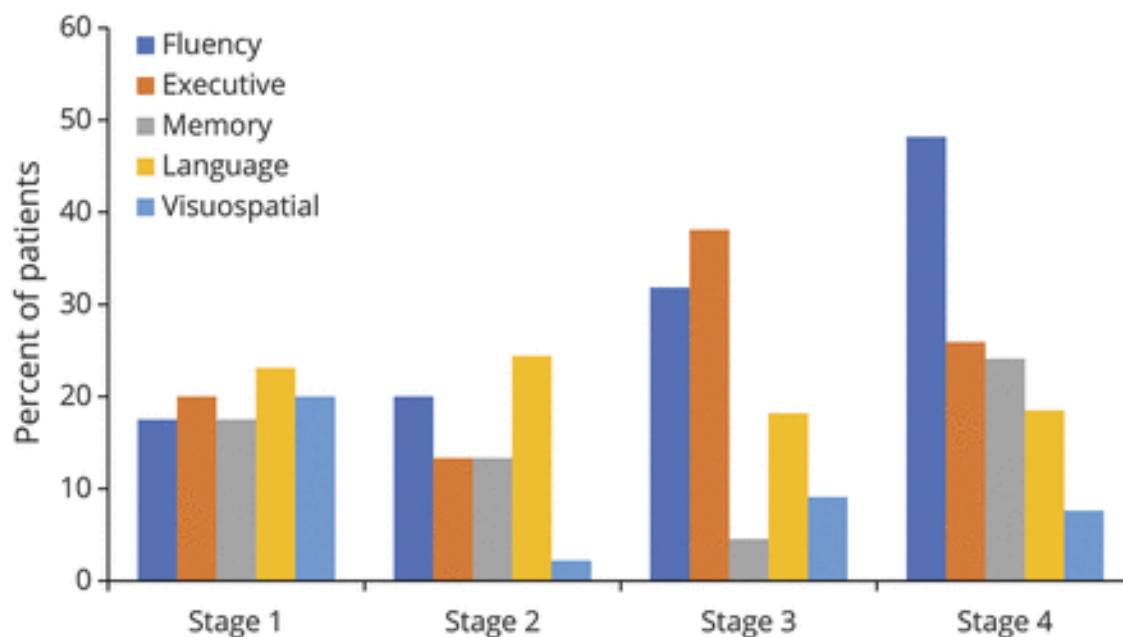
Ένα καθιερωμένο εργαλείο προσυμπτωματικού ελέγχου για την ανίχνευση γνωστικών διαταραχών στην αμυοτροφική πλευρική σκλήρυνση αποτελεί ο Γνωστικός και Συμπεριφορικός Έλεγχος ALS του Εδιμβούργου (ECAS). Έχει μεταφραστεί σε πολλές γλώσσες και η χρήση του επικυρώθηκε σε πολλές χώρες παρουσιάζοντας εντυπωσιακά επίπεδα ευαισθησίας και ακρίβειας. Η σύντομη διάρκεια του τεστ το καθιστά κατάλληλο για χρήση σε ασθενείς που δεν μπορούν να ανταποκριθούν σε χρονοβόρες γνωστικές αξιολογήσεις (Saxon et al., 2020). Το ECAS εντοπίζει γνωστικά και συμπεριφορικά ελλείμματα, προσδιορίζει τον βαθμό των διαταραχών σε ασθενείς με ALS και επιπλέον επιτρέπει στους κλινικούς ιατρούς και τους νευροψυχολόγους να διαφοροποιούν τις ειδικές για το ALS ψυχικές βλάβες από άλλες ασθένειες. Δεδομένου ότι το ECAS μπορεί να πραγματοποιηθεί και προφορικά και σε γραπτή μορφή, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ανεξάρτητα από κινητικές διαταραχές, τουλάχιστον μέχρι ένα ορισμένο βαθμό κινητικών δυσκολιών. Σε πολύ προχωρημένα στάδια της νόσου μπορεί να χρησιμοποιηθεί προσαρμοσμένη έκδοση του ECAS (Lule et al., 2015).



Πηγή: <http://www.ecas.network/en/background.html>

Εικόνα 7: Γνωστικός και Συμπεριφορικός Έλεγχος ALS του Εδιμβούργου

Το ECAS βασίζεται στην αναγνωρισμένη σχέση μεταξύ ALS και μετωποκροταφικής άνοιας (FTD). Οι ασθενείς με ALS εμφανίζουν ελλείμματα στους ίδιους γνωστικούς τομείς που πλήττονται και στην FTD (Strong et al., 2017): ομιλία, λεκτική ευχέρεια, εκτελεστικές λειτουργίες, αλλά και μνήμη και οπτικοχωρικές λειτουργίες. Το ECAS αποτελεί μια αποτελεσματική αξιολόγηση για το ALS που προσδιορίζει την παρουσία, την σοβαρότητα και τον τύπο των γνωστικών/ συμπεριφορικών αλλαγών, παρέχοντας ένα πρώτο βήμα για την σωστή διαχείριση αυτών των συμπτωμάτων. Τα επίπεδα απόδοσης του συγκεκριμένου τεστ δίνουν την δυνατότητα να διακρίνεται η γνωστική εξασθένηση της ALS από αυτή άλλων νευροεκφυλιστικών διαταραχών, προσφέροντας έτσι πιο ασφαλή διαφορική διάγνωση (Kourtesis et al., 2020).



Πηγή: Crockford et al., 2018

Εικόνα 8: Συχνότητες βλάβης για τους γνωστικούς τομείς του Γνωστικού και Συμπεριφορικού Ελέγχου ALS Εδιμβούργου

Γνωσιακή και Συμπεριφορική Αξιολόγηση ALS (ALS – CBS)

Ένα επικυρωμένο ειδικό εργαλείο για τη διάγνωση των γνωστικών διαταραχών στην ALS, διαθέσιμο για προσυμπτωματικό έλεγχο των ασθενών αποτελεί και η Γνωσιακή και Συμπεριφορική Αξιολόγηση ALS (ALS – CBS), που θεωρείται εξαιρετικά ακριβές στον εντοπισμό της μετωποκροταφικής εξασθένησης, βοηθά στην επίσημη διαγνωστική αξιολόγηση και είναι ιδιαίτερα πολύτιμο σε καταστάσεις όπου η λεπτομερής εξέταση δεν είναι άμεσα διαθέσιμη. Το τεστ στοχεύει στην ανίχνευση γνωστικών και συμπεριφορικών αλλαγών που προκαλούνται από βλάβες στον μετωπιαίο λοβό και χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις άνοιας. Αναπτύχθηκε ως αρχικό εργαλείο για τον εντοπισμό της FTD στο κλινικό περιβάλλον. Αυτό το τεστ περιλαμβάνει ένα ερωτηματολόγιο με ερωτήσεις σχετικές με τις αλλαγές των ασθενών στην προσωπικότητα και τη συμπεριφορά. Το ALS-CBS μπορεί να ολοκληρωθεί σε 5 λεπτά και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς ανεξαρτήτως του τύπου της νόσου (Wooley et al., 2010).

Συχνά, χρησιμοποιούνται κι άλλα εργαλεία εντοπισμού γνωστικών διαταραχών, όπως (Βοσκού και συν., 2017):

- **η Κλίμακα Γνωστικής Αξιολόγησης του Μόντρεαλ (MoCa):** πρόκειται για την ανάπτυξη ενός εργαλείου προσυμπτωματικού γνωστικού ελέγχου διάρκειας 10 λεπτών, ώστε να βοηθηθούν οι επαγγελματίες υγείας στην ανίχνευση ήπιας γνωστικής εξασθένησης (MCI), μιας κλινικής κατάστασης που συχνά εξελίσσεται σε άνοια. Το MoCA αξιολογεί πολλούς γνωστικούς τομείς, συμπεριλαμβανομένων της εκτελεστικής λειτουργίας, των οπτικοχωρικών ικανοτήτων, της προσοχής, της μνήμης εργασίας, της γλώσσας και του προσανατολισμού στον χρόνο και τον τόπο. Η συμπερίληψη πολλών γνωστικών τομέων μειώνει την πιθανότητα να παραβλεφθούν βλάβες ή διαταραχές. Το MoCA έχει μεταφραστεί σε 31 διαφορετικές γλώσσες και διαλέκτους
- **η Γνωστική Εξέταση του Addenbrooke (ACE – III):** είναι ένα τεστ ελέγχου που αποτελείται από δοκιμασίες προσοχής, προσανατολισμού, μνήμης, γλώσσας, οπτικής αντίληψης και οπτικοχωρικών δεξιοτήτων. Είναι χρήσιμο στην ανίχνευση της γνωστικής εξασθένησης, ιδιαίτερα στην ανίχνευση της νόσου του Αλτσχάιμερ και της μετωπο- κροταφικής άνοιας. Το ACE-III είναι μια τεχνική ελέγχου που μπορεί να διαφοροποιήσει ασθενείς με και χωρίς γνωστική έκπτωση, είναι ευαίσθητη στα πρώιμα στάδια της άνοιας και είναι διαθέσιμη σε διαφορετικές γλώσσες.
- **η Σύντομη Εξέταση Νοητικής Κατάστασης (MMSE):** είναι μία ευρέως χρησιμοποιούμενη δοκιμασία νοητικών λειτουργιών στη διεθνή επιστημονική βιβλιογραφία. Περιλαμβάνει επτά τομείς νοητικής λειτουργίας με μέγιστη δυνατή βαθμολογία το 30: προσανατολισμό στον χρόνο, προσανατολισμό στον χώρο, επανάληψη τριών λέξεων, προσοχή και υπολογισμοί, ανάκληση τριών λέξεων, χρήση γλώσσας και οπτικοχωρική ικανότητα. Ο κύριος περιορισμός του MMSE έγκειται στο ότι δεν ελέγχεται ειδικά η μετωπιαία ή η εκτελεστική εγκεφαλική λειτουργία, ενώ μεγαλύτερη έμφαση δίνεται στον προσανατολισμό, τη βραχυπρόθεσμη μνήμη και τις γλωσσικές δεξιότητες του εξεταζόμενου ατόμου. Τα εργαλεία αυτά είναι ευρέως επικυρωμένα για χρήση σε νευρολογικές καταστάσεις. Ωστόσο, δεν έχουν σχεδιαστεί ειδικά για την αξιολόγηση του γνωστικού προφίλ των ατόμων με ALS. Σε κάποιες περιπτώσεις, τα κριτήρια και οι διαθέσιμες δοκιμασίες αυτών των τεστ αναπροσαρμόζονται, ώστε να διευκολύνουν την διερεύνηση των γνωστικών διαταραχών της συγκεκριμένης πάθησης (Βοσκού και συν., 2017). Συχνή είναι και η χρήση ερωτηματολογίων νευροσυμπεριφορικών αλλαγών σε ασθενείς με ALS, ακόμη και μεταξύ εκείνων των ασθενών που έχουν φυσιολογική γνωστική λειτουργία. Τα ερωτηματολόγια τίθενται συχνά και στους φροντιστές αντί των ασθενών, καθώς η έλλειψη πνευματικής διαύγειας ή αυτογνωσίας από την πλευρά των ασθενών είναι από μόνο του ένα σύμπτωμα συμπεριφοράς στην ALS. Αποτελεσματικό εργαλείο για την αξιολόγηση της αλλαγής συμπεριφοράς περιλαμβάνει η σύντομη μορφή του Νευροψυχιατρικού Ευρετηρίου (NPI-Q). Πρόκειται για ένα επικυρωμένο κλινικό εργαλείο για την αξιολόγηση της ψυχοπαθολογίας στην

άνοια. Συγκεκριμένα, το NPI-Q αποτελεί ένα αυτοδιαχειριζόμενο ερωτηματολόγιο που συμπληρώνεται από τους φροντιστές των ασθενών. Περιέχει 12 τομείς με ερευνητικές ερωτήσεις σχετικά με τα βασικά συμπτώματα του κάθε τομέα. Οι αρχικές απαντήσεις σε κάθε ερώτηση τομέα μπορεί να είναι "Ναι" ή "Όχι". Εάν η απάντηση στην ερώτηση τομέα είναι "Όχι", ο φροντιστής προχωρά στην επόμενη ερώτηση. Εάν «Ναι», τότε ο φροντιστής βαθμολογεί και τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων που εκδηλώθηκαν μέσα στον τελευταίο μήνα σε μια κλίμακα 3 βαθμών, καθώς και τη σχετική επίδραση των εκδηλώσεων των συμπτωμάτων προς τον ίδιο, χρησιμοποιώντας μια κλίμακα 5 βαθμών (Beswick et al., 2021).

Πίνακας 3. Χαρακτηριστικά εργαλείων που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση των γνωστικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με ALS

Εργαλεία Διάγνωσης Γνωστικών Διαταραχών ALS	Γνωστικές λειτουργίες
Γνωσιακή Συμπεριφορική Εξέταση ALS (ALS-CBS)	Εκτελεστική λειτουργία και συμπεριφορά
Γνωσιακή Εξέταση Addenbrooke (ACE-III)	Προσοχή, μνήμη, ομιλία και οπτικοχωρικές λειτουργίες
Κλίμακα Γνωσιακής Αξιολόγησης του Μόντρεαλ (MoCA)	Γενικές γνωστικές διαταραχές
Γνωσιακός και Συμπεριφορικός Έλεγχος του Εδιμβούργου (ECAS)	Εκτελεστικές λειτουργίες, γλώσσα, μνήμη, οπτικοχωρικές λειτουργίες, δείκτες λεκτικής ευχέρειας και συμπεριφοράς
Σύντομη Εξέταση Νοητικής Κατάστασης (MMSE)	Γενικές γνωστικές διαταραχές
Τεστ λεκτικής ευχέρειας	Γλώσσα
Τεστ Wisconsin (WCST)	Εφαρμογή κανόνων, προσαρμογή σε περιβαλλοντικές αλλαγές
Τεστ Stroop	Ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών, προσοχή, νοητική ευελιξία
Αυτοματοποιημένο τεστ CANTAB	Γενική μνήμη και μάθηση, μνήμη εργασίας και εκτελεστική λειτουργία, οπτική και λεκτική μνήμη, προσοχή, λήψη αποφάσεων, έλεγχος απόκρισης
Νευροψυχιατρικό Ευρετήριο (NPI-Q)	Σοβαρότητα συμπτωματολογίας

Πηγή: Beswick et al., 2020

3.4. Θεραπευτική προσέγγιση της γνωστικής εξασθένησης

Επί του παρόντος, δεν υπάρχει διαθέσιμη θεραπεία για την μετωποκροταφική άνοια ή την υποκείμενη νόσο του κινητικού νευρώνα (ALS). Για τους περισσότερους ασθενείς με νόσο των κινητικών νευρώνων το προσδόκιμο ζωής κυμαίνεται στα 5 χρόνια από τα πρώτα συμπτώματα. Ελλείπει εξαιρετικά αποτελεσματικών θεραπειών αναστολής της εξέλιξης της νόσου, η συμβολή των κλινικών γιατρών σε ασθενείς με πλάγια μυατροφική σκλήρυνση (ALS) επικεντρώνεται κυρίως στη διασφάλιση ότι οι ασθενείς συνειδητοποιούν την αιτία των συμπτωμάτων τους, αποκτούν κατανόηση και ικανότητα διαχείρισης των λειτουργικών τους δυσκολιών και λαμβάνουν βοήθεια για την πρόβλεψη και τη διαχείριση της πορείας της πάθησής τους (Kiernan et al., 2021).

Όσον αφορά την αντιμετώπιση των αλλοιώσεων σε ασθενείς με ALS, η θεραπευτική προσέγγιση ακολουθεί πρακτικές που εφαρμόζονται σε οποιαδήποτε μορφή άνοιας που είναι αποτέλεσμα εγκεφαλικής βλάβης ή μακροχρόνιας νευροεκφυλιστικής νόσου. Οι πρακτικές στοχεύουν κυρίως στην ανακούφιση των συμπτωμάτων, καθώς η προοδευτική εξέλιξη της πάθησης είναι μη αναστρέψιμη.

3.4.1. Φαρμακευτικές παρεμβάσεις

Φαρμακολογικά, δεν υπάρχουν ειδικά σκευάσματα για τη γνωστική εξασθένηση των ασθενών με ALS. Οι λιγοστές διαθέσιμες θεραπείες για τις ασθένειες των νευρώνων μπορούν να εφαρμοστούν, αλλά έχουν μικρή επίδραση στην άνοια. Τα μόνα εγκεκριμένα φάρμακα που συνταγογραφούνται σε τέτοιου είδους ασθένειες περιλαμβάνουν το Edaravone (Radicava) και το Riluzole (Rilutek), τα οποία, σύμφωνα με ερευνητικά δεδομένα, όπως επιβραδύνουν την εξέλιξη του εκφυλισμού των κινητικών δεξιοτήτων στην ALS, παρόμοια μπορεί να επιβραδύνουν τις εκφυλίσεις των νευρώνων που επηρεάζουν τις γνωστικές λειτουργίες (Jaiswal, 2019). Η γκαμπετίνη (Neurotin) χρησιμοποιείται συχνά για την αντιμετώπιση μυϊκών σπασμών ή κινητικών δυσλειτουργιών σε ασθενείς με ALS, αλλά δεν έχει δείξει θετικά αποτελέσματα στις πτυχές της απώλειας των γνωστικών λειτουργιών (Diana et al., 2017). Όσο για τα φάρμακα (αναστολείς χολινεστεράσης) που χρησιμοποιούνται σε άλλες μορφές άνοιας (όπως η νόσος του Αλτσχάιμερ), στην περίπτωση ασθενών με ALS μπορεί να επιδεινώσουν την ευερεθιστότητα και τη δυνατότητα προσαρμογής στο περιβάλλον (NINDS, 2021). Αντίστοιχα, για τις διαταραχές συμπεριφοράς των ασθενών χορηγούνται αντικαταθλιπτικά σκευάσματα, που μεταβάλλουν τη λειτουργία των νευροδιαβιβαστών του εγκεφάλου, βελτιώνουν τη διάθεση, προκαλούν χαλάρωση και διευκολύνουν την τήρηση από την πλευρά των ασθενών των οδηγιών που παρέχονται από τους θεράποντες ιατρούς και τους φροντιστές τους (Jeffrey & Fish, 2018).

3.4.2. Ψυχοθεραπευτική προσέγγιση

Πέρα από τη φαρμακευτική προσέγγιση, σημαντικό ρόλο στην διαχείριση των γνωστικών ελλειμμάτων διαδραματίζουν και οι μη φαρμακευτικές πρακτικές. Με δεδομένο ότι η γνωστική δυσλειτουργία στους ασθενείς με ALS είναι μη αναστρέψιμη, εστιάζεται, τουλάχιστον στα πρώιμα στάδια της νόσου, η προσπάθεια ενεργοποίησης των διαθέσιμων νοητικών λειτουργιών, που δεν έχουν ακόμη επηρεαστεί από την επίπτωση της πάθησης.

Η εξειδικευμένη ψυχοθεραπευτική προσέγγιση θα μπορούσε να αποτελέσει χρήσιμο εργαλείο για την διαχείριση των γνωστικών συμπτωμάτων, καθώς προτεραιότητα αποτελεί η συνειδητοποίηση, από την πλευρά του ασθενή, της κατάστασής του, των δυσλειτουργιών του και της πορείας της πάθησής του. Η ψυχοθεραπεία βοηθά τον ασθενή να προσαρμόσει τα ερεθίσματα του περιβάλλοντος μέσα στο πλαίσιο των ατομικών του γνωστικών δυνατοτήτων, έτσι ώστε να καταφέρει να τα επεξεργαστεί και να τα κατανοήσει. Καθώς συχνά οι ασθενείς αντιλαμβάνονται τη δυσκολία χειρισμού προβλημάτων και λήψης αποφάσεων, καταλαμβάνονται από άγχος και συναισθηματική φόρτιση, χωρίς να είναι σε θέση να ανταποκριθούν στις ανάγκες της καθημερινότητας. Η ψυχοθεραπευτική πρακτική συμβάλλει στην υποστήριξη των ασθενών και στη μετάδοση των πληροφοριών που θα τους προσφέρει το αίσθημα της ασφάλειας (Pagnini et al., 2010).

Με δεδομένο ότι όσο εξελίσσεται η νόσος τόσο περιορίζονται οι γνωστικές δυνατότητες και οι επικοινωνιακές δεξιότητες των ασθενών, η ψυχοθεραπεία ενδείκνυται να επικεντρώνεται στα εξής σημεία (Oberstadt et al., 2018):

- Έγκαιρος εντοπισμός και παρέμβαση σε ψυχολογικούς και κοινωνικούς παράγοντες που επιβαρύνουν τη γνωστική λειτουργία του ασθενή.
- Προσπάθεια για προσαρμογή των αισθητηριακών, ποιοτικών και ποσοτικών ερεθισμάτων του περιβάλλοντος στις γνωστικές δυνατότητες του ασθενή, ώστε να αισθανθεί ασφάλεια και να προσπαθεί να παραμείνει λειτουργικός σε γνωστικό και συναισθηματικό επίπεδο.
- Χρήση των διαθέσιμων νοητικών λειτουργιών, ώστε ο ασθενής να διατηρείται σε ενεργό δράση και προσαρμογή των διαταραγμένων λειτουργιών του στις ανάγκες του περιβάλλοντος.
- Ψυχοθεραπευτική αντιμετώπιση του άγχους, των καταθλιπτικών συνδρόμων και της συναισθηματικής φόρτισης που συνοδεύουν τις διαταραχές αυτές.

Η πιο σημαντική συμβολή του φροντιστή αφορά τη δυνατότητα κατανόησης των αναγκών του ασθενή. Η εφαρμογή των κατάλληλων ψυχοθεραπευτικών πρακτικών και η τήρηση των κατευθυντήριων οδηγιών παρουσιάζουν μερικές φορές αντικειμενικές δυσκολίες, καθώς διαταράσσονται οι δίαυλοι επικοινωνίας λόγω της ανεπαρκούς εγκεφαλικής λειτουργίας των ασθενών, οπότε και τίθενται περιορισμένοι θεραπευτικοί στόχοι. Η θεραπεία σε κάθε περίπτωση

πρέπει να έχει διάρκεια και να μη διακόπτεται, αν παρατηρηθεί κλινική βελτίωση κατά την εφαρμογή της (Pagnini et al., 2010).

Σημαντική είναι η προσφορά της ψυχοθεραπείας σε ομαδικό επίπεδο. Η συμμετοχή των ασθενών σε ομάδες υποστήριξης βοηθούν στην κοινωνικοποίησή τους, στην καλλιέργεια των επικοινωνιακών τους δεξιοτήτων, στην ανταλλαγή απόψεων για θέματα κοινού ενδιαφέροντος, στην αλληλεπίδραση και τη συναναστροφή. Μέσα από τη συμμετοχή σε ομαδικές δραστηριότητες αναπτύσσεται η κρίση, η αντίληψη, η προσοχή, η παρατηρητικότητα και η δημιουργικότητα, ενώ διατηρείται το άτομο σε εγρήγορση. Όσο επιδεινώνεται η σοβαρότητα των νοητικών δυσλειτουργιών, οι τεχνικές αναπροσαρμόζονται, με στόχο την τροποποίηση της συμπεριφοράς των ασθενών στα εκάστοτε δεδομένα που δημιουργεί η πορεία της νόσου (Bentley & O'Connor, 2017).

3.4.3. Συμπεριφορικές/γνωστικές τεχνικές

Στο πλαίσιο των ψυχοθεραπευτικών τεχνικών συμπεριλαμβάνονται συμπεριφορικές/γνωστικές τεχνικές που στοχεύουν κυρίως στην εξάσκηση δεξιοτήτων που βοηθούν τους ασθενείς να βελτιώσουν τη λειτουργικότητά τους, να είναι σε θέση να αυτοεξυπηρετούνται και να αντιμετωπίζουν τα ζητήματα της καθημερινότητας. Ασκήσεις νοητικής δραστηριοποίησης και ψυχολογικής ενίσχυσης εστιάζουν στην κινητοποίηση των προσβεβλημένων περιοχών του εγκεφάλου και την διατήρηση της πνευματικής ισορροπίας (Caga et al., 2019):

- ασκήσεις μνήμης και προσοχής: μέσα από συγκεκριμένες ασκήσεις επιδιώκεται αύξηση της ικανότητας συγκέντρωσης/προσοχής και παρατηρητικότητας, το οποίο με την σειρά του θα υποβοηθήσει και την μνημονική ικανότητα των ασθενών (Diamond, 2013).
- δοκιμασίες εκτελεστικών λειτουργιών ή λεκτικής ευχέρειας: δοκιμασίες με φωνολογική μορφή, στις οποίες ζητείται η γρήγορη παραγωγή λέξεων που να αρχίζουν από ένα συγκεκριμένο γράμμα, δοκιμασίες σημασιολογικής μορφής, στις οποίες ζητείται η παραγωγή λέξεων που ανήκουν σε συγκεκριμένη σημασιολογική κατηγορία ή παραγωγή λέξεων που αναφέρονται σε δράση (ρήματα). Η ιδιαιτερότητα της τελευταίας δοκιμασίας έγκειται στο ότι η διαδικασία παραγωγής ρημάτων ενεργοποιεί κατεξοχήν μετωπιαίες εγκεφαλικές περιοχές (Κοσμίδου & Βλάχου, 2010).
- τεχνικές χαλάρωσης με στόχο την καθοδηγούμενη νοητική απεικόνιση: Η τεχνική της νοητικής απεικόνισης έχει ως στόχο τη δημιουργία θετικών εικόνων μέσα στο μυαλό των ασθενών. Οι εικόνες αυτές πλάθονται με τη βοήθεια της φαντασίας και απεικονίζουν γεγονότα του παρελθόντος ή γεγονότα που θα ήθελαν οι ασθενείς να βιώσουν στο μέλλον. Η νοερή απεικόνιση μπορεί να βοηθήσει στην προσπάθεια του ασθενή ως προς τη διευκόλυνση της μάθησης και τη βελτίωση και μεγιστοποίηση της απόδοσης του με διάφορους τρόπους, όπως για

παράδειγμα, ενισχύοντας την αυτοπεποίθηση και βελτιώνοντας την επικέντρωση της προσοχής (Pearson et al., 2015).

- ασκήσεις παρατηρητικότητας και αντιληπτικής επεξεργασίας: ασκήσεις για ανάκληση πληροφοριών μέσω της οπτικο-χωρικής ουδού (θέσεις στο χώρο αντικειμένων, γεωμετρικότητες κλπ) ή μέσω της απτικο-κινητικής ουδού ή μέσω της ακουστικής ουδού (ακουστικοί κατάλογοι, αποσπάσματα, οδηγίες κλπ) (Johnstone & Stonnington, 2006).

Οι ασκήσεις δεν καθορίζονται από αυστηρούς κανονισμούς τήρησης για τους ασθενείς και περιλαμβάνουν διαβαθμίσεις δυσκολίας, ανάλογα με τη σοβαρότητα των γνωστικών διαταραχών των νοσούντων. Συχνά χρησιμοποιούνται διάφορα μέσα (χορός, μουσική, θέατρο, υπολογιστές, διαδραστικά παιχνίδια, γραφική ύλη), ενώ καλύπτουν δράσεις που εντάσσουν οι ασθενείς στην καθημερινότητά τους. Οι ασκήσεις αναπροσαρμόζονται, καθώς εξελίσσεται η νόσος, ενώ παρατηρούνται μεταπτώσεις στις γνωστικές δεξιότητες και τη λειτουργικότητα (Caga et al., 2019).

3.4.4. Λογοθεραπεία

Ανάμεσα στις ειδικότητες που μπορούν να βοηθήσουν την αξιολόγηση, την διάγνωση και τη διαχείριση των συμπτωμάτων των γνωστικών αδυναμιών της νόσου ALS είναι και ο λογοθεραπευτής. Ο λογοθεραπευτής διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο ειδικά στις διαταραχές του ασθενή που αφορούν (Hardiman et al., 2017; Brotman et al., 2021):

- την αναπνευστική λειτουργία
- την ομιλία και την επικοινωνία
- τη λειτουργία της κατάποσης

Αναπνευστικές διαταραχές

Καθώς η πλάγια μυατροφική σκλήρυνση εξελίσσεται, οι αναπνευστικοί μύες του ασθενή ατονούν και θεωρείται αναπόφευκτη επιλογή η μηχανική αναπνευστική υποστήριξη. Ο ρόλος του λογοθεραπευτή είναι να βοηθήσει στην ενδυνάμωση των αναπνευστικών μυών με αναπνευστικές ασκήσεις και εξασκητές, με σκοπό την διατήρηση της αναπνευστικής λειτουργίας για το μέγιστο δυνατό χρονικό διάστημα. Επίσης οφείλει να ενημερώσει τον ασθενή και το περιβάλλον του ότι θα υπάρξουν αλλαγές στη διαδικασία της αναπνευστικής λειτουργίας και να δώσει κατευθυντήριες οδηγίες όσον αφορά τη περιποίηση της στοματικής κοιλότητας.

Διαταραχές ομιλίας & επικοινωνίας

Από τα βασικά συμπτώματα των ασθενών με ALS είναι η δυσαρθρία, μια διαταραχή που οφείλεται στη δυσκολία ελέγχου των μυών που αφορούν την άρθρωση. Σε αυτή την περίπτωση επηρεάζεται η καθαρότητα της άρθρωσης, η ποιότητα και η ένταση της φωνής, ο ρυθμός

εκφοράς του λόγου. Σε προχωρημένο στάδιο της νόσου, ο ασθενής αντιμετωπίζει προβλήματα επικοινωνίας με το περιβάλλον του. Η παρέμβαση του λογοθεραπευτή κρίνεται απαραίτητη, καθώς:

- οφείλει να παρακολουθεί και να αξιολογεί τη άρθρωση του ασθενή και την ικανότητά ομιλίας
- να δίνει οδηγίες στον ασθενή σχετικά με τη διαχείριση των δυσκολιών που αντιμετωπίζει στην ομιλία του λόγω της νόσου
- να προετοιμάζει τον ασθενή και τους οικείους του για τις δυσκολίες σε επικοινωνιακό επίπεδο που θα προκύψουν όσο εξελίσσεται η ασθένεια
- να παρέχει υποδείξεις σχετικά με αναπνευστικές τεχνικές που μπορεί να βοηθήσουν σε θέματα άρθρωσης
- να προτείνει την ύπαρξη βοηθού επικοινωνίας, ενός ατόμου που συναναστρέφεται συχνά με τον ασθενή, οπότε μπορεί να τον κατανοεί ευκολότερα και να τον βοηθά στην καθημερινή του επικοινωνία
- να προσφέρει εναλλακτικές λύσεις με τη βοήθεια της τεχνολογίας όταν η δυσαρθρία του ασθενή έχει επιδεινωθεί σημαντικά: αν μπορεί να κινήσει τα χέρια του, προτείνεται γραφή του μηνύματος ή χρήση αλφαβητικού πίνακα. Αν αντιμετωπίζει και κινητικά προβλήματα, τότε υπάρχουν λύσεις μέσω συστημάτων υπολογιστή, με χρήση εφαρμογών που εμφανίζουν το μήνυμα στην οθόνη του υπολογιστή, με τη βοήθεια της κίνησης των ματιών ή της κεφαλής.

Διαταραχές κατάποσης

Ο εκφυλισμός των μυών, που συμβάλλουν στην διαδικασία της κατάποσης, δυσχεραίνουν τη κατάποση υγρής και/ή στερεάς τροφής με αποτέλεσμα την εμφάνιση δυσφαγίας. Αυτή η διαταραχή απαιτεί συνεχή παρακολούθηση για αποφυγή εισρόφησης της τροφής, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή, μη αναστρέψιμη λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος. Πιο συγκεκριμένα, στον τομέα της κατάποσης ο λογοθεραπευτής οφείλει:

- να αξιολογεί τακτικά την ικανότητα κατάποσης και, αν κρίνεται απαραίτητο, να προτείνει εξειδικευμένες ακτινοδιαγνωστικές εξετάσεις όπως είναι η βιντεοακτινοσκόπηση
- να προτείνει τρόπους ώστε η σίτιση να είναι ασφαλής
- να προτείνει, αν κριθεί απαραίτητο και σε συνεργασία με τους θεράποντες ιατρούς του ασθενή, την αναγκαιότητα τοποθέτησης γαστροστομίας

Συμβουλευτική συγγενών

Η θεραπευτική παρέμβαση του λογοθεραπευτή δεν πρέπει να αφορά μόνο τον ασθενή, αλλά και το οικογενειακό του περιβάλλον, όπως και την ομάδα ιατρικής φροντίδας του με στόχο να διατηρηθεί η επικοινωνία με τον ασθενή, να υποδεικνύονται τρόποι συνδιαλλαγής, να ενισχύεται η υποστηρικτική δράση απέναντί του και να παρέχεται συμβουλευτική καθοδήγηση, έτσι ώστε

να διασφαλίζεται η ποιότητα ζωής του πάσχοντα και του περιβάλλοντός του (Körner et al., 2013).

3.4.5. Διεπαφές εγκεφάλου-υπολογιστή

Για την ενίσχυση των γνωστικών και επικοινωνιακών δεξιοτήτων σε ασθενείς με ALS μελετώνται κυρίως οι διεπαφές εγκεφάλου-υπολογιστή (brain-computer interfaces), καθώς ο τομέας της Νευρωνικής Μηχανικής (Neural Engineering) εξελίσσεται ραγδαία. Τέτοιες διεπαφές χαρακτηρίζονται και ως «υποστηρικτικά συστήματα διεπαφών εγκεφάλου-υπολογιστή» και προορίζονται να εξασφαλίσουν αυτονομία στην επικοινωνία και τις γνωστικές λειτουργίες των ασθενών, αλλά και να βελτιώσουν την ποιότητα της καθημερινής ζωής και σε ψυχολογικό-κοινωνικό επίπεδο (McCane et al., 2014). Η πρώτη προσπάθεια για εφαρμογή των διεπαφών εγκεφάλου-υπολογιστή επιχειρήθηκε ήδη από το τέλος της δεκαετίας του '70, ενώ το 1999 πραγματοποιήθηκε η πρώτη χρήση σε ασθενείς με Πλάγια Μυατροφική Σκλήρυνση, γνωστή ως «Συσκευή Μετάφρασης Σκέψης (Thought Translation Device ή TTD), από τον N. Birbaumer και την ομάδα του στο Πανεπιστήμιο του Τύμπινγκεν της Γερμανίας (Nicolas-Alonso & Gomez-Gil, 2012).

Οι διεπαφές εγκεφάλου-υπολογιστή (BCI) επιτρέπουν στους ασθενείς να αλληλεπιδρούν με το περιβάλλον μέσω των εγκεφαλικών σημάτων αντί των μυών. Τα άτομα με προχωρημένη αμυοτροφική πλευρική σκλήρυνση συχνά χάνουν την ικανότητα να επικοινωνούν καθώς η ασθένειά τους εξελίσσεται. Σε όλα τα είδη των διεπαφών τα εγκεφαλικά σήματα του χρήστη λαμβάνονται μέσω ενισχυτών με την εγγραφή σημάτων. Ανάλογα με το είδος της διεπαφής, τα σήματα λαμβάνονται είτε από το τριχωτό της κεφαλής, είτε από τα επίπεδα κάτω από το κρανίο, τη σκληρή μήνιγγα και την αραχνοειδή μεμβράνη. Στη συνέχεια, τα σήματα υφίστανται επεξεργασία, αποκωδικοποιούνται και υφίσταται η ταξινόμησή τους. Έπειτα, δημιουργούνται εντολές και διενεργείται έλεγχος από τη συσκευή. Τέλος, τα αποτελέσματα επιστρέφουν στον χρήστη, έτσι ώστε να μπορεί να ρυθμίζει την εγκεφαλική του δραστηριότητα. Η ανατροφοδότηση αυτή περιέχει αισθητικά ερεθίσματα ανάλογα με την εγκεφαλική δραστηριότητα, δηλαδή οπτικά, ακουστικά, ή δονητικά-απτικά ερεθίσματα (Wolpaw et al., 2018).

3.4.6. Το εργαλείο Rehacom

Το εργαλείο Rehacom αποτελεί ένα ολοκληρωμένο σύστημα τελευταίας τεχνολογίας για την αντιμετώπιση γνωστικών και μαθησιακών ελλειμμάτων λόγω νευρολογικών διαταραχών. Περιλαμβάνει ένα λογισμικό με 30 δραστηριότητες διαβαθμισμένης δυσκολίας που αφορούν ένα ευρύ φάσμα αισθητικο-αντιληπτικών διαταραχών και στοχεύει να διεγείρει κατάλληλα τις νευροψυχολογικές ικανότητες των χρηστών για την αντιμετώπιση διαταραχών μνήμης, προσοχής, αντίληψης, εκτελεστικών λειτουργιών, οπτικο-κινητικού συντονισμού, οπτικού πεδίου κ.λπ. Η κάθε δραστηριότητα επικεντρώνεται σε συγκεκριμένη διαταραχή και η εκπαιδευτική της δομή έχει βασιστεί σε πολυετείς έρευνες ευρωπαϊκών Πανεπιστημίων (Νούσια, 2018).

Το Rehacom χρησιμοποιείται τα τελευταία 20 χρόνια σε πάνω από 1000 κέντρα αποκατάστασης παγκοσμίως και διατίθεται σε 16 γλώσσες. Καθώς η έρευνα βρίσκεται ακόμα σε εξέλιξη, το περιεχόμενό του αναβαθμίζεται συνεχώς. Το σύστημα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για ένα ευρύ φάσμα νευρολογικών και ψυχιατρικών παθήσεων τόσο σε παιδιά όσο και σε ενήλικες. Σύμφωνα με το λογισμικό, η χρήση του πρέπει να ξεκινά με τις γνωστικές λειτουργίες που έχουν πληγεί λιγότερο, ώστε τα πρώτα αποτελέσματα της χρήσης του να είναι ενθαρρυντικά (Γκόγκου & Τριανταφυλλοπούλου, 2021).

Ο θεραπευτής επιλέγει τις δραστηριότητες ανάλογα με τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων και της διαταραχής του ασθενή. Ο ασθενής παρακολουθεί διαδραστικές οδηγίες και ξεκινά τις ασκήσεις μόνος ή με τη βοήθεια του φροντιστή του. Ο χρόνος που διαρκεί η άσκηση εξαρτάται από τις επιδόσεις του ασθενή που καταγράφονται και χρησιμοποιούνται για τις επόμενες συνεδρίες. Το σύστημα Rehacom είναι επιστημονικά τεκμηριωμένο, παρουσιάζει μεγάλη ευελιξία στις δυνατότητες ρυθμίσεων για να εξυπηρετεί τις εξατομικευμένες ανάγκες όλων των ασθενών, διαθέτει ειδικό πληκτρολόγιο, ώστε να χρησιμοποιείται και από άτομα με κινητικές δυσκολίες, υπάρχει η δυνατότητα καταγραφής μέσω αναλυτικών διαγραμμάτων και πινάκων των επιδόσεων του ασθενή, ώστε να μπορεί να γίνει συγκριτική αξιολόγηση της εξέλιξής του, ενώ αποτελεί μια οικονομική λύση με δυνατότητα αναβάθμισης με βάση τις νεότερες εκδόσεις (Γκόγκου & Τριανταφυλλοπούλου, 2021).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Για το σχολιασμό των επιμέρους ερωτημάτων και του κύριου άξονα της εργασίας απαιτήθηκε αναζήτηση ερευνητικών εργασιών και μελετών σχετικών με το θέμα. Η ανασκόπηση αφορούσε τους ασθενείς με πλάγια μυατροφική σκλήρυνση και περιλαμβάνει έρευνες και βιβλιογραφικές αναφορές που εστιάζουν κυρίως στα γνωστικά ελλείμματα που εκδηλώνονται λόγω της νόσου, στους τρόπους διάγνωσης που χρησιμοποιούνται και στις σύγχρονες θεραπευτικές προσεγγίσεις που επιχειρούνται. Η διαδικασία συλλογής δεδομένων διεξήχθη στις ηλεκτρονικές βάσεις Google Scholar, Medline, Pubmed, Cochrane Library, στις οποίες αναζητήθηκε σχετικό με το θέμα υλικό που αφορά σε βιβλία, επιστημονικά άρθρα, πρακτικά συνεδρίων και σεμιναρίων, διδακτορικές διατριβές, συστηματικές ανασκοπήσεις και ερευνητικά πρωτόκολλα που σχετίζονται με τη νόσο ALS και με τις επιπτώσεις της στη γνωστική λειτουργία των ασθενών.

Ως εκ τούτου, οι όροι ευρετηριασμού που χρησιμοποιήθηκαν για τη στρατηγική αναζήτηση του υλικού είναι «πλάγια μυατροφική σκλήρυνση», «γνωστικά ελλείμματα», «διαγνωστική προσέγγιση», «θεραπευτική προσέγγιση», καθώς και οι αντίστοιχοι αγγλικοί όροι “amyotrophic lateral sclerosis”, “cognitive deficits”, “diagnostic approach”, “therapeutic approach”, μεμονωμένα ή σε συνδυασμό μεταξύ τους με λογικούς τελεστές (ΚΑΙ / Ή, AND/OR). Οι λέξεις-κλειδιά αναζητήθηκαν στον τίτλο, την περίληψη ή και σε ολόκληρο το άρθρο των υπό διερεύνηση μελετών.

Για τη σφαιρική θεώρηση του ζητήματος των γνωστικών διαταραχών που δημιουργεί η ALS, καθώς και για τις διαγνωστικές και θεραπευτικές μεθόδους που χρησιμοποιούνται μελετήθηκαν 155 πηγές που χρονολογικά εκτείνονται από το 2000 έως το 2021. Από αυτές τις πηγές, 80 αποτελούν ανασκοπήσεις και 70 ερευνητικές εργασίες, δημοσιευμένες σε επιστημονικά περιοδικά, ενώ 5 πηγές αφορούν δημοσιεύσεις σε επιστημονικά συγγράμματα. Σε 101 βιβλιογραφικές αναφορές χρησιμοποιείται μόνο ο όρος “ALS”, σε 5 μόνο ο όρος «γνωστικά ελλείμματα» και σε 49 πηγές αναφέρεται ο συνδυασμός των δύο όρων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η αμυοτροφική πλευρική σκλήρυνση (ALS) που παλαιότερα θεωρούνταν καθαρά κινητική νόσος, έχει πλέον καθιερωθεί ως πολυσυστηματική νευροεκφυλιστική διαταραχή που βρίσκεται σε συνάφεια με τη μετωποκροταφική άνοια (FTD). Τα γνωστικά και συμπεριφορικά συμπτώματα της νόσου επεκτείνονται κυρίως στην εκτελεστική λειτουργία, την προσωπικότητα, την κοινωνική συμπεριφορά και την επεξεργασία συναισθημάτων (Caga et al., 2019).

Αν και τα γνωστικά και συμπεριφορικά συμπτώματα τεκμηριώθηκαν σε ασθενείς με νόσο του κινητικού νευρώνα τύπου ALS στα τέλη του 1800, πολλοί ερευνητές υποστήριζαν ότι η ALS και γενικά οι ασθένειες των κινητικών νευρώνων δεν επηρεάζουν τη σκέψη και τη συμπεριφορά. Τα τελευταία 10 χρόνια, υπήρξε μια σύγκλιση έρευνας σχετικά με τα κλινικά συμπτώματα της ALS, τα νευροακτινογραφικά μοτίβα παθολογίας και τη γενετική που διαλεύκανε τη συσχέτιση μεταξύ της νόσου των κινητικών νευρώνων, της γνωστικής λειτουργίας και της συμπεριφοράς. Αυτό που κάποτε θεωρούνταν σπάνια συννοσηρότητα μεταξύ δύο διακριτών διαγνώσεων έχει πλέον αναγνωριστεί ως ένας κοινός συνδυασμός. Οι πιο πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν ότι έως και το 50% των ασθενών με ALS εμφανίζουν ήπια έως μέτρια γνωστική ή/και συμπεριφορική έκπτωση που αποκλίνει σημαντικά από τα επίπεδα λειτουργικότητας, με έως και 20% των ασθενών με ALS να πληρούν τα κριτήρια για το σύνδρομο πλήρους άνοιας (Ringholz et al., 2005). Αν και η άνοια ή η γνωστική εξασθένηση δεν παρουσιάζονται σε όλες τις περιπτώσεις ALS, όταν υπάρχουν αυτά τα συμπτώματα τυπικά μοιάζουν με τα συμπτώματα του συνδρόμου μετωπιαίας κροταφικής άνοιας (FTD).

Η αξιολόγηση και η διαχείριση των γνωστικών και συμπεριφορικών συμπτωμάτων είναι περίπλοκη, καθώς πρέπει να διαφοροποιούνται από τις ψυχολογικές αντιδράσεις που προκαλούν η διάγνωση και η προοδευτική σωματική επιβάρυνση λόγω της συγκεκριμένης νόσου. Αυτό καθίσταται πιο δύσκολο λόγω του περιορισμένου αριθμού μελετών που διερευνούν το τρόπο που τα συμπτώματα αυτά επηρεάζουν την ευημερία των ασθενών.

Η παρούσα εργασία επικεντρώθηκε στη διερεύνηση των γνωστικών ελλειμμάτων σε ασθενείς με ALS, στον αντίκτυπο των συμπτωμάτων στην ευημερία των πασχόντων και σε σύγχρονες διαγνωστικές και θεραπευτικές προσεγγίσεις, προκειμένου να διασφαλιστεί η ποιότητα ζωής των ασθενών.

Πιο συγκεκριμένα, από την ανασκόπηση των πηγών προέκυψε ότι οι ασθενείς που προσβάλλονται από πλάγια μυατροφική σκλήρυνση (ALS) πέρα από τα κινητικά συμπτώματα που εκδηλώνουν, εμφανίζουν και ένα πλήθος γνωστικών, συμπεριφορικών και ψυχοσυναισθηματικών δυσλειτουργιών που αποτυπώνουν την επίπτωση της ασθένειας στη νοητική ικανότητα των πασχόντων. Τα επιστημονικά ερευνητικά δεδομένα συσχετίζουν την ALS με την εμφάνιση μετωποκροταφικής άνοιας (FTD), γεγονός που συνδέεται με τη γνωστική

εξασθένηση των ασθενών. Περαιτέρω, παρατηρούνται διαταραχές στην εκτελεστική λειτουργικότητα των πασχόντων (λεκτική ευχέρεια, συγκέντρωση της προσοχής, μνήμη εργασίας, γνωστική ευελιξία, ευκολία συντονισμού και εναλλαγής εργασιών). Τα γνωστικά ελλείμματα που προκαλεί η νόσος δυσχεραίνουν και την αντιληπτική ευαισθησία των ατόμων απέναντι σε συναισθηματικά και κοινωνικά ερεθίσματα, ενώ συνδέονται και με την εκδήλωση απάθειας, αλεξιθυμίας, έλλειψης ενσυναίσθησης και χαμηλής αυτογνωσίας. Η γνωστική εξασθένηση επηρεάζει και τη συμπεριφορά των πασχόντων, με αλλαγές (ευερεθιστότητα, παρορμητικότητα, θυμός, επιθετικότητα ή απάθεια, αδιαφορία για τους άλλους, ψυχική ακαμψία) που δυσχεραίνουν την επικοινωνία τους με το περιβάλλον τους.

Αυτό που επισημάνθηκε επίσης είναι η ανάγκη για έγκαιρη διάγνωση της νόσου. Για το σκοπό αυτό επιστρατεύεται ένα πλήθος σύγχρονων διαγνωστικών μεθόδων, προκειμένου να διερευνηθούν τα συμπτώματα και να εντοπιστούν οι εγκεφαλικές δυσλειτουργίες. Έτσι, διενεργούνται σύγχρονες νευροαπεικονιστικές και βιοχημικές εξετάσεις, που υποδεικνύουν τις διαταραχές στη δομή και τη λειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος των ασθενών. Η χαρτογράφηση της εγκεφαλικής λειτουργίας επιτυγχάνεται με μια σειρά μη επεμβατικών μεθόδων: ηλεκτροεγκεφαλογραφία (EEG), μαγνητοεγκεφαλογραφία (MEG), τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET), υπολογιστική τομογραφία απλού φωτονίου (SPECT), λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (fMRI), μαγνητική τομογραφία σε κατάσταση ηρεμίας (RS), διακρανιακή μαγνητική διέγερση (TMS). Πέρα από αυτές τις μεθόδους, χρησιμοποιείται και ένα πλήθος νευροψυχολογικών τεστ που παρέχουν μια εκτίμηση για τα γνωστικά ελλείμματα που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς: τεστ λεκτικής ευφράδειας, τεστ Wisconsin, τεστ Stroop, τεστ CANTAB, γνωστικός και συμπεριφορικός έλεγχος ALS του Εδμβούργου (ECAS), γνωσιακή και συμπεριφορική αξιολόγηση ALS (ALS-CBS), κλίμακα γνωσιακής αξιολόγησης του Μόντρεαλ (MoCa), γνωσιακή εξέταση του Addenbrooke (ACE-III), σύντομη εξέταση νοητικής κατάστασης (MMSE), νευροψυχιατρικό ευρετήριο (NPI-Q).

Επί του παρόντος, δεν υπάρχει διαθέσιμη θεραπευτική προσέγγιση για την πλάγια μυατροφική σκλήρυνση. Οι πρακτικές που ακολουθούνται στοχεύουν κυρίως στην ανακούφιση των συμπτωμάτων. Για την περίπτωση των γνωστικών ελλειμμάτων έχουν δοκιμαστεί κάποια φαρμακευτικά σκευάσματα (Edaravone, Riluzole, αντικαταθλιπτικά φάρμακα) με μικρή, όμως, αποτελεσματικότητα. Σημαντικότερο ρόλο φαίνεται να διαδραματίζουν οι ψυχοθεραπευτικές πρακτικές, που βοηθούν τον ασθενή να διαχειριστεί τη διαρκώς επιδεινούμενη κατάστασή του, οι συμπεριφορικές/γνωστικές τεχνικές για την εξάσκηση των δεξιοτήτων του και τη βελτίωση της λειτουργικότητάς του, η λογοθεραπεία, η χρήση τεχνολογικών εργαλείων που ενισχύουν τις γνωστικές και επικοινωνιακές δεξιότητές του.

Η πλάγια μυατροφική σκλήρυνση αποτελεί ένα σημαντικό πεδίο έρευνας για την εξεύρεση προσαρμοσμένων και δυνητικά επιτυχημένων παρεμβάσεων με στόχο τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών με ALS και των φροντιστών τους.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Ελληνόγλωσση

Βοσκού, Π., Παπαγεωργίου, Σ., Οικονόμου, Α., Δουζένης, Α. (2017). Εργαλεία αξιολόγησης νοητικών λειτουργιών και δικαιοπρακτική ικανότητα σε ασθενείς με άνοια. *Ψυχιατρική*, 28(2), 165-174.

Γκόγκου, Β. & Τριανταφυλλοπούλου, Τρ.Α., 2021. Η επίδραση της τεχνολογίας στην γνωστική αποκατάσταση ασθενών με κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις. *Πτυχιακή εργασία. Ιωάννινα: Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων. Σχολή Επιστημών Υγείας. Τμήμα Λογοθεραπείας. Διαθέσιμο στο: https://apothetirio.lib.uoi.gr/xmlui/bitstream/handle/123456789/12072/Gkogkou%2c%20Triantafilipoulou_SLT_2021.pdf?sequence=1* (Ανάκτηση 30/12/2021)

Δαρμανή, Έ., Δοσοπούλου, Ε., Λυμπεροπούλου, Δ., & Ξενοπούλου, Δ. Ι. (2020). Η νόσος του κινητικού νευρώνα-υπάρχει άραγε ελπίδα; *Open Schools Journal for Open Science*, 3(8).

Johnstone, B. & Stonnington, H. (2006). *Γνωστική Αποκατάσταση Νευροψυχολογικών Διαταραχών*. Αθήνα: Εκδ. Γκότσης (Επιμέλεια Λ. Μεσσήνης, Α. Καστελλάκης).

Καρτάνου, Χ., Κούτσης, Γ., Πάνας, Μ., & Καραδήμα, Γ. (2019). Η γενετική της πλαγίας μυατροφικής σκλήρυνσης. Νεότερα δεδομένα. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής*, 36(2), 166-175.

Κοσμίδου, Μ. & Βλάχου, Χ. (2012). *Ελληνικές Δοκιμασίες Λεκτικής Ευχέρειας*. Αθήνα: εκδ. Παρισιάνου.

Νούσια, Α. Κ. (2018). Γνωστική-γλωσσική αποκατάσταση σε έλληνες ασθενείς με ήπια γνωστική διαταραχή κα άνοια τύπου Αλτσχάιμερ. *Διδακτορική Διατριβή, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής. Διαθέσιμο στο: <https://ir.lib.uth.gr/xmlui/bitstream/handle/11615/50339/17873.pdf?sequence=1&isAllowed=y>* (Ανάκτηση 30/12/2021)

Τσερμεντσελή, Σ. (2010). Γνωστικές διαταραχές σε ασθενείς με πλάγια μυατροφική σκλήρυνση: Άρθρο ανασκόπησης. *Εγκέφαλος*, 47(1), 10-17.

Χρηστίδου, Φ. (2016). Δομική και λειτουργική μελέτη της κινητικής και μη-κινητικής προσβολής στην πλάγια μυατροφική σκλήρυνση: νευροαπεικονιστικές, νευροφυσιολογικές και νευροψυχολογικές συσχετίσεις. *Διδακτορική διατριβή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ). Σχολή Επιστημών Υγείας. Τμήμα Ιατρικής. Τομέας Κοινωνικής Ιατρικής - Ψυχιατρικής και Νευρολογίας. Κλινική Α' Νευρολογική ΑΙΓΙΝΗΤΕΙΟΥ Νοσοκομείου. Διαθέσιμο στο: <https://thesis.ekt.gr/thesisBookReader/id/38996?lang=el#page/1/mode/2up>* (Ανάκτηση 30/12/2021)

Ξενόγλωσση

- Abdulla, S., Machts, J., Kaufmann, J., Patrick, K., Kollewe, K., Dengler, R., ... & Nestor, P. J. (2014). Hippocampal degeneration in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiology of aging*, 35(11), 2639-2645.
- Aboussouan, L. S., & Mireles-Cabodevila, E. (2013). Respiratory support in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Respiratory care*, 58(9), 1555-1558.
- Abrahams, S., Leigh, P. N., Harvey, A., Vythelingum, G. N., Grise, D., & Goldstein, L. H. (2000). Verbal fluency and executive dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Neuropsychologia*, 38(6), 734-747.
- Achi, E. Y., & Rudnicki, S. A. (2012). ALS and frontotemporal dysfunction: a review. *Neurology research international*, 2012, 806306.
- Al-Chalabi, A., Hardiman, O., Kiernan, M. C., Chiò, A., Rix-Brooks, B., & van den Berg, L. H. (2016). Amyotrophic lateral sclerosis: moving towards a new classification system. *The Lancet Neurology*, 15(11), 1182-1194.
- Alonso, A., Logroscino, G., Jick, S. S., & Hernán, M. A. (2010). Association of smoking with amyotrophic lateral sclerosis risk and survival in men and women: a prospective study. *BMC neurology*, 10, 6.
- ALS Association (2021). *Lou Gehrig and the History of ALS*. Available at: <https://www.als.org/understanding-als/lou-gehrig> (Assessed 25/9/2021)
- Amato, N., Riva, N., Cursi, M., Martins-Silva, A., Martinelli, V., Comola, M., Fazio, R., Comi, G., & Leocani, L. (2013). Different Frontal Involvement in ALS and PLS Revealed by Stroop Event-Related Potentials and Reaction Times. *Frontiers in aging neuroscience*, 5, 82.
- Andrews, S. C., Staios, M., Howe, J., Reardon, K., & Fisher, F. (2017). Multimodal emotion processing deficits are present in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropsychology*, 31(3), 304.
- Armon, C. (2009). Smoking may be considered an established risk factor for sporadic ALS. *Neurology*, 73(20), 1693–1698.
- Bak, T. H. (2010). Motor neuron disease and frontotemporal dementia: One, two, or three diseases?. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 13(Suppl 2), S81–S88.
- Bäumer, D., Talbot, K., & Turner, M. R. (2014). Advances in motor neurone disease. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 107(1), 14–21.
- Beard, J. D., Steege, A. L., Ju, J., Lu, J., Luckhaupt, S. E., & Schubauer-Berigan, M. K. (2017). Mortality from amyotrophic lateral sclerosis and Parkinson's disease among different occupation groups—United States, 1985–2011. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 66(27), 718.

- Bedlack, R. S., Joyce, N., Carter, G. T., Paganoni, S., & Karam, C. (2015). Complementary and Alternative Therapies in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurologic clinics*, 33(4), 909–936.
- Beeldman, E., Raaphorst, J., Twennaar, M. K., de Visser, M., Schmand, B. A., & de Haan, R. J. (2016). The cognitive profile of ALS: a systematic review and meta-analysis update. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 87(6), 611-619.
- Belbasis, L., Bellou, V., & Evangelou, E. (2016). Environmental Risk Factors and Amyotrophic Lateral Sclerosis: An Umbrella Review and Critical Assessment of Current Evidence from Systematic Reviews and Meta-Analyses of Observational Studies. *Neuroepidemiology*, 46(2), 96–105.
- Bello-Haas, V. D. (2018). Physical therapy for individuals with amyotrophic lateral sclerosis: current insights. *Degenerative neurological and neuromuscular disease*, 8, 45–54.
- Benbrika, S., Doidy, F., Carlier, L., Mondou, A., Buhour, M. S., Eustache, F., Viader, F., & Desgranges, B. (2018). Alexithymia in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Its Neural Correlates. *Frontiers in neurology*, 9, 566.
- Benbrika, S., Desgranges, B., Eustache, F., & Viader, F. (2019). Cognitive, Emotional and Psychological Manifestations in Amyotrophic Lateral Sclerosis at Baseline and Overtime: A Review. *Frontiers in neuroscience*, 13, 951.
- Bentley, B., & O'Connor, M. (2017). Counselling people with amyotrophic lateral sclerosis. *Age*, 30(49), 50-59.
- Beswick, E., Park, E., Wong, C., Mehta, A. R., Dakin, R., Chandran, S., ... & Pal, S. (2020). A systematic review of neuropsychiatric and cognitive assessments used in clinical trials for amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology*, 1-12.
- Blecher, R., Elliott, M. A., Yilmaz, E., Dettori, J. R., Oskouian, R. J., Patel, A., Clarke, A., Hutton, M., McGuire, R., Dunn, R., DeVine, J., Twaddle, B., & Chapman, J. R. (2019). Contact Sports as a Risk Factor for Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Systematic Review. *Global spine journal*, 9(1), 104–118.
- Bora E. (2017). Meta-analysis of social cognition in amyotrophic lateral sclerosis. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, 88, 1–7.
- Bozzoni, V., Pansarasa, O., Diamanti, L., Nosari, G., Cereda, C., & Ceroni, M. (2016). Amyotrophic lateral sclerosis and environmental factors. *Functional neurology*, 31(1), 7–19.
- Brotman, R. G., Moreno-Escobar, M. C., Joseph, J., & Pawar, G. (2021). Amyotrophic Lateral Sclerosis. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556151/> (Assessed 30/12/2021)
- Brown, R. H., & Al-Chalabi, A. (2017). Amyotrophic Lateral Sclerosis. *The New England journal of medicine*, 377(2), 162–172.

- Burke, T., Pinto-Grau, M., Lonergan, K., Bede, P., O'Sullivan, M., Heverin, M., Vajda, A., McLaughlin, R. L., Pender, N., & Hardiman, O. (2017). A Cross-sectional population-based investigation into behavioral change in amyotrophic lateral sclerosis: subphenotypes, staging, cognitive predictors, and survival. *Annals of clinical and translational neurology*, 4(5), 305–317.
- Burrell, J. R., Kiernan, M. C., Vucic, S., & Hodges, J. R. (2011). Motor neuron dysfunction in frontotemporal dementia. *Brain*, 134(9), 2582–2594.
- Caga, J., Hsieh, S., Lillo, P., Dudley, K., & Mioshi, E. (2019). The impact of cognitive and behavioral symptoms on ALS patients and their caregivers. *Frontiers in neurology*, 10, 192.
- Carelli, L., Solca, F., Faini, A., Madotto, F., Lafronza, A., Monti, A., Zago, S., Doretti, A., Ciammola, A., Ticozzi, N., Silani, V., & Poletti, B. (2018). The Complex Interplay Between Depression/Anxiety and Executive Functioning: Insights From the ECAS in a Large ALS Population. *Frontiers in psychology*, 9, 450.
- Carvalho, M. D., & Swash, M. (2009). Awaji diagnostic algorithm increases sensitivity of El Escorial criteria for ALS diagnosis. *Amyotrophic lateral sclerosis : official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases*, 10(1), 53–57.
- Chew, S., & Atassi, N. (2019). Positron Emission Tomography Molecular Imaging Biomarkers for Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Frontiers in neurology*, 10, 135.
- Chiò, A., Logroscino, G., Hardiman, O., Swingler, R., Mitchell, D., Beghi, E., Traynor, B. G., & Eurals Consortium (2009). Prognostic factors in ALS: A critical review. *Amyotrophic lateral sclerosis: official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases*, 10(5-6), 310–323.
- Chiò, A., Moglia, C., Canosa, A., Manera, U., Vasta, R., Brunetti, M., Barberis, M., Corrado, L., D'Alfonso, S., Bersano, E., Sarnelli, M. F., Solara, V., Zucchetti, J. P., Peotta, L., Iazzolino, B., Mazzini, L., Mora, G., & Calvo, A. (2019). Cognitive impairment across ALS clinical stages in a population-based cohort. *Neurology*, 93(10), e984–e994.
- Cistaro, A., Cucurullo, V., Quartuccio, N., Pagani, M., Valentini, M. C., & Mansi, L. (2014). Role of PET and SPECT in the study of amyotrophic lateral sclerosis. *BioMed research international*, 2014, 237437.
- Consonni, M., Iannaccone, S., Cerami, C., Frasson, P., Lacerenza, M., Lunetta, C., Corbo, M., & Cappa, S. F. (2013). The cognitive and behavioural profile of amyotrophic lateral sclerosis: application of the consensus criteria. *Behavioural neurology*, 27(2), 143–153.
- Cooper-Knock, J., Jenkins, T., & Shaw, P. J. (2013). Clinical and molecular aspects of motor neuron disease. In *Colloquium Series on Genomic and Molecular Medicine* (Vol. 2, No. 2, pp. 1–60). Morgan & Claypool Life Sciences.

- Couratier, P., Corcia, P., Lautrette, G., Nicol, M., Preux, P. M., & Marin, B. (2016). Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a review of literature. *Revue neurologique*, *172*(1), 37-45.
- Couratier, P., Corcia, P., Lautrette, G., Nicol, M., & Marin, B. (2017). ALS and frontotemporal dementia belong to a common disease spectrum. *Revue neurologique*, *173*(5), 273–279.
- Crockford, C., Newton, J., Lonergan, K., Chiwera, T., Booth, T., Chandran, S., ... & Abrahams, S. (2018). ALS-specific cognitive and behavior changes associated with advancing disease stage in ALS. *Neurology*, *91*(15), e1370-e1380.
- Cruz, M. P. (2018). Edaravone (Radicava): A Novel Neuroprotective Agent for the Treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management*, *43*(1), 25–28.
- Dardiotis E, Aloizou AM, Siokas V, Patrinos GP, Deretzi G, Mitsias P, Aschner M, Tsatsakis A. The Role of MicroRNAs in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Mol Neurosci*. 2018;66(4):617-28.
- Dardiotis E, Siokas V, Sokratous M, Tsouris Z, Aloizou AM, Florou D, Dastamani M, Mentis AA, Brotis AG. Body mass index and survival from amyotrophic lateral sclerosis: A meta-analysis. *Neurol Clin Pract*. 2018;8(5):437-44.
- De-Bernardi-Ojuel, L., Torres-Collado, L., & García-de-la-Hera, M. (2021). Occupational Therapy Interventions in Adults with Multiple Sclerosis or Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Scoping Review. *International journal of environmental research and public health*, *18*(4), 1432.
- Diamond A. (2013). Executive functions. *Annual review of psychology*, *64*, 135–168.
- Diana, A., Pillai, R., Bongioanni, P., O'Keeffe, A. G., Miller, R. G., & Moore, D. H. (2017). Gamma aminobutyric acid (GABA) modulators for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *The Cochrane database of systematic reviews*, *1*(1), CD006049.
- Dorst, J., & Ludolph, A. C. (2019). Non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. *Therapeutic advances in neurological disorders*, *12*, 1756286419857040.
- Dukic, S., McMackin, R., Buxo, T., Fasano, A., Chipika, R., Pinto-Grau, M., ... & Nasserolelami, B. (2019). Patterned functional network disruption in amyotrophic lateral sclerosis. *Human brain mapping*, *40*(16), 4827-4842.
- Factor-Litvak, P., Al-Chalabi, A., Ascherio, A., Bradley, W., Chío, A., Garruto, R., Hardiman, O., Kamel, F., Kasarskis, E., McKee, A., Nakano, I., Nelson, L. M., & Eisen, A. (2013). Current pathways for epidemiological research in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration*, *14 Suppl 1*(Suppl 1), 33–43.

- Fang, T., Al Khleifat, A., Meurgey, J. H., Jones, A., Leigh, P. N., Bensimon, G., & Al-Chalabi, A. (2018). Stage at which riluzole treatment prolongs survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a retrospective analysis of data from a dose-ranging study. *The Lancet Neurology*, *17*(5), 416-422.
- Gardner, R. C., & Yaffe, K. (2015). Epidemiology of mild traumatic brain injury and neurodegenerative disease. *Molecular and cellular neurosciences*, *66*(Pt B), 75–80.
- Geevasinga, N., Van den Bos, M., Menon, P., & Vucic, S. (2021). Utility of Transcranial Magnetic Stimulation in Studying Upper Motor Neuron Dysfunction in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Brain sciences*, *11*(7), 906.
- Girardi, A., MacPherson, S. E., & Abrahams, S. (2011). Deficits in emotional and social cognition in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropsychology*, *25*(1), 53–65.
- Greco, A., Chiesa, M. R., Da Prato, I., Romanelli, A. M., Dolciotti, C., Cavallini, G. & Bongioanni, P. (2021). Using blood data for the differential diagnosis and prognosis of motor neuron diseases: a new dataset for machine learning applications. *Scientific Reports*, *11*(1), 1-14.
- Groppa, S., Oliviero, A., Eisen, A., Quartarone, A., Cohen, L. G., Mall, V., Kaelin-Lang, A., Mima, T., Rossi, S., Thickbroom, G. W., Rossini, P. M., Ziemann, U., Valls-Solé, J., & Siebner, H. R. (2012). A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *123*(5), 858–882.
- Hardiman, O., Al-Chalabi, A., Chio, A., Corr, E. M., Logroscino, G., Robberecht, W., ... & Van Den Berg, L. H. (2017). Amyotrophic lateral sclerosis. *Nature reviews Disease primers*, *3*(1), 1-19.
- Harwood, C. A., McDermott, C. J., & Shaw, P. J. (2009). Physical activity as an exogenous risk factor in motor neuron disease (MND): a review of the evidence. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, *10*(4), 191-204.
- He, J., Mangelsdorf, M., Fan, D., Bartlett, P., & Brown, M. A. (2015). Amyotrophic lateral sclerosis genetic studies: from genome-wide association mapping to genome sequencing. *The Neuroscientist*, *21*(6), 599-615.
- Henderson, R. D., Garton, F. C., Kiernan, M. C., Turner, M. R., & Eisen, A. (2019). Human cerebral evolution and the clinical syndrome of amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *90*(5), 570-575.
- Hervieu-Bègue, M., Rouaud, O., Petot, A. G., Catteau, A., & Giroud, M. (2016). Semantic memory assessment in 15 patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Revue neurologique*, *172*(4-5), 307-312.

- Hobson, E. V., & McDermott, C. J. (2016). Supportive and symptomatic management of amyotrophic lateral sclerosis. *Nature reviews. Neurology*, *12*(9), 526–538.
- Hu, W. T., Shelnut, M., Wilson, A., Yarab, N., Kelly, C., Grossman, M., Libon, D. J., Khan, J., Lah, J. J., Levey, A. I., & Glass, J. (2013). Behavior matters--cognitive predictors of survival in amyotrophic lateral sclerosis. *PloS one*, *8*(2), e57584.
- Irwin, D., Lippa, C. F., & Swearer, J. M. (2007). Cognition and amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*, *22*(4), 300–312.
- Jaiswal, M. K. (2019). Riluzole and edaravone: A tale of two amyotrophic lateral sclerosis drugs. *Medicinal Research Reviews*, *39*(2), 733-748.
- Jeffery, D., & Fish, A. F. (2018). A journey with amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Christian Nursing*, *35*(3), 152-159.
- Jelsone-Swain, L., Persad, C., Burkard, D., & Welsh, R. C. (2015). Action processing and mirror neuron function in patients with amyotrophic lateral sclerosis: an fMRI study. *PloS one*, *10*(4), e0119862.
- Julian, T. H., Glasgow, N., Barry, A. D. F., Moll, T., Harvey, C., Klimentidis, Y. C., ... & Shaw, P. J. (2021). Physical exercise is a risk factor for amyotrophic lateral sclerosis: Convergent evidence from mendelian randomization, transcriptomics and risk genotypes. *EBioMedicine*, *68*, 103397.
- Jun, K. Y., Park, J., Oh, K. W., Kim, E. M., Bae, J. S., Kim, I., & Kim, S. H. (2019). Epidemiology of ALS in Korea using nationwide big data. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, *90*(4), 395–403.
- Kammaing, J., Leslie, F., Hsieh, S., Caga, J., Mioshi, E., Hornberger, M., Ballard, K. J., Kiernan, M. C., Hodges, J. R., & Burrell, J. R. (2016). Syntactic comprehension deficits across the FTD-ALS continuum. *Neurobiology of aging*, *41*, 11–18.
- Kiernan, M. C., Vucic, S., Cheah, B. C., Turner, M. R., Eisen, A., Hardiman, O., Burrell, J. R., & Zoing, M. C. (2011). Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet (London, England)*, *377*(9769), 942–955.
- Kiernan, M. C., Vucic, S., Talbot, K., McDermott, C. J., Hardiman, O., Shefner, J. M. & Turner, M. R. (2021). Improving clinical trial outcomes in amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Reviews Neurology*, *17*(2), 104-118.
- Körner, S., Siniawski, M., Kollwe, K., Rath, K. J., Krampfl, K., Zapf, A. & Petri, S. (2013). Speech therapy and communication device: impact on quality of life and mood in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, *14*(1), 20-25.

- Kourtesis, P., Christidi, F., Margioli, E., Demenega, C., Rentzos, M., Evdokimidis, I., & Abrahams, S. (2020). The Edinburgh cognitive and behavioral amyotrophic lateral sclerosis screen (ECAS): sensitivity in differentiating between ALS and Alzheimer's disease in a Greek population. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, *21*(1-2), 78-85.
- Kruger, D. (2012). Quick Recertification Series. *Journal of the American Academy of PAs*, *25*(7), 53-55.
- Kumar, D. R., Aslinia, F., Yale, S. H., & Mazza, J. J. (2011). Jean-Martin Charcot: the father of neurology. *Clinical medicine & research*, *9*(1), 46-49.
- Lange, F., Vogts, M. B., Seer, C., Fürkötter, S., Abdulla, S., Dengler, R., Kopp, B., & Petri, S. (2016). Impaired set-shifting in amyotrophic lateral sclerosis: An event-related potential study of executive function. *Neuropsychology*, *30*(1), 120-134.
- Lechtzin, N., Cudkowicz, M. E., de Carvalho, M., Genge, A., Hardiman, O., Mitsumoto, H. & Andrews, J. A. (2018). Respiratory measures in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, *19*(5-6), 321-330.
- Leighton, D. J., Newton, J., Stephenson, L. J., Colville, S., Davenport, R., Gorrie, G., Morrison, I., Swingler, R., Chandran, S., Pal, S., & CARE-MND Consortium (2019). Changing epidemiology of motor neurone disease in Scotland. *Journal of neurology*, *266*(4), 817-825.
- Leite Neto, L., França Júnior, M. C., & Chun, R. (2021). Speech intelligibility in people with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). Inteligibilidade de fala em pessoas com Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA). *CoDAS*, *33*(1), e20190214.
- Leslie, F. V., Hsieh, S., Caga, J., Savage, S. A., Mioshi, E., Hornberger, M. & Burrell, J. R. (2015). Semantic deficits in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, *16*(1-2), 46-53.
- Lillo, P., Mioshi, E., Zoing, M. C., Kiernan, M. C., & Hodges, J. R. (2011). How common are behavioural changes in amyotrophic lateral sclerosis?. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, *12*(1), 45-51.
- Liu, G., Ou, S., Cui, H., Li, X., Yin, Z., Gu, D., & Wang, Z. (2021). Head Injury and Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*, *55*(1), 11-19.
- Logroscino, G., Marin, B., Piccininni, M., Arcuti, S., Chiò, A., Hardiman, O., Rooney, J. Zoccolella, S., Couratier, P., Preux, P. M., Beghi, E., & for EURALS (2018). Referral bias in ALS epidemiological studies. *PloS one*, *13*(4), e0195821.
- Longinetti, E., Regodón Wallin, A., Samuelsson, K., Press, R., Zachau, A., Ronnevi, L. O. & Ingre, C. (2018). The Swedish motor neuron disease quality registry. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, *19*(7-8), 528-537.

- Longinetti, E., & Fang, F. (2019). Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: an update of recent literature. *Current opinion in neurology*, 32(5), 771–776.
- Lulé, D. (2010). Neuroimaging advances in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur Neurol Rev*, 5, 54–8.
- Lulé, D., Diekmann, V., Müller, H. P., Kassubek, J., Ludolph, A. C., & Birbaumer, N. (2010). Neuroimaging of multimodal sensory stimulation in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 81(8), 899–906.
- Lulé, D., Burkhardt, C., Abdulla, S., Böhm, S., Kollwe, K., Uttner, I., Abrahams, S., Bak, T. H., Petri, S., Weber, M., & Ludolph, A. C. (2015). The Edinburgh Cognitive and Behavioural Amyotrophic Lateral Sclerosis Screen: a cross-sectional comparison of established screening tools in a German-Swiss population. *Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration*, 16(1-2), 16–23.
- Luna, J., Logroscino, G., Couratier, P., & Marin, B. (2017). Current issues in ALS epidemiology: variation of ALS occurrence between populations and physical activity as a risk factor. *Revue neurologique*, 173(5), 244–253.
- Machtoub, L., & Kasugai, Y. (2016). *Amyotrophic Lateral Sclerosis: Advances and Perspectives of Neuronanomedicine*. New York: Jenny Stanford Publishing.
- Machts, J., Vielhaber, S., Kollwe, K., Petri, S., Kaufmann, J., & Schoenfeld, M. A. (2018). Global Hippocampal Volume Reductions and Local CA1 Shape Deformations in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Frontiers in neurology*, 9, 565.
- Marconi, A., Meloni, G., Fossati, F., Lunetta, C., Bastianello, S., Melazzini, M., ... & Corbo, M. (2012). Aggressiveness, sexuality, and obsessiveness in late stages of ALS patients and their effects on caregivers. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, 13(5), 452–458.
- Maruyama, Y., Yoshimura, N., Rana, A., Malekshahi, A., Tonin, A., Jaramillo-Gonzalez, A. & Chaudhary, U. (2021). Electroencephalography of completely locked-in state patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroscience research*, 162, 45–51.
- Matuz, T., Birbaumer, N., Hautzinger, M., & Kübler, A. (2015). Psychosocial adjustment to ALS: a longitudinal study. *Frontiers in psychology*, 6, 1197.
- McCane, L. M., Sellers, E. W., McFarland, D. J., Mak, J. N., Carmack, C. S., Zeitlin, D., Wolpaw, J. R., & Vaughan, T. M. (2014). Brain-computer interface (BCI) evaluation in people with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration*, 15(3-4), 207–215.
- Mehta, P., Kaye, W., Raymond, J., Punjani, R., Larson, T., Cohen, J., Muravov, O. & Horton, K. (2018). Prevalence of Amyotrophic Lateral Sclerosis - United States, 2015. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 67(46), 1285–1289.

- Meier, S. L., Charleston, A. J. & Tippett, L. J. (2010). Cognitive and behavioural deficits associated with the orbitomedial prefrontal cortex in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*, 133(11), 3444-3457.
- Mohammadi, B., Kollwe, K., Samii, A., Krampfl, K., Dengler, R., & Münte, T. F. (2009). Changes of resting state brain networks in amyotrophic lateral sclerosis. *Experimental neurology*, 217(1), 147-153.
- Morgan, M. Y., Amodio, P., Cook, N. A., Jackson, C. D., Kircheis, G., Lauridsen, M. M. & Weissenborn, K. (2016). Qualifying and quantifying minimal hepatic encephalopathy. *Metabolic brain disease*, 31(6), 1217-1229.
- National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) (2019). Motor Neuron Diseases Fact Sheet. Available at: <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Fact-Sheets/Motor-Neuron-Diseases-Fact-Sheet> (Assessed 25/9/2021)
- National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) (2021). Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) Fact Sheet. Available at: **Σφάλμα! Η αναφορά της υπερ-σύνδεσης δεν είναι έγκυρη.** (Assessed 25/9/2021)
- Nguyen, H. P., Van Broeckhoven, C., & van der Zee, J. (2018). ALS Genes in the Genomic Era and their Implications for FTD. *Trends in genetics : TIG*, 34(6), 404–423.
- Nichols, N. L., Van Dyke, J., Nashold, L., Satriotomo, I., Suzuki, M., & Mitchell, G. S. (2013). Ventilatory control in ALS. *Respiratory physiology & neurobiology*, 189(2), 429–437.
- Nicolas-Alonso, L. F., & Gomez-Gil, J. (2012). Brain computer interfaces, a review. *Sensors (Basel, Switzerland)*, 12(2), 1211–1279.
- Nieves, J. W., Gennings, C., Factor-Litvak, P., Hupf, J., Singleton, J., Sharf, V., Oskarsson, B., Fernandes Filho, J. A., Sorenson, E. J., D'Amico, E., Goetz, R., Mitsumoto, H., & Amyotrophic Lateral Sclerosis Multicenter Cohort Study of Oxidative Stress (ALS COSMOS) Study Group (2016). Association Between Dietary Intake and Function in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *JAMA neurology*, 73(12), 1425–1432.
- Oberstadt, M.C.F., Esser, P., Classen, J. & Mehnert, A. (2018). Alleviation of Psychological Distress and the Improvement of Quality of Life in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis: Adaptation of a Short-Term Psychotherapeutic Intervention. *Front. Neurol.*, 9, 231.
- Oliveira, A. S. B., & Pereira, R. D. B. (2009). Amyotrophic lateral sclerosis (ALS): three letters that change the people's life. For ever. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 67(3A), 750-782.
- Pagnini, F., Rossi, G., Lunetta, C., Banfi, P., & Corbo, M. (2010). Clinical psychology and amyotrophic lateral sclerosis. *Frontiers in psychology*, 1, 33.
- Palese, F., Sartori, A., Verriello, L., Ros, S., Passadore, P., Manganotti, P. & Pisa, F. E. (2019). Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Friuli-Venezia Giulia, North-Eastern Italy,

- 2002–2014: a retrospective population-based study. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 20(1-2), 90-99.
- Palmieri, A., Naccarato, M., Abrahams, S., Bonato, M., D'ascenzo, C., Balestreri, S. & Sorarù, G. (2010). Right hemisphere dysfunction and emotional processing in ALS: an fMRI study. *Journal of neurology*, 257(12), 1970-1978.
- Palmieri, A., Mento, G., Calvo, V., Querin, G., D'Ascenzo, C., Volpato, C. & Sorarù, G. (2015). Female gender doubles executive dysfunction risk in ALS: a case-control study in 165 patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 86(5), 574-579.
- Pearson, J., Naselaris, T., Holmes, E. A., & Kosslyn, S. M. (2015). Mental Imagery: Functional Mechanisms and Clinical Applications. *Trends in cognitive sciences*, 19(10), 590–602.
- Perez, M., Amayra, I., Lazaro, E., García, M., Martínez, O., Caballero, P. & Varona, L. (2020). Intrusion errors during verbal fluency task in amyotrophic lateral sclerosis. *PloS one*, 15(5), e0233349.
- Pupillo, E., Messina, P., Giussani, G., Logroscino, G., Zoccolella, S., Chiò, A. & EURALS Consortium. (2014). Physical activity and amyotrophic lateral sclerosis: A European population-based case–control study. *Annals of neurology*, 75(5), 708-716.
- Raaphorst, J., van Tol, M. J., De Visser, M., van der Kooi, A. J., Majoie, C. B., Van den Berg, L. H. & Veltman, D. J. (2015). Prose memory impairment in amyotrophic lateral sclerosis patients is related to hippocampus volume. *European journal of neurology*, 22(3), 547-554.
- Radakovic, R., Stephenson, L., Newton, J., Crockford, C., Swingler, R., Chandran, S., & Abrahams, S. (2017). Multidimensional apathy and executive dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Cortex*, 94, 142-151.
- Rafiq, M. K. (2018). The latest in motor neurone disease. *Geriatric Medicine Journal*, 48(12).
- Renton, A. E., Chiò, A., & Traynor, B. J. (2014). State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics. *Nature neuroscience*, 17(1), 17–23.
- Ringholz, G. M., Appel, S. H., Bradshaw, M., Cooke, N. A., Mosnik, D. M. & Schulz, P. E. (2005). Prevalence and patterns of cognitive impairment in sporadic ALS. *Neurology*, 65(4), 586-590.
- Rippon, G. A., Scarmeas, N., Gordon, P. H., Murphy, P. L., Albert, S. M., Mitsumoto, H. & Stern, Y. (2006). An observational study of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Archives of neurology*, 63(3), 345-352.
- Saxon, J. A., Thompson, J. C., Harris, J. M., Ealing, J., Hamdalla, H., Chaouch, A., ... & Snowden, J. S. (2020). The Edinburgh Cognitive and Behavioral ALS Screen (ECAS) in frontotemporal dementia. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 21(7-8), 606-613.

- Sharma A. (2013) Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery. In: Volkmar F.R. (eds) *Encyclopedia of Autism Spectrum Disorders*. Springer, New York, NY.
- Silani, V., Messina, S., Poletti, B., Morelli, C., Doretti, A., Ticozzi, N., & Maderna, L. (2011). The diagnosis of Amyotrophic lateral sclerosis in 2010. *Archives italiennes de biologie*, *149*(1), 5–27.
- Siokas V, Aloizou AM, Liampas I, Tsouris Z, Mentis AA, Nasios G, et al. Lack of association between TREM2 rs75932628 variant and amyotrophic lateral sclerosis. *Mol Biol Rep*. 2021; 48: 2601-2610.
- Siokas V, Karampinis E, Aloizou AM, Mentis AA, Liakos P, Papadimitriou D, et al. CYP1A2 rs762551 polymorphism and risk for amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Sci*. 2021; 42: 175-182.
- Siokas V, Aloizou AM, Liampas I, Bakirtzis C, Nasios G, Paterakis K, et al. Lack of an association between SCFD1 rs10139154 polymorphism and amyotrophic lateral sclerosis. *Mol Med Rep*. 2022; 25.
- Sood, M., & Cooper, R. (2013). Modelling the supervisory system and frontal dysfunction: an architecturally grounded model of the wisconsin card sorting task. In *Proceedings of the Annual Meeting of the Cognitive Science Society* (Vol. 35, No. 35).
- Statland, J. M., Barohn, R. J., McVey, A. L., Katz, J. S., & Dimachkie, M. M. (2015). Patterns of Weakness, Classification of Motor Neuron Disease, and Clinical Diagnosis of Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurologic clinics*, *33*(4), 735–748.
- Stojkovic, T., Stefanova, E., Pekmezovic, T., Peric, S., & Stevic, Z. (2016). Executive dysfunction and survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis: Preliminary report from a Serbian centre for motor neuron disease. *Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration*, *17*(7-8), 543–547.
- Strong, M. J., Abrahams, S., Goldstein, L. H., Woolley, S., Mclaughlin, P., Snowden, J., ... & Turner, M. R. (2017). Amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal spectrum disorder (ALS-FTSD): Revised diagnostic criteria. *Amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal degeneration*, *18*(3-4), 153-174.
- Tharmaratnam, T., Iskandar, M. A., Tabobondung, T. C., Tobbia, I., Gopee-Ramanan, P., & Tabobondung, T. A. (2018). Chronic Traumatic Encephalopathy in Professional American Football Players: Where Are We Now?. *Frontiers in neurology*, *9*, 445.
- Tiryaki, E., & Horak, H. A. (2014). ALS and other motor neuron diseases. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, *20*(5), 1185-1207.
- Tsai, R. M., & Boxer, A. L. (2014). Treatment of frontotemporal dementia. *Current treatment options in neurology*, *16*(11), 319.

- Turner, M. R., Wicks, P., Brownstein, C. A., Massagli, M. P., Toronjo, M., Talbot, K., & Al-Chalabi, A. (2011). Concordance between site of onset and limb dominance in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 82(8), 853-854.
- Turner, M. R., & Swash, M. (2015). The expanding syndrome of amyotrophic lateral sclerosis: a clinical and molecular odyssey. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 86(6), 667-673.
- Vajda, A., McLaughlin, R. L., Heverin, M., Thorpe, O., Abrahams, S., Al-Chalabi, A., & Hardiman, O. (2017). Genetic testing in ALS: A survey of current practices. *Neurology*, 88(10), 991-999.
- van den Bos, M., Geevasinga, N., Higashihara, M., Menon, P., & Vucic, S. (2019). Pathophysiology and Diagnosis of ALS: Insights from Advances in Neurophysiological Techniques. *International journal of molecular sciences*, 20(11), 2818.
- van der Hulst, E. J., Bak, T. H., & Abrahams, S. (2015). Impaired affective and cognitive theory of mind and behavioural change in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 86(11), 1208-1215.
- Veldink, J. H., Kalmijn, S., Groeneveld, G. J., Titulaer, M. J., Wokke, J. H., & van den Berg, L. H. (2005). Physical activity and the association with sporadic ALS. *Neurology*, 64(2), 241-245.
- Wang, H., O'Reilly, É. J., Weisskopf, M. G., Logroscino, G., McCullough, M. L., Thun, M. J., Schatzkin, A., Kolonel, L. N., & Ascherio, A. (2011). Smoking and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a pooled analysis of 5 prospective cohorts. *Archives of neurology*, 68(2), 207-213.
- Watanabe, Y., & Watanabe, T. (2017). Meta-analytic evaluation of the association between head injury and risk of amyotrophic lateral sclerosis. *European Journal of Epidemiology*, 32(10), 867-879.
- Weisskopf, M. G., Cudkowicz, M. E., & Johnson, N. (2015). Military Service and Amyotrophic Lateral Sclerosis in a Population-based Cohort. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 26(6), 831-838.
- Wicks, P., & Frost, J. (2008). ALS patients request more information about cognitive symptoms. *European Journal of Neurology*, 15(5), 497-500.
- Wijesekera, L. C., & Leigh, P. N. (2009). Amyotrophic lateral sclerosis. *Orphanet journal of rare diseases*, 4(1), 1-22.
- Wolpaw, J. R., Bedlack, R. S., Reda, D. J., Ringer, R. J., Banks, P. G., Vaughan, T. M., Heckman, S. M., McCane, L. M., Carmack, C. S., Winden, S., McFarland, D. J., Sellers, E. W., Shi, H., Paine, T., Higgins, D. S., Lo, A. C., Patwa, H. S., Hill, K. J., Huang, G. D., & Ruff, R. L. (2018). Independent home use of a brain-computer interface by people with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*, 91(3), e258-e267.

- Wood-Allum, C., & Shaw, P. J. (2010). Motor neurone disease: a practical update on diagnosis and management. *Clinical medicine (London, England)*, *10*(3), 252–258.
- Woolley, S. C., York, M. K., Moore, D. H., Strutt, A. M., Murphy, J., Schulz, P. E., & Katz, J. S. (2010). Detecting frontotemporal dysfunction in ALS: utility of the ALS Cognitive Behavioral Screen (ALS-CBS™). *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, *11*(3), 303-311.
- Woolley, S. C., & Rush, B. K. (2017). Considerations for Clinical Neuropsychological Evaluation in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Archives of clinical neuropsychology: the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, *32*(7), 906–916.
- Zalc B. (2018). One hundred and fifty years ago Charcot reported multiple sclerosis as a new neurological disease. *Brain: a journal of neurology*, *141*(12), 3482–3488.
- Zarei, S., Carr, K., Reiley, L., Diaz, K., Guerra, O., Altamirano, P. F., Pagani, W., Lodin, D., Orozco, G., & Chinea, A. (2015). A comprehensive review of amyotrophic lateral sclerosis. *Surgical neurology international*, *6*, 171.
- Zhou, S., Zhou, Y., Qian, S., Chang, W., Wang, L., & Fan, D. (2018). Amyotrophic lateral sclerosis in Beijing: Epidemiologic features and prognosis from 2010 to 2015. *Brain and behavior*, *8*(11), e01131.